



(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 202220958 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：110129020

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 06 日

(51)Int. Cl.：

C07D209/96 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D471/10 (2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P31/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/08/07 美國

63/062,943

2020/12/01 美國

63/119,915

2021/05/11 美國

63/186,846

(71)申請人：美商卡司馬療法公司 (美國) CASMA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：梅納德 安德魯 湯瑪斯 MAYNARD, ANDREW THOMAS (US)；梅雷迪斯 艾

力克 李 MEREDITH, ERIK LEE (US)；桑德斯 傑佛瑞 歐文 SAUNDERS,

JEFFREY OWEN (US)；林 間 LIN, JIAN (US)；福塔內 喬治 加西亞

FORTANET, JORGE GARCIA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：54 項 圖式數：0 共 317 頁

(54)名稱

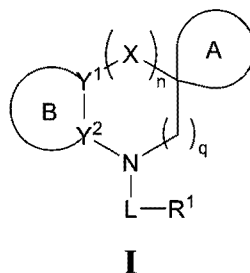
TRPML 調節劑

(57)摘要

本發明提供化合物、其醫藥學上可接受之組成物及其使用方法。

The present invention provides compounds, pharmaceutically acceptable compositions thereof, and methods of using the same.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

TRPML調節劑

【英文發明名稱】

TRPML MODULATORS

【中文】

本發明提供化合物、其醫藥學上可接受之組成物及其使用方法。

【英文】

The present invention provides compounds, pharmaceutically acceptable compositions thereof, and methods of using the same.

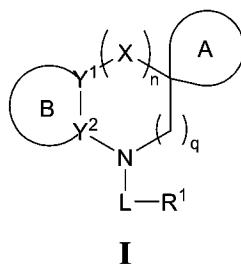
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

TRPML調節劑

【英文發明名稱】

TRPML MODULATORS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 瞬時受體電位黏脂素-1 (Transient Receptor Potential Mucolipin-1) (亦稱為TRPML1或ML1)係溶酶體中調節溶酶體轉運之某些態樣(包括自噬)之Ca²⁺通道。參見Wang等人，PNAS, E1373-E1381 (2015年3月2日)。具體而言，TRPML1係將陽離子自溶酶體之管腔運輸至細胞溶質的向內整流之電流通道。參見Di Paolda等人，Cell Calcium 69:112-121 (2018)。經由TRPML1自溶酶體釋放Ca²⁺調節轉錄因子EB活性。參見Medina等人，Nat. Cell. Biol., 17(3):288-299 (2015)。

【發明內容】

【0002】 最近已發現自噬上調有益於罹患諸多疾病及病症之患者。舉例而言，已報導，誘導自噬促進肝毒性 α -1-抗胰蛋白酶(ATZ)於肝臟中之清除。參見 Pastore等人，EMBO Mol. Med. 5(3): 397-412 (2013年3月)。此外，最近發現自噬可用於治療神經退化性病症、癌症及心臟疾病。參見Pierzynowska等人，Metab. Brain Dis., 33(4); 989-1008 (2018) (討論神經退化性病症)；Nelson及Shacka，Curr. Pathobiol. Rep., 1(4): 239-245 (2013) (討論癌症)；Sciaretta等人，Annual Review of Physiology, 80:1-26(2018) (討論心臟疾病)；Maiuri及Kroemer，Cell

Death & Differentiation, 26: 680-689 (2019) (大體討論自噬之治療應用)。

【0003】 本揭示案尤其提供用於調節(例如，上調)自噬之技術。例如，在一些實施例中，本揭示案證實某些TRPML調節方法(例如，TRPML促效，包括TRPML1、TPRML2及/或TRPML3之促效)在增強自噬中之有效性。因此，本揭示案尤其證實靶向如本文所述之TRPML(例如，TRPML1、TRPML2及/或TRPML3)可增強自噬。

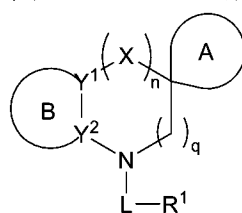
【0004】 本揭示案亦提供某些技術，該等技術用於醫學中，特別是用於治療某些疾病、病症或疾患，及/或用於鑑別、表徵及/或製造可用於治療該等疾病、病症或疾患之某些劑及/或包含或遞送該等劑之組成物。

【0005】 在一些實施例中，本揭示案證實調節(例如，激動)TRPML(例如，TRPML1、TRPML2及/或TRPML3)及/或以其他方式增強自噬可用於治療某些疾病、病症或疾患。

【0006】 因此，期望鑑別促進自噬之方法及模式。鑒於TRPML於自噬中之作用，本文闡述TRPML(例如，TRPML1、TRPML2及/或TRPML3)調節劑可用於促進自噬及/或治療某些疾病、病症或疾患。

【0007】 具體而言，本申請案提供可用於調節TRPML(例如，TRPML1、TRPML2及/或TRPML3)之技術。

【0008】 在一些實施例中，本揭示案提供及/或利用為具有如下式I所示化學結構之小分子化合物之TRMPL調節劑：



I

第 2 頁(發明說明書)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

X係 $\text{-NR}^5\text{-}$ 、 $\text{-C(R}^5\text{)}_2\text{-}$ 、 -C(O)- 或 -O- ；

Y^1 及 Y^2 中之每一者係獨立地選自N及C；

L係視情況經取代之選自以下之基團： $\text{-C}_0\text{-C}_6$ 伸烷基 $\text{-S(O)}_2\text{-}$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{-C}_0\text{-C}_6$ 伸烷基、 $\text{-S(O)-C}_0\text{-C}_6$ 伸烷基、 $\text{-C}_0\text{-C}_6$ 伸烷基 -S(O)- 、 $\text{-C(O)-C}_0\text{-C}_6$ 伸烷基、 $\text{-C(O)-O-C}_0\text{-C}_6$ 伸烷基、 $\text{-C(O)-N(R}^8\text{)-C}_0\text{-C}_6$ 伸烷基、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基及 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 伸環烷基；

A係 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 環脂族基或包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中A經 $(\text{R}^2)_m$ 取代；

B係稠合的視情況經取代之 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 芳基或視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；

R^1 係選自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 環脂族基、 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 芳基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中 R^1 經 $(\text{R}^3)_p$ 取代；

每一 R^2 獨立地為鹵基、側氧基、 $\text{-NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 -C(O)O-R^{2a} 、 -O-C(O)R^{2a} 、 -S(O)_2 、 $\text{-S(O)}_2\text{-R}^{2a}$ 、 $\text{-C(O)-NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $\text{-N(R}^{2a}\text{)-C(O)-R}^{2b}$ 、 -C(O)-R^{2a} 、 -O-R^{2a} 、 $\text{-O-C(O)-NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $\text{-NH-C(O)-NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 -NH-C(O)-OR^{2a} 、 $\text{-NH-S(O)}_2\text{-R}^{2a}$ 、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基 $\text{-C(O)-NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{2a} 及每一 R^{2b} 係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 環脂族基、 $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ 芳基、包含1至4個選自

N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₅-C₁₂芳基、C₃-C₁₂環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之C₁-C₆脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C₃-C₁₂環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{3c} 係獨立地選自H、OH及視情況經取代之C₁-C₆脂族基；
每一 R^5 係獨立地選自氫、鹵基、-CN及視情況經取代之C₁-C₆脂族基；

R^8 係選自H及視情況經取代之C₁-C₆脂族基；
 n 係0或1；
 m 係0至4；
 p 係0至4；且
 q 係1或2。

定義

【0009】 促效劑：如本文所用，術語「促效劑」通常係指與其不存在時所觀察到之水準或活性相比(或與其處於不同水準時相比)，存在或水準與靶標之水準或活性升高相關之劑。在一些實施例中，促效劑係其存在

或水準與靶標水準或活性相關者，該靶標水準或活性與特定參考水準或活性(例如，在適當參考條件(諸如已知促效劑例如陽性對照之存在)下觀察到之水準或活性)相當或大於特定參考水準或活性。在一些實施例中，促效劑可為直接促效劑，此乃因其直接對靶標施加其影響(例如，直接與靶標相互作用)；在一些實施例中，促效劑可為間接促效劑，此乃因其間接施加其影響(例如，藉由作用於靶標之調節劑，諸如與其相互作用，或與另一組分或實體相互作用)。

【0010】 脂族：術語「脂族」係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即，無支鏈)或具支鏈、經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元之單環烴或二環烴，但其並非芳族(在本文中亦稱為「環脂族」)，其具有連接至分子其他部分之單一點或超過一個點。除非另外指定，否則脂族基團含有1-12個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基團含有1-6個脂族碳原子(例如， C_{1-6})。在一些實施例中，脂族基團含有1-5個脂族碳原子(例如， C_{1-5})。在其他實施例中，脂族基團含有1-4個脂族碳原子(例如， C_{1-4})。在其他實施例中，脂族基團含有1-3個脂族碳原子(例如， C_{1-3})，且在其他實施例中，脂族基團含有1-2個脂族碳原子(例如， C_{1-2})。在一些實施例中，「環脂族」係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元之單環 C_{3-8} 烴或二環 C_{7-10} 烴，但其並非芳族，其具有連接至分子其他部分之單一點或超過一個點。適宜脂族基包括但不限於直鏈或具支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基或炔基及其雜化物(hybrid)。較佳脂族基係 C_{1-6} 烷基。

【0011】 烷基：單獨或作為較大部分之一部分使用之術語「烷基」係指具有(除非另外指定) 1-12個、1-10個、1-8個、1-6個、1-4個、1-3個

或1-2個碳原子(例如， C_{1-12} 、 C_{1-10} 、 C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 或 C_{1-2})的視情況經取代之直鏈或具支鏈飽和烴基。例示性烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基及庚基。

【0012】 **伸烷基**：術語「伸烷基」(「alkylene」及「alkylenyl」)可互換使用且係指二價烷基。在一些實施例中，「伸烷基」係二價直鏈或具支鏈烷基。在一些實施例中，「伸烷基鏈」係聚亞甲基，亦即 $-(CH_2)_n-$ ，其中n係正整數，例如，1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。視情況經取代伸烷基鏈係一或多個亞甲基氫原子視情況經取代基置換之聚亞甲基。適宜取代基包括下文針對經取代脂族基團闡述之彼等且亦包括本文說明書中闡述之彼等。應瞭解，伸烷基之兩個取代基可一起形成環系統。在某些實施例中，兩個取代基可一起形成3至7員環。取代基可位於相同或不同原子上。後綴「-伸基」(「-ene」或「-enyl」)在連接至本文中之某些基團時，意欲指該基團之二官能部分。舉例而言，「-伸基」(「-ene」或「-enyl」)在連接至「環丙基」時，變成「伸環丙基」(「cyclopropylene」或「cyclopropylenyl」)且意欲指二官能環丙基，例如，.

【0013】 **烯基**：單獨或作為較大部分之一部分使用之術語「烯基」係指具有至少一個雙鍵且具有(除非另外指定) 2-12個、2-10個、2-8個、2-6個、2-4個或2-3個碳原子(例如， C_{2-12} 、 C_{2-10} 、 C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 或 C_{2-3})的視情況經取代之直鏈或具支鏈或環狀烴基。例示性烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基及庚烯基。術語「環烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有約3至約10個碳原子的視情況經取代之非芳族單環或多環環系統。例示性單環環烯基環包括環戊烯基、環己烯基及環庚烯基。

【0014】 **伸烯基**：術語「伸烯基」(「alkenylene」及

「alkenylenyl」)可互換使用且係指二價烯基。在一些實施例中，「伸烯基」係二價直鏈或具支鏈烯基。

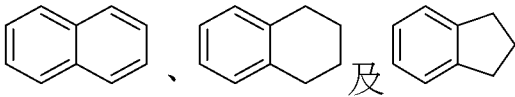
【0015】 **炔基**：單獨或作為較大部分之一部分使用之術語「炔基」係指具有至少一個三鍵且具有(除非另外指定) 2-12個、2-10個、2-8個、2-6個、2-4個或2-3個碳原子(例如， C_{2-12} 、 C_{2-10} 、 C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 或 C_{2-3})的視情況經取代之直鏈或具支鏈炔基。例示性炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及庚炔基。

【0016】 **伸炔基**：術語「伸炔基」(「alkynylene」及「alkynylenyl」)可互換使用且係指二價炔基。在一些實施例中，「伸炔基」係二價直鏈或具支鏈炔基。

【0017】 **類似物**：如本文所用，術語「類似物」係指與參考物質共享一或多種特定結構特徵、要素、組分或部分之物質。通常，「類似物」顯示出與參考物質之顯著結構相似性，例如共享核心或共有結構，但亦在某些離散方式上不同。在一些實施例中，類似物係可由參考物質生成之物質，例如藉由參考物質之化學操作。在一些實施例中，類似物係可藉助進行實質上類似於(例如，共享複數個步驟)生成參考物質之合成過程而生成之物質。在一些實施例中，類似物係或可係藉助實施不同於用於生成參考物質之合成過程生成。

【0018】 **拮抗劑**：如熟習此項技術者所應理解，術語「拮抗劑」通常係指與其不存在時所觀察到之水準或活性相比(或與其處於不同水準時相比)，存在或水準與靶標之水準或活性降低相關之劑。在一些實施例中，拮抗劑係其存在或水準與靶標水準或活性相關者，該靶標水準或活性與特定參考水準或活性(例如，在適當參考條件(諸如已知拮抗劑例如陽性

對照之存在)下觀察到之水準或活性)相當或小於特定參考水準或活性。在一些實施例中，拮抗劑可為直接拮抗劑，此乃因其直接對靶標施加其影響(例如，直接與靶標相互作用)；在一些實施例中，拮抗劑可為間接拮抗劑，此乃因其間接施加其影響(例如，藉由作用於靶標之調節劑，諸如與其相互作用，或與另一組分或實體相互作用)。

【0019】 芳基：術語「芳基」係指具有總共5至14個環成員(例如，C₅-C₁₄)之單環及二環環系統，其中該系統中之至少一個環係芳族且其中該系統中之每一環含有3至7個環成員。在一些實施例中，「芳基」含有介於6與12個之間之總環成員(例如，C₆-C₁₂)。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指可具有一或多個取代基之芳族環系統，其包括但不限於苯基、聯苯基、萘基、蒽基及諸如此類。除非另外指定，否則「芳基」係烴。在一些實施例中，「芳基」環系統係與非芳族環(例如，環烷基)稠合之芳族環(例如，苯基)。稠合之芳基環之實例包括 。

【0020】 相關：當該術語在本文中使用时，若一個事件或實體之存在、水準及/或形式與另一事件或實體之存在、水準及/或形式相關聯，則兩個事件或實體彼此「相關」。舉例而言，若特定實體(例如，多肽、遺傳標記(genetic signature)、代謝物、微生物等)之存在、水準及/或形式與特定疾病、病症或疾患之發生率及/或易感性相關(例如，在相關群體中)，則認為該實體與該疾病、病症或疾患相關。在一些實施例中，若兩個或更多個實體直接或間接相互作用，使得其在物理上彼此接近及/或保持接近，則其在物理上彼此「締合」。在一些實施例中，兩個或更多個在物理上彼此締合之實體彼此共價連接；在一些實施例中，兩個或更多個在物理

上彼此締合之實體並非彼此共價連接，而是非共價締合，例如藉助氫鍵、凡得瓦(van der Waals)相互作用、疏水相互作用、磁性及其組合。

【0021】 生物樣品：如本文所用，術語「生物樣品」通常係指自所關注生物來源(例如，組織或生物體或細胞培養物)獲得或衍生而來之樣品，如本文所述。在一些實施例中，所關注來源包含生物體，諸如動物或人類。在一些實施例中，生物樣品係或包含生物組織或流體。在一些實施例中，生物樣品可係或包含骨髓；血液；血球；腹水；組織或細針生檢樣品；含有細胞之體液；自由浮動性核酸；痰；唾液；尿液；腦脊髓液；腹膜液；胸膜液；糞便；淋巴；婦科液；皮膚拭子；陰道拭子；經口拭子；鼻拭子；洗滌液或灌洗液，諸如管灌洗液或枝氣管肺泡灌洗液；抽吸物；刮取物；骨髓樣本；組織生檢樣本；手術樣本；糞便、其他體液、分泌物及/或排泄物；及/或來自其之細胞等。在一些實施例中，生物樣品係或包含自個體獲得之細胞。在一些實施例中，所獲得之細胞係或包括來自獲得樣品之個體之細胞。在一些實施例中，樣品係藉由任何適當手段直接自所關注來源獲得之「原始樣品」。舉例而言，在一些實施例中，原始生物樣品係藉由選自由以下組成之群之方法獲得：生檢(例如，細針抽吸或組織生檢)、手術、收集體液(例如，血液、淋巴液、糞便等)等。在一些實施例中，如將自上下文明顯可見，術語「樣品」係指藉由處理原始樣品(例如，藉由去除原始樣品之一或多種組分及/或藉由向其添加一或多種劑)所獲得之製劑。舉例而言，使用半滲透膜進行過濾。該「經處理樣品」可包含例如自樣品提取或藉由使原始樣品經受諸如擴增或逆轉錄 mRNA、分離及/或純化某些組分等之技術而獲得之核酸或蛋白質。

【0022】 生物標記物：術語「生物標記物」與其在此項技術中之使

用一致，在本文中用於指其存在或水準與所關注特定生物事件或狀態相關聯而使得認為其係該事件或狀態之「標記物」之實體(或其形式)。僅舉數例而言，在一些實施例中，生物標記物可為或包含用於特定疾病狀態，或用於可出現、發生或復發特定疾病、病症或疾患之可能性之標記物。在一些實施例中，生物標記物可為或包含用於特定疾病或治療結果或其可能性之標記物。因此，在一些實施例中，生物標記物係預測所關注的相關生物事件或狀態，在一些實施例中，生物標記物係預後所關注的相關生物事件或狀態，在一些實施例中，生物標記物係診斷所關注的相關生物事件或狀態。

【0023】 **載劑**：如本文所用，術語「載劑」係指組成物與其一起投與之稀釋劑、佐劑、賦形劑或媒劑。在一些例示性實施例中，載劑可包括無菌液體，諸如例如水及油，包括石油、動物、植物或合成來源之油，諸如例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及諸如此類。在一些實施例中，載劑係或包括一或多種固體組分。

【0024】 **組合療法**：如本文所用，術語「組合療法」係指個體同時暴露於兩種或更多種治療方案(例如，兩種或更多種治療劑或模式)之彼等情形。在一些實施例中，兩種或更多種方案可同時投與；在一些實施例中，該等方案可依序投與(例如，第一方案之所有「劑量」在第二方案之任何劑量投與之前投與)；在一些實施例中，該等劑係以重疊之投與方案投與。在一些實施例中，組合療法之「投與」可涉及向接受組合中其他劑或模式之個體投與一或多種劑或模式。為清楚起見，組合療法不要求個別劑以單一組成物形式(或者甚至必定同時)一起投與，儘管在一些實施例中，兩種或更多種劑或其活性部分可以組合組成物形式一起投與，或者甚

至以組合化合物形式(例如，作為單一化學複合物或共價實體之一部分)投與。

【0025】 相當：如本文所用，術語「相當」係指兩種或更多種劑、實體、情形、條件集合等，其可能彼此不相同，但足夠相似以容許其之間之比較，使得熟習此項技術者應瞭解，可基於所觀察到之差異或相似性合理地得出結論。在一些實施例中，條件、環境、個體或群體之相當集合之特徵在於複數個實質上一致之特徵及一個或少量變化之特徵。熟習此項技術者將理解，在上下文中，兩種或更多該等劑、實體、情形、條件集合等在任何給定情況下視為相當需要何種一致性程度。舉例而言，熟習此項技術者應瞭解，當特徵在於足夠數目及類型的實質上一致之特徵以保證合理之結論時，環境、個體或群體之集合彼此相當，該結論即在環境、個體或群體之不同集合下或用環境、個體或群體之不同集合獲得之結果或觀察到之現象之差異係由彼等變化之特徵之變化引起或指示該變化。

【0026】 組成物：熟習此項技術者應瞭解，術語「組成物」可用於指包含一或多種指定組分之離散物理實體。一般而言，除非另外指定，否則組成物可為任何形式—例如，氣體、凝膠、液體、固體等。

【0027】 環脂族：如本文所用，術語「環脂族」係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元之單環 C_{3-8} 烴或二環 C_{7-10} 烴，但其並非芳族，其具有連接至分子其他部分之單一點或超過一個點。

【0028】 環烷基：如本文所用，術語「環烷基」係指約3至約10個環碳原子之視情況經取代之飽和環單環或多環系統。例示性單環環烷基環包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

【0029】 劑型或單位劑型：熟習此項技術者應瞭解，術語「劑型」

可用於指用於投與個體之活性劑(例如，治療劑或診斷劑)之物理離散單位。通常，每一該單位皆含有預定量之活性劑。在一些實施例中，該量係適於根據已在投與相關群體時確定與期望或有益結果相關之給藥方案(亦即，根據治療性給藥方案)投與的單位劑量(或其整分數(whole fraction))。熟習此項技術者瞭解，投與特定個體之治療組成物或劑之總量由一或多位主治醫生確定，且可涉及多種劑型之投與。

【0030】 給藥方案或治療方案：熟習此項技術者應瞭解，術語「給藥方案」及「治療方案」可用於指通常以時間段分開之經個別投與個體的一組單位劑量(通常超過一個)。在一些實施例中，給定治療劑具有推薦之給藥方案，其可涉及一或多個劑量。在一些實施例中，給藥方案包含複數個劑量，該等劑量中之每一者在時間上與其他劑量分開。在一些實施例中，單個劑量彼此以相同長度之時段分開；在一些實施例中，給藥方案包含複數個劑量及至少兩個分開單個劑量之不同時段。在一些實施例中，給藥方案內所有劑量皆具有相同單位劑量。在一些實施例中，給藥方案內所有劑量皆具有不同量。在一些實施例中，給藥方案包含第一劑量之第一劑量，接著係一或多個不同於第一劑量之第二劑量之額外劑量。在一些實施例中，給藥方案包含第一劑量之第一劑量，接著係一或多個與第一劑量相同之第二劑量之額外劑量。在一些實施例中，當在相關群體中投與時，給藥方案與期望或有益結果相關(亦即，係治療性給藥方案)。

【0031】 工程改造：一般而言，術語「工程改造」係指已藉由人工操作之態樣。舉例而言，在一些實施例中，若小分子之結構及/或生產係由人工設計和/或實施的，則可認為該小分子係經工程改造的。類似地，

在一些實施例中，當兩個或更多個不以自然界中之該順序連接在一起之序列經人工操作以在經工程改造之多核苷酸中彼此直接連接時，多核苷酸可視為「經工程改造」。舉例而言，在本發明之一些實施例中，經工程改造之多核苷酸包含調節序列，該調節序列在自然界中發現與第一編碼序列可操作締合，但不與第二編碼序列可操作締合，藉由人工連接，使得其與第二編碼序列可操作地締合。相當地，若細胞或生物體已經操作而使得其遺傳資訊被改變(例如，已例如藉由轉化、交配、體細胞雜交、轉染、轉導或另一機制引入先前不存在之新遺傳材料，或者例如藉由取代或缺失突變，或者藉由交配方案改變或去除先前存在之遺傳材料)，則該細胞或生物體視為「經工程改造」。正如通常實踐及熟習此項技術者所理解的，經工程改造多核苷酸之表現產物及/或經工程改造多核苷酸或細胞之子代通常仍被稱為「經工程改造」，即使實際操作係在先前之實體上實施。

【0032】 **賦形劑**：如本文所用，術語「賦形劑」係指可包括在醫藥組成物中(例如)以提供或有助於期望稠度或穩定作用之非治療劑。適宜醫藥賦形劑包括例如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻穀、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙烯、二醇、水、乙醇及諸如此類。

【0033】 **雜脂族**：如本文所用之術語「雜脂族」或「雜脂族基」表示除碳原子外，還具有1至5個雜原子的視情況經取代之烴部分，其可為直鏈(亦即，無支鏈)、具支鏈或環狀(「雜環」)且可為完全飽和，或者可含有一或多個不飽和單元，但其並非芳族。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式以及鹼性氮之任何四級銨化形式。術語「氮」亦包括經取代之氮。除非另外指定，否則雜脂族基團含有1-10個碳

原子，其中1-3個碳原子視情況且獨立地經選自氧、氮及硫之雜原子置換。在一些實施例中，雜脂族基團含有1-4個碳原子，其中1-2個碳原子視情況且獨立地經選自氧、氮及硫之雜原子置換。在其他實施例中，雜脂族基團含有1-3個碳原子，其中1個碳原子視情況且獨立地經選自氧、氮及硫之雜原子置換。適宜雜脂族基包括但不限於直鏈或具支鏈之雜烷基、雜烯基及雜炔基。舉例而言，1至10個原子之雜脂族基包括以下例示性基團：-O-CH₃、-CH₂-O-CH₃、-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃及諸如此類。

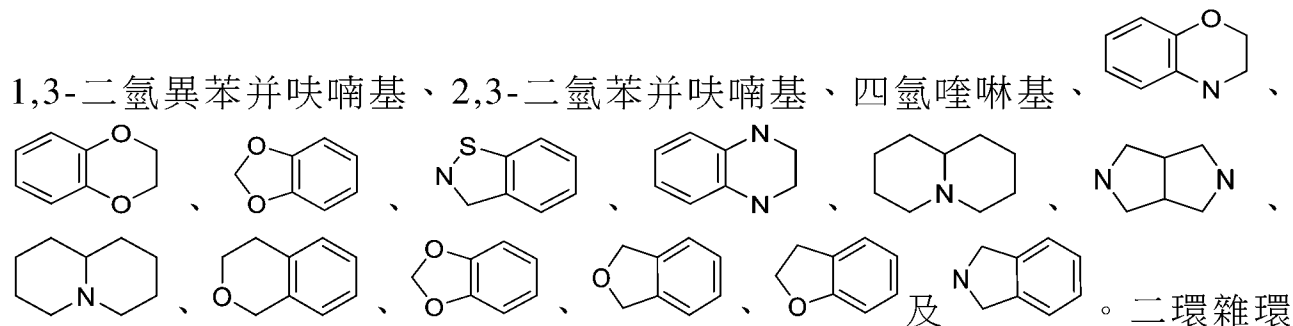
【0034】 雜芳基：單獨使用或作為較大部分(例如，「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」)之一部分使用之術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有5至12個環原子之單環或二環基團(例如，5至6員單環雜芳基或9至12員二環雜芳基)；其具有6、10或14個以環狀陣列共享之 π 電子；且除碳原子外還具有1至5個雜原子。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式以及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括但不限於噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡嗪基、吡啶并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡咯并吡啶基、吡咯并吡嗪基、噻吩并嘧啶基、三唑并吡啶基及苯并異噁唑基。如本文所用之術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括雜芳族環與一或多個芳基、環脂族或雜環基環稠合之基團，其中連接基團或連接點在雜芳族環(亦即，具有1至3個雜原子之雜芳基環)上。非限制性實例包括吡啶基、異吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異

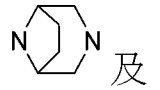
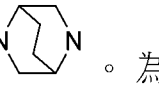
喹啉基、噌啉基、酞吡基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、吡啉基、吡啉基、啡吡基、啡噻吡基、啡噻吡基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、吡啉并[2,3-b]-1,4-噻吡-3(4H)-酮及苯并異噻啉基。雜芳基可為單環或雙環。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」、「雜芳基」或「雜芳族」互換使用，該等術語中之任一者包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

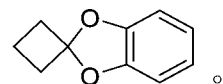
【0035】 **雜原子**：如本文所用之術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任一氧化形式以及鹼性氮之任一四級銨化形式。

【0036】 **雜環**：如本文所用，術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基團」及「雜環狀環」可互換使用且係指飽和或部分不飽和，且除碳原子外還具有一或多個(諸如1至4個)如上文所定義之雜原子之穩定3至8員單環或7至12員二環或10至16員多環雜環部分。當參考雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。作為實例，在具有0至3個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和或部分不飽和環中，氮可為N (如在3,4-二氮-2H-吡咯基中)、NH (如在吡咯啉基中)或NR⁺(如在N-經取代吡咯啉基中)。雜環可在產生穩定結構的任一雜原子或碳原子處連接至其側基，且任一環原子可視情況經取代。該等飽和或部分不飽和之雜環基團之實例包括但不限於氮雜環丁基、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、六氫吡啉基、十氫喹啉基、噻啉基、六氫吡吡基、二噻烷基、二氧戊環基、二氮雜環庚三烯基、氧氮雜環庚三烯基(oxazepinyl)、硫氮雜環庚三烯基(thiazepinyl)、嗎啉基及硫代嗎啉基(thiamorpholinyl)。雜環基可為單環、二環、三環或多環，較佳單環、二環或三環，更佳單環或二環。術語

「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。二環雜環亦包括雜環稠合至一或多個芳基環之基團。例示性二環雜環基團包括吡啶基、異吡啶基、苯并間二氧雜環戊烯基、



亦可為螺環系統(例如，除碳原子外還具有一或多個如上文所定義之雜原子(例如，1、2、3或4個雜原子)之7至11員螺環稠合雜環)。二環雜環亦可為橋接環系統(例如具有1、2或3個橋接原子之7至11員橋接雜環)。例示性橋接環系統包括及。為螺環之例示性多環雜環系統包括



【0037】調節劑：如本文所用之術語「調節劑」係指可改變另一分子(例如，蛋白質)之活性之化合物(例如，小分子)。舉例而言，在一些實施例中，調節劑與不存在調節劑下一定類型之分子某一活性之量級相比可引起該活性之量級增加或降低。舉例而言，調節劑可為具有特定靶標之促效劑或拮抗劑，彼等術語定義於本文中。舉例而言，在一些實施例中，調節劑係促效劑。在一些實施例中，調節劑係拮抗劑。

【0038】經口：如本文所用之片語「經口投與」(「oral administration」及「administered orally」)「經口投與」具有其此項技術中所理解之含義，係指藉由口投與化合物或組成物。

【0039】非經腸：如本文所用之片語「非經腸投與」(「parenteral administration」及「administered parenterally」)具有其此項技術中所理

解之含義，係指除經腸及局部投與外通常藉由注射之投與模式，且包括但不限於靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、真皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊椎內以及胸骨內注射及輸注。

【0040】 **部分不飽和**：如本文所用，術語「部分不飽和」係指在環原子之間包括至少一個雙鍵或三鍵之環部分。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不欲包括如本文所定義之芳族(例如，芳基或雜芳基)部分。

【0041】 **患者或個體**：如本文所用，術語「患者」或「個體」係指例如出於實驗、診斷、預防、美容及/或治療目的而投與或可投與所提供組成物之任何生物體。典型患者或個體包括動物(例如，哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、兔、非人類靈長類動物及/或人類)。在一些實施例中，患者係人類。在一些實施例中，患者或個體罹患或易患一或多種病症或疾患。在一些實施例中，患者或個體展示病症或疾患之一或多種症狀。在一些實施例中，患者或個體已診斷患有一或多種病症或疾患。在一些實施例中，患者或個體正接受或已接受某些針對診斷及/或治療疾病、病症或疾患之療法。

【0042】 **醫藥組成物**：如本文所用，術語「醫藥組成物」係指與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之活性劑。在一些實施例中，活性劑以適於以治療或給藥方案投與之單位劑量量存在，當投與相關群體時，該方案顯示出達成預定治療作用之統計學顯著概率。在一些實施例中，可以特別方式調配醫藥組成物以供以固體或液體形式投與，包括彼等適於以下投與方式者：經口投與，例如獸用頓服藥(drench) (水性或非水性溶液

或懸浮液)、錠劑(例如彼等靶向頰、舌下及全身吸收者)、大丸劑、粉劑、顆粒劑、施用於舌之糊劑；非經腸投與，例如皮下、肌肉、靜脈內或硬膜外注射(例如)無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物；局部施用，例如以乳膏、軟膏劑或受控釋放貼劑或噴霧劑形式施用至皮膚、肺或口腔；陰道內或直腸內投與，例如以子宮托、乳膏或發泡劑形式投與；舌下投與；經眼投與；經皮投與；或經鼻、肺投與，及施用於其他黏膜表面。

【0043】 醫藥學上可接受：如本文所用之片語「醫藥學上可接受」係指彼等在合理地醫學診斷範圍內適用於與人類及動物組織接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症、與合理的效益/風險比相稱之化合物、材料、組成物及/或劑型。

【0044】 醫藥學上可接受之載劑：如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」意指醫藥學上可接受之材料、組成物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑或溶劑囊封材料，其參與將標的化合物自身體之一個器官或一部分運載或輸送至身體之另一器官或另一部分。在與調配物之其他成分相容且對患者無害之意義上，每一載劑必須係「可接受的」。一些可用作醫藥學上可接受之載劑之材料的實例包括：糖類，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，諸如可可油及栓劑蠟；油類，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及豆油；二醇類，諸如丙二醇；多元醇類，諸如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯類，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無致熱源的水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；pH緩

衝溶液；聚酯；聚碳酸酯及/或聚酸酐；及其他用於醫藥調配物中之無毒相容物質。

【0045】 醫藥學上可接受之鹽：如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指適合在醫藥學背景下使用的該等化合物之鹽，亦即，在合理醫學判斷範圍內適用於接觸人類及低等動物組織而無過度毒性、刺激、過敏反應及諸如此類且與合理益處/風險比相稱之鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中眾所周知。舉例而言，S. M. Berge 等人於 *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977) 中詳細闡述了醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括但不限於無毒性酸加成鹽，其係胺基與以下形成之鹽：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸；或有機酸，諸如乙酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸；或藉由使用此項技術中所用其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括但不限於己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及諸如此類。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及諸如此類。在

一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括(若適當)使用抗衡離子(諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6個碳原子之烷基磺酸根及芳基磺酸根)形成之無毒性銨、四級銨及胺陽離子。

【0046】 **多環**：如本文所用，術語「多環」係指具有兩個或更多個環之飽和或不飽和環系統(例如，雜環基環、雜芳基環、環烷基環或芳基環)，其具有介於7與20個之間之原子，其中一或多個碳原子係兩個毗鄰環所共有。舉例而言，在一些實施例中，多環環系統係指具有三個或更多個環之飽和或不飽和環系統(例如，雜環基環、雜芳基環、環烷基環或芳基環)，其具有介於14與20個之間之原子，其中一或多個碳原子係兩個毗鄰環所共有。多環環系統中之環可係稠合的(亦即，二環或三環)、螺環或其組合。

【0047】 **預防(Prevent或prevention)**：如本文所用，術語「預防」(「prevent」或「prevention」)在結合疾病、病症及/或疾患之發生使用時，係指降低出現疾病、病症及/或疾患之風險及/或延遲疾病、病症或疾患之一或多個特徵或症狀之發作。當疾病、病症或疾患之發作已延遲預定時間段時，可認為預防完成。

【0048】 **參考**：如本文所用，闡述相對於其實施比較之標準或對照。舉例而言，在一些實施例中，將所關注之劑、動物、個體、群體、樣品、序列或值與參考或對照之劑、動物、個體、群體、樣品、序列或值進行比較。在一些實施例中，參考或對照實質上與所關注測試或確定同時被測試及/或確定。在一些實施例中，參考或對照係視情況以有形介質體現之歷史參考或對照。通常，如熟習此項技術者將理解，參考或對照係在與處於評估中之條件或環境相當之條件或環境下確定或表徵。熟習此項技術

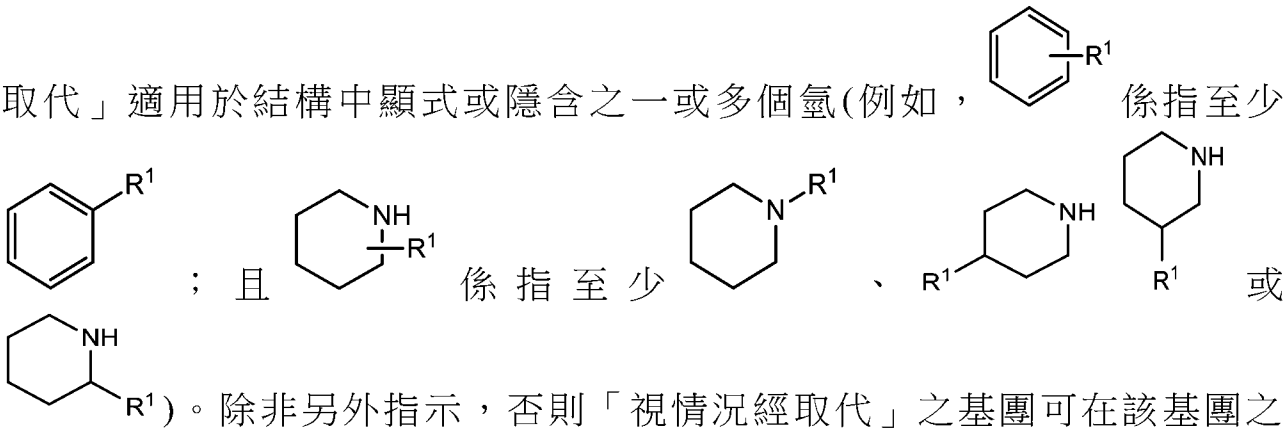
者應瞭解，何時存在足夠相似性以證明對特定的可能參考或對照之依賴性和/或與其進行比較係合理的。

【0049】 樣品：如本文所用，術語「樣品」通常係指自所關注來源獲得或衍生而來之材料之等分試樣。在一些實施例中，所關注來源係生物或環境來源。在一些實施例中，所關注來源可為或包含細胞、組織或生物體，諸如微生物、植物或動物(例如，人類)。在一些實施例中，所關注來源係或包含生物組織或流體。在一些實施例中，所關注來源可為或包括在生產運行中生成之製劑。在一些實施例中，樣品係藉由任何適當手段直接自所關注來源獲得之「原始樣品」。在一些實施例中，如將自上下文明顯可見，術語「樣品」係指藉由處理原始樣品(例如，藉由去除原始樣品之一或多種組分及/或藉由向其添加一或多種劑)所獲得之製劑。

【0050】 特異性：術語「特異性」在本文中參考具有活性之劑使用時，由熟習此項技術者理解為意指該劑區分潛在之靶標實體或狀態。舉例而言，在一些實施例中，若劑在一或多個競爭性替代靶標存在下優先與其靶標結合，則稱該劑與該靶標「特異性」結合。在許多實施例中，特異性相互作用取決於靶標實體之特定結構特徵(例如，抗原決定基、裂縫、結合位點)之存在。應理解，特異性不必絕對。在一些實施例中，可相對於結合劑對一或多種其他潛在靶標實體(例如競爭劑)之特異性來評估特異性。在一些實施例中，相對於參考特異性結合劑之特異性來評價特異性。在一些實施例中，相對於參考非特異性結合劑之特異性來評價特異性。在一些實施例中，劑或實體在結合至其靶標實體之條件下，不會可偵測地結合至競爭性替代靶標。在一些實施例中，結合劑以與一或多種競爭性替代靶標相比更高之結合速率、更低之離解速率、增加之親和力、降低之解離

及/或增加之穩定性結合至其靶實體。

【0051】 **經取代或視情況經取代**：如本文所述，本發明化合物可含有「視情況經取代之」部分。一般而言，術語「經取代」不管之前是否有術語「視情況」，皆意指指定部分之一或多個氫經適宜取代基置換。「經



除非另外指示，否則「視情況經取代」之基團可在該基團之每一可取代位置處具有適宜取代基，且在任一給定結構中之超過一個之位置可經超過一個選自指定基團之取代基取代時，每一位置之取代基可相同或不同。本發明所設想之取代基之組合較佳係使得形成穩定或化學上可行之化合物之彼等。如本文所用之術語「穩定」係指如下化合物：在經受容許其產生、偵測及在某些實施例中其回收、純化及用於本文所提供之一或多個目的之條件時，不實質性改變。闡述為「經取代」之基團較佳具有介於1與4個之間之取代基，更佳1或2個取代基。闡述為「視情況經取代」之基團可未經取代或如上文所述「經取代」。

【0052】 「視情況經取代」之基團之可取代碳原子上的適宜單價取代基獨立地為鹵素； $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ，其可經 R° 取代； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ，其可經 R° 取代； $-CH=CHPh$ ，其可經 R° 取代； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基，其可經 R° 取代； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ；

$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4} \text{直鏈或具支鏈伸烷基})O-N(R^\circ)_2$; 或 $-(C_{1-4} \text{直鏈或具支鏈伸烷基})C(O)O-N(R^\circ)_2$, 其中每一 R° 可如下文所定義經取代且獨立地為氫、 C_{1-6} 脂族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-(5 \text{至} 6 \text{員雜芳基環})$ 或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 3 至 6 員飽和、部分不飽和或芳基環，或儘管如上文所定義，但兩次獨立出現之 R° 與其一或多個間插原子一起形成具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 3 至 12 員飽和、部分不飽和或芳基單環或二環，其可如下文所定義經取代。

【0053】 R° (或兩次獨立出現之 R° 與其間插原子一起形成之環) 上之適宜單價取代基獨立地為鹵素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基} R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ 、 $-O(\text{鹵基} R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4} \text{直鏈或具支鏈伸烷基})$

基) $C(O)OR^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$ ，其中每一 $R^\bullet$ 未經取代或在前面有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且係獨立地選自 C_{1-4} 脂族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3至6員飽和、部分不飽和或芳基環。 R° 之飽和碳原子上之適宜二價取代基包括 $=O$ 及 $=S$ 。

【0054】「視情況經取代之」基團之飽和碳原子上的適宜二價取代基包括以下： $=O$ （「側氧基」）、 $=S$ 、 $=NNR^{*2}$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^{*2}))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^{*2}))_{2-3}S-$ ，其中每次出現之 R^* 係選自氫、可如下文所定義經取代之 C_{1-6} 脂族基或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。結合至「視情況經取代之」基團之鄰位可取代碳的適宜二價取代基包括： $-O(CR^{*2})_{2-3}O-$ ，其中每次獨立出現之 R^* 係選自氫、可如下文所定義經取代之 C_{1-6} 脂族基或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0055】 R^* 之脂族基上之適宜取代基包括鹵素、 $-R^\bullet$ 、 $-(鹵基R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(鹵基R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$ ，其中每一 $R^\bullet$ 未經取代或在前面有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為 C_{1-4} 脂族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0056】「視情況經取代」之基團之可取代氮上的適宜取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ ；其中每一 $R^\dagger$ 獨立地為氫、可如下文所定義經取代之 C_{1-6} 脂族基、未經取代之

-O₂Ph或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之3至6員飽和、部分不飽和或芳基環，或儘管如上文所定義，但兩次獨立出現之R[†]與其一或多個間插原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之3至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或二環。

【0057】 R[†]之脂族基上之適宜取代基獨立地為鹵素、-R[•]、-(鹵基R[•])、-OH、-OR[•]、-O(鹵基R[•])、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR[•]、-NH₂、-NHR[•]、-NR[•]₂或-NO₂，其中每一R[•]未經取代或在前面有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為C₁₋₄脂族基、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0058】 **小分子**：如本文所用，術語「小分子」意指低分子量有機及/或無機化合物。一般而言，「小分子」係大小小於約5千道爾頓(kD)之分子。在一些實施例中，小分子小於約4 kD、3 kD、約2 kD或約1 kD。在一些實施例中，小分子小於約800道爾頓(D)、約600 D、約500 D、約400 D、約300 D、約200 D或約100D。在一些實施例中，小分子小於約2000 g/mol，小於約1500 g/mol，小於約1000 g/mol，小於約800 g/mol或小於約500 g/mol。在一些實施例中，小分子不為聚合物。

【0059】 在一些實施例中，小分子不包括聚合物部分。在一些實施例中，小分子並非及/或不包含蛋白質或多肽(例如，並非寡肽或肽)。在一些實施例中，小分子並非及/或不包含多核苷酸(例如，並非寡核苷酸)。在一些實施例中，小分子並非及/或不包含多糖；例如，在一些實施例中，小分子並非糖蛋白、蛋白聚糖、糖脂等)。在一些實施例中，小分子不為脂質。

【0060】 在一些實施例中，小分子係調節劑(例如，係抑制劑或活化劑)。在一些實施例中，小分子具有生物活性。在一些實施例中，小分子係可偵測的(例如，包含至少一個可偵測部分)。在一些實施例中，小分子係治療劑。

【0061】 熟習此項技術者在閱讀本揭示案後應瞭解，本文所述之某些小分子化合物可以多種形式中之任一種提供及/或利用，該等形式諸如例如晶體形式(例如，多晶型物、溶劑合物等)、鹽形式、受保護形式、前藥形式、酯形式、異構形式(例如，光學及/或結構異構物)、同位素形式等。

【0062】 熟習此項技術者應瞭解，某些小分子化合物具有可以一或多種立體異構形式存在之結構。在一些實施例中，該小分子可根據本揭示案，以個別鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物之形式利用，或者可呈立體異構物混合物之形式；在一些實施例中，該小分子可根據本揭示案，以外消旋混合物形式利用。

【0063】 熟習此項技術者應瞭解，某些小分子化合物具有可以一或多種互變異構形式存在之結構。在一些實施例中，該小分子可根據本揭示案以單個互變異構物形式或以在互變異構形式之間互變之形式利用。

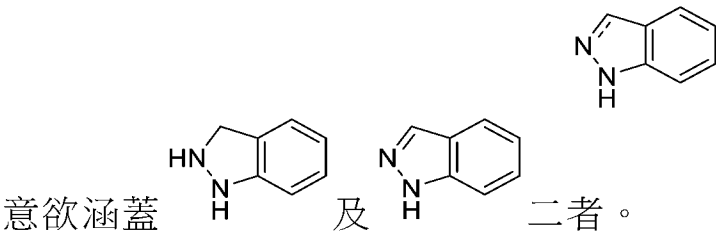
【0064】 熟習此項技術者應瞭解，某些小分子化合物具有容許同位素取代(例如， ^2H 或 ^3H 取代 H ； ^{11}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C 取代 ^{12}C ； ^{13}N 或 ^{15}N 取代 ^{14}N ； ^{17}O 或 ^{18}O 取代 ^{16}O ； ^{36}Cl 取代 $^{35/37}\text{Cl}$ ； ^{18}F 取代 ^{19}F ； ^{131}I 取代 ^{127}I 等)之結構。在一些實施例中，該小分子可根據本揭示案以一或多種同位素修飾之形式或其混合物利用。

【0065】 在一些實施例中，對特定小分子化合物之提及可係關於該

化合物之特定形式。在一些實施例中，特定小分子化合物可以鹽形式(例如，以酸加成鹽或鹼加成鹽形式，取決於化合物)提供及/或利用；在一些該等實施例中，鹽形式可為醫藥學上可接受之鹽形式。

【0066】 在一些實施例中，在小分子化合物係自然界中存在或發現之化合物之情況下，該化合物可根據本揭示案，以不同於自然界中存在或發現之形式提供及/或利用。熟習此項技術者應瞭解，在一些實施例中，含有絕對或相對量之化合物或其特定形式之特定小分子化合物之製劑不同於參考製劑或來源中存在之該化合物，該化合物或其特定形式之絕對或相對量不同於存在於所關注參考製劑中(例如，來自所關注來源諸如生物或環境來源之原始樣品中)之化合物或形式之絕對或相對(相對於製劑之另一組分，包括例如該化合物之另一形式)量。因此，在一些實施例中，舉例而言，小分子化合物之單一立體異構物之製劑可視為該化合物之與該化合物之外消旋混合物不同的形式；小分子化合物之特定鹽可視為與該化合物之另一鹽形式不同之形式；僅含有該化合物之含有雙鍵之一種構形異構物((Z)或(E))的形式之製劑可視為該化合物之與含有雙鍵之另一構形異構物((E)或(Z))之化合物不同的形式；其中一或多個原子係與參考製劑中存在之同位素不同的同位素之製劑可視為不同形式；等。

【0067】 熟習此項技術者應瞭解，如本文所用，在小分子結構中指定為 $\equiv$ 之鍵係指在一些實施例中為單(例如，飽和)鍵且在一些實施例中為雙(例如，不飽和)鍵之鍵。舉例而言，以下結構：



【0068】 熟習此項技術者應進一步瞭解，在小分子結構中，如本文所用之符號 $\sim$ 係指兩個原子之間之連接點。另外或可替代地，符號 $\sim$ 係指以螺環方式連接環之點。

【0069】 **治療劑**：如本文所用之片語「治療劑」一般係指在投與生物體時誘發期望藥理學效應之任何劑。在一些實施例中，若劑在適當群體中表現出統計學顯著效應，則認為該劑係治療劑。在一些實施例中，適當群體可為模式生物體之群體。在一些實施例中，可藉由各種準則(諸如某一年齡組、性別、遺傳背景、預先存在之臨床狀況等)來定義適當群體。在一些實施例中，治療劑係可用於緩解、改善、減輕、抑制、預防疾病、病症及/或疾患之一或多種症狀或特徵、延遲其發作、降低其嚴重程度及/或降低其發生率之物質。在一些實施例中，「治療劑」係在可出售以供投與人類之前已由或需要由政府機構批准之劑。在一些實施例中，「治療劑」係需要醫學處方以供投與人類之劑。

【0070】 **治療**：如本文所用，術語「治療」(「treat」、「treatment」或「treating」)係指用於部分或完全緩解、改善、減輕、抑制、預防疾病、病症及/或疾患之一或多種症狀或特徵、延遲其發作、降低其嚴重程度及/或降低其發生率之任何方法。可向未展現疾病、病症及/或疾患之體徵之個體投與治療。在一些實施例中，例如，出於降低產生與疾病、病症及/或疾患相關之病狀的風險之目的，可向僅展現疾病、病症及/或疾患之早期體徵之個體投與治療。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0071】 本申請案主張以下申請案之優先權：2020年8月7日提出申

請之美國臨時申請案第63/062,943號；2020年12月1日提出申請之美國臨時申請案第63/119,915號；及2021年5月11日提出申請之美國臨時申請案第63/186,846號，該等美國臨時申請案中之每一者皆以全文引用方式併入。

TRPML及自噬

【0072】 自噬係細胞之降解細胞質材料及細胞器之機制。存在多種類型之自噬：(1)巨自噬(通常稱為自噬)；(2)微自噬；及(3)伴護蛋白介導之自噬。參見Eskelinen及Saftig，*Biochimica et Biophysica Acta – Mol. Cell Res.*, 1793(4):664-673 (2009)。在巨自噬中，自噬小體吞噬細胞質中之廢料，且融合至溶酶體，材料於此處經遞送用於降解。溶酶體係含有超過50種可用於消化細胞組分之可溶性酸水解酶的亞細胞器。溶酶體與自噬小體之融合部分地係藉由藉助溶酶體膜中之離子通道釋放包括Ca²⁺在內之離子來活化。參見Cao等人，*J. Bio. Chem.*, 292(20):8424-8435 (2017)。

【0073】 瞬時受體電位黏脂素-1 (亦稱為TRPML1或ML1)係溶酶體中調節自噬之Ca²⁺通道。參見Wang等人，*PNAS*, E1373-E1381 (2015年3月2日)。具體而言，TRPML1係將陽離子自溶酶體之管腔運輸至細胞溶質的向內整流之電流通道。參見Di Paolda等人，*Cell Calcium* 69:112-121 (2018)。經由TRPML1自溶酶體釋放Ca²⁺經由局部鈣調神經磷酸酶活化調節轉錄因子EB活性，此最終誘導自噬及溶酶體生體合成。參見Medina等人，*Nat. Cell. Biol.*, 17(3):288-299 (2015)。

【0074】 最近已發現自噬上調有益於罹患諸多疾病及病症之患者。舉例而言，已報導，誘導自噬促進肝毒性 α -1-抗胰蛋白酶(ATZ)於肝臟中

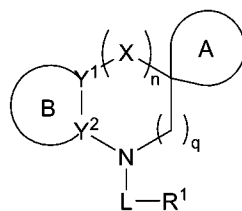
之清除。參見 Pastore 等人，EMBO Mol. Med. 5(3): 397-412 (2013年3月)。此外，最近發現自噬可用於治療神經退化性病徵、癌症及心臟疾病。參見Pierzynowska等人，Metab. Brain Dis., 33(4); 989-1008 (2018) (討論神經退化性病徵)；Nelson及Shacka，Curr. Pathobiol. Rep., 1(4): 239-245 (2013) (討論癌症)；Sciaretta 等人，Annual Review of Physiology, 80:1-26(2018) (討論心臟疾病)；Maiuri及Kroemer，Cell Death & Differentiation, 26: 680-689 (2019) (大體討論自噬之治療應用)。因此，期望鑑別促進自噬之方法及模式。鑒於TRPML於自噬中之作用，本文闡述TRPML1調節劑可用於促進自噬及/或治療某些疾病、病徵或疾患。

【0075】 本揭示案提供如下洞察：TRMPL可代表特別期望之靶標，該靶標尤其可容許在某些情況下調節(例如，增強)自噬。

TRPML調節劑

結構

【0076】 在一些實施例中，本揭示案提供及/或利用為具有如下式I中所示之化學結構之小分子化合物的TRMPL調節劑(例如，TRPML1、TPRML2及/或TPRML3)：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

X係-NR⁵-、-C(R⁵)₂-、-C(O)-或-O-；

Y^1 及 Y^2 中之每一者係獨立地選自N及C；

L係視情況經取代之選自以下之基團： $-C_0-C_6$ 伸烷基 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 伸烷基、 $-S(O)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C_0-C_6$ 伸烷基 $-S(O)-$ 、 $-C(O)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C(O)-O-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C_1-C_6$ 伸烷基及 C_3-C_6 伸環烷基；

A係 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中A經 $(R^2)_m$ 取代；

B係稠合的視情況經取代之 C_5-C_6 芳基或視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；

R^1 係選自 C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中 R^1 經 $(R^3)_p$ 取代；

每一 R^2 獨立地為鹵基、側氧基、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)R^{2a}$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}$ 、 $-C(O)-R^{2a}$ 、 $-O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-OR^{2a}$ 、 $-NH-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C_1-C_6$ 伸烷基 $-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{2a} 及每一 R^{2b} 係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{14} 芳基、包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、-

$S(O)(NR^{3c})-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{3c} 獨立地為H、OH及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；
每一 R^5 係獨立地選自氫、鹵基、 $-CN$ 及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

R^8 係選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；
 n 係0或1；
 m 係0至4；
 p 係0至4；且
 q 係1或2。

【0077】 如上文大體定義，且在本文所述之任一式中，X係 $-NR^5-$ 、 $-C(R^5)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-O-$ 。在一些實施例中，X係 $-NR^5-$ 。在一些實施例中，X係 $-NH-$ 。在一些實施例中，X係 $-C(R^5)_2-$ 。在一些實施例中，X係 $-CH(R^5)-$ 。在一些實施例中，X係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，X係 $-CH(CH_3)-$ 。在一些實施例中，X係 $-O-$ 。在一些實施例中，X係 $-C(O)-$ 。

【0078】 如上文大體定義， Y^1 及 Y^2 各自獨立地為N或C。在一些實施例中， Y^1 及 Y^2 各自為N。在一些實施例中， Y^1 及 Y^2 各自為C。在一些實

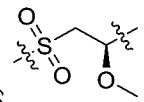
施例中，Y¹係N且Y²係C。在一些實施例中，Y¹係C且Y²係N。

【0079】 如上文大體定義，L係視情況經取代之選自以下之基團：
C₀-C₆伸烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-C₁-C₆伸烷基、-S(O)-C₀-C₆伸烷基、-C₀-C₆伸烷基-S(O)-、-C(O)-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-O-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-N(R⁸)-C₀-C₆伸烷基、-C₁-C₆伸烷基及C₃-C₆伸環烷基。

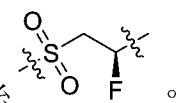
【0080】 在一些實施例中，L係視情況經取代之-C₀-C₆伸烷基-S(O)₂-。在一些實施例中，L係-S(O)₂-。在一些實施例中，L係視情況經取代之-C₁-C₆伸烷基-S(O)₂-。在一些實施例中，L係經鹵素、-(CH₂)₀₋₄R^o，-(CH₂)₀₋₄OR^o或-O(CH₂)₀₋₄R^o取代之-C₁-C₆伸烷基-S(O)₂-。在一些實施例中，L係視情況經取代之-C₁-C₃伸烷基-S(O)₂-。在一些實施例中，L係經鹵素、-(CH₂)₀₋₄R^o，-(CH₂)₀₋₄OR^o或-O(CH₂)₀₋₄R^o取代之-C₁-C₃伸烷基-S(O)₂-。在一些實施例中，L係-CH₂-S(O)₂-。在一些實施例中，L係-CH(CH₃)-S(O)₂-。在一些實施例中，L係-CH(R^o)-S(O)₂-。

【0081】 在一些實施例中，L係視情況經取代之-S(O)₂-C₁-C₆伸烷基。在一些實施例中，L係經鹵素、-(CH₂)₀₋₄R^o，-(CH₂)₀₋₄OR^o或-O(CH₂)₀₋₄R^o取代之-S(O)₂-C₁-C₆伸烷基。在一些實施例中，L係視情況經取代之-S(O)₂-C₁-C₃伸烷基。在一些實施例中，L係經鹵素、-(CH₂)₀₋₄R^o，-(CH₂)₀₋₄OR^o或-O(CH₂)₀₋₄R^o取代之-S(O)₂-C₁-C₃伸烷基。在一些實施例中，L係-S(O)₂-CH₂-。在一些實施例中，L係-S(O)₂-CH(CH₃)-。

在一些實施例中，L係-S(O)₂-CH(R^o)-。在一些實施例中，L係



。在一些實施例中，L係



。

【0082】 在一些實施例中，L係視情況經取代之-S(O)-C₁-C₆伸烷

基。在一些實施例中，L係經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之 $-S(O)-C_1-C_6$ 伸烷基。在一些實施例中，L係視情況經取代之 $-S(O)-C_1-C_3$ 伸烷基。在一些實施例中，L係經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之 $-S(O)-C_1-C_3$ 伸烷基。在一些實施例中，L係 $-S(O)-CH_2-$ 。在一些實施例中，L係 $-S(O)-CH(CH_3)-$ 。

【0083】 在一些實施例中，L係視情況經取代之 $-C_0-C_6$ 伸烷基 $-S(O)-$ 。在一些實施例中，L係 $-S(O)-$ 。在一些實施例中，L係視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 伸烷基 $-S(O)-$ 。在一些實施例中，L係經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之 $-C_1-C_6$ 伸烷基 $-S(O)-$ 。在一些實施例中，L係視情況經取代之 $-C_1-C_3$ 伸烷基 $-S(O)-$ 。在一些實施例中，L係經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之 $-C_1-C_3$ 伸烷基 $-S(O)-$ 。在一些實施例中，L係 $-CH_2-S(O)-$ 。在一些實施例中，L係 $-CH(CH_3)-S(O)-$ 。在一些實施例中，L係 $-CH(R^\circ)-S(O)-$ 。

【0084】 在一些實施例中，L係視情況經取代之 $-C(O)-C_0-C_6$ 伸烷基。在一些實施例中，L係 $-C(O)-$ 。在一些實施例中，L係經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之 $-C(O)-C_1-C_6$ 伸烷基。在一些實施例中，L係視情況經取代之 $-C(O)-C_1-C_3$ 伸烷基。在一些實施例中，L係經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之 $-C(O)-C_1-C_3$ 伸烷基。在一些實施例中，L係 $-C(O)-CH_2-$ 。在一些實施例中，L係 $-C(O)-CH(CH_3)-$ 。

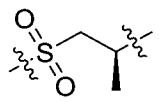
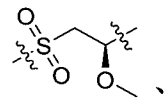
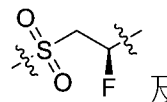
【0085】 在一些實施例中，L係視情況經取代之 $-C(O)-O-C_0-C_6$ 伸烷基。在一些實施例中，L係 $-C(O)-O-$ 。

【0086】 在一些實施例中，L係視情況經取代之 $-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6$

伸烷基。在一些實施例中，L係視情況經取代之 $-C(O)-N(H)-C_0-C_6$ 伸烷基。在一些實施例中，L係視情況經取代之 $-C(O)-N(C_1-C_6\text{脂族基})-C_0-C_6$ 伸烷基。在一些實施例中，L係視情況經取代之 $-C(O)-N(R^8)-$ 。在一些實施例中，L係 $-C(O)-NH-$ 。在一些實施例中，L係 $-C(O)-N(CH_3)-$ 。

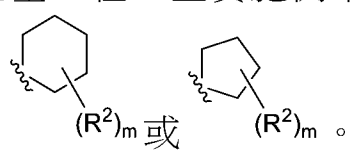
【0087】 在一些實施例中，L係視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 伸烷基。在一些實施例中，L係視情況經取代之 $-C_1-C_3$ 伸烷基。在一些實施例中，L係 $-C_1-C_6$ 伸烷基。在一些實施例中，L係經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之 $-C_1-C_6$ 伸烷基。在一些實施例中，L係經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之 $-C_1-C_3$ 伸烷基。在一些實施例中，L係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，L係 $-CH_2-CH_2-$ 。在一些實施例中，L係 $-CH(CH_3)-$ 。

【0088】 在一些實施例中，L係視情況經取代之 C_3-C_6 伸環烷基。在一些實施例中，L係視情況經取代之 C_3 伸環烷基。在一些實施例中，L係視情況經取代之伸環丙基。在一些實施例中，L係視情況經取代之 C_4 伸環烷基。在一些實施例中，L係視情況經取代之伸環丁基。在一些實施例中，L係視情況經取代之 C_5 伸環烷基。在一些實施例中，L係視情況經取代之伸環戊基。在一些實施例中，L係視情況經取代之 C_6 伸環烷基。在一些實施例中，L係視情況經取代之伸環己基。在一些實施例中，L係  。

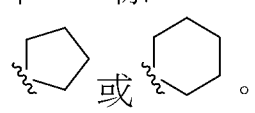
【0089】 在一些實施例中，L係選自 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-S(O)_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、、、 及  。

【0090】 如上文大體定義，A係 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中A經 $(R^2)_m$ 取代。在一些實施例中，A係 C_3-C_{12} 環脂族基。在一些實施例中，A係 C_3-C_{10} 環脂族基。在一

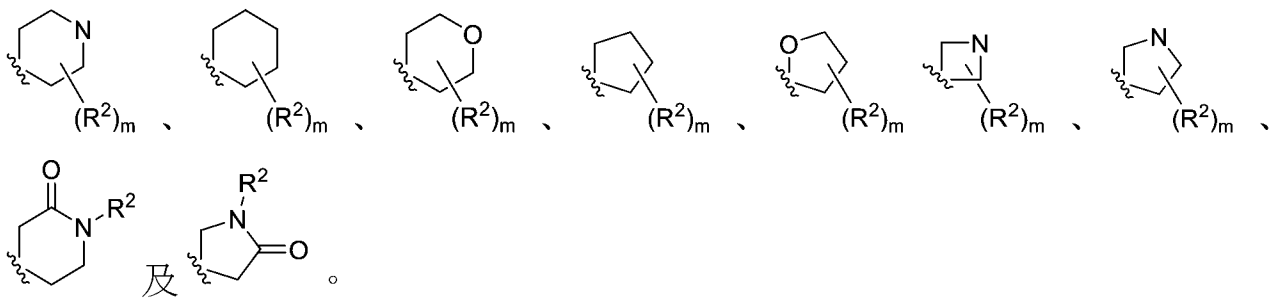
些實施例中，A係環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。在一些實施例中，A係環戊基或環己基。在一些實施例中，A係：



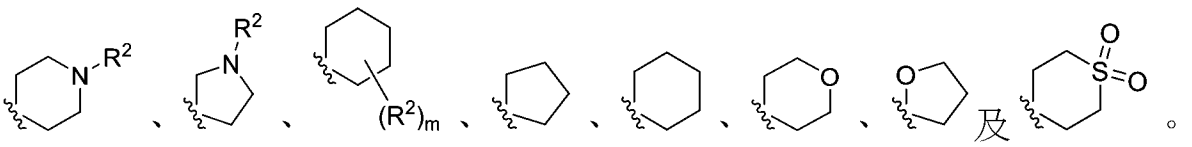
【0091】 在一些實施例中，A係



【0092】 在一些實施例中，A係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。在一些實施例中，A係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之4至6員雜環基。在一些實施例中，A係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之4員雜環基。在一些實施例中，A係氮雜環丁基。在一些實施例中，A係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5員雜環基。在一些實施例中，A係吡咯啉基。在一些實施例中，A係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之6員雜環基。在一些實施例中，A係六氫吡啶基或四氫吡喃基。在一些實施例中，A係吡咯啉基、六氫吡啶基、四氫吡喃基或四氫噻喃基。在一些實施例中，A係吡咯啉基或六氫吡啶基。在一些實施例中，A係



【0093】 在一些實施例中，A係



【0094】 在一些實施例中，A經 $(R^2)_m$ 取代。在一些實施例中，A經 R^2 中之0、1、2、3或4個實例取代。在一些實施例中，A係經 R^2 之0個實例

取代(亦即，A未經取代)。在一些實施例中，A經1個 R^2 取代。在一些實施例中，A經2個 R^2 取代。在一些實施例中，A經3個 R^2 取代。在一些實施例中，A經4個 R^2 取代。

【0095】 如上文大體定義，B係稠合的視情況經取代之 C_5-C_6 芳基或視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基。在一些實施例中，B係稠合的 C_5-C_6 芳基或包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基，其經以下中之一或多個實例取代：鹵素、CN、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 。在一些實施例中，B係視情況經取代之稠合 C_5-C_6 芳基。在一些實施例中，B係稠合 C_5-C_6 芳基。在一些實施例中，B係經鹵素、CN、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 中之一或多個實例取代之稠合 C_5-C_6 芳基。在一些實施例中，B係經鹵素、CN或 OCH_3 中之一或多個實例取代之稠合 C_5-C_6 芳基。在一些實施例中，B係稠合苯基。在一些實施例中，B係經鹵素、CN或 OCH_3 中之一或多個實例取代之稠合苯基。

【0096】 在一些實施例中，B係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之稠合5至6員雜芳基。在一些實施例中，B係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之稠合5至6員雜芳基。在一些實施例中，B係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之稠合5至6員雜芳基，其經以下中之一或多個實例取代：鹵素、CN、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 。在一些實施例中，B係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之稠合的5至6員雜芳基，其經鹵素、CN或 OCH_3 中之一或多個實例取代。在一些實施例中，B係稠合噻吩基。在一些實施例中，B係經鹵素、CN或 OCH_3 中之一或多個實例取代之稠合噻吩基。在一些實施例中，B係稠合吡啶基。

在一些實施例中，B係經 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 之一或多個實例取代之稠合吡啶基。
 在一些實施例中，B係經 C_1-C_6 脂族基取代之稠合吡啶基。在一些實施例中，
 在一些實施例中，B係經甲基取代之稠合吡啶基。在一些實施例中，
 B係稠合吡啶基。在一些實施例中，B係經 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 之一或多個實例取代之稠合吡啶基。
 在一些實施例中，B係經 C_1-C_6 脂族基取代之稠合吡啶基。在一些實施例中，B係經甲基取代之稠合吡啶基。

【0097】 如上文大體定義， R^1 係選自 C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中 R^1 經 $(R^3)_p$ 取代。

【0098】 在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之 C_5-C_{12} 芳基、經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基或經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。

【0099】 在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^1 係 C_1-C_6 脂族基，其中p係0。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之 C_1-C_3 烷基。在一些實施例中， R^1 係視情況經 $(R^3)_p$ 取代之甲基、乙基、丙基(例如，正丙基及異丙基)、丁基(例如，正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基)、戊基或己基。

【0100】 在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之 C_3-C_{12} 環脂族基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之 C_3-C_{12} 環烷基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之 C_3-C_6 環烷基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0101】 在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之 C_5 - C_{12} 芳基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之 C_5 - C_6 芳基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之苯基。

【0102】 在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環或二環3至12員雜環基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環3至7員雜環基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之4至6員雜環基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之4員雜環基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5員雜環基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之6員雜環基。

【0103】 在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之二環10至12員雜環基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之二環10至12員雜環基，其中該二環雜環基中之一個環係稠合芳基環。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之二環10員雜環基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之二環11員雜環基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之二環12員雜環基。

【0104】 在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5員雜芳基。在一

些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之6員雜芳基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、吡啶基或吡嗪基。在一些實施例中， R^1 係經 $(R^3)_p$ 取代之吡唑基或噻吩基。

【0105】 如上文大體定義， R^1 係經 R^3 之 p 個實例(亦即， $(R^3)_p$)取代。在一些實施例中， p 係0至4 (亦即，0、1、2、3或4)。在一些實施例中， p 係0 (亦即， R^1 未經取代)。在一些實施例中， p 係1。在一些實施例中， p 係2。在一些實施例中， p 係3。在一些實施例中， p 係4。

【0106】 如上文大體定義，每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。

【0107】 在一些實施例中，每一 R^3 係鹵基、側氧基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 或視情況經取代之選自 C_1-C_6 脂族基或 C_3-C_{12} 環脂族基之基團。

【0108】 在一些實施例中， R^3 係側氧基。

【0109】 在一些實施例中， R^3 係鹵基。在一些實施例中， R^3 係F、Cl、Br或I。在一些實施例中， R^3 係F。在一些實施例中， R^3 係Cl。在一些實施例中， R^3 係Br。在一些實施例中， R^3 係I。

【0110】 在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)_2-NH_2$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)_2-NH(C_1-C_6\text{脂族})$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)_2-N(C_1-C_6\text{脂族})_2$ 。在一些實施例中， R^3 係-

$S(O)_2-N(CH_3)_2$ 。

【0111】 在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)_2-R^{3b}$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)_2-CH_3$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)_2-CHF_2$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)_2$ -(包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基)。在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)_2$ -(氮雜環丁基)。

【0112】 在一些實施例中， R^3 係 $-S(NH)(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-S(NH)(O)-N(C_{1-6}脂族)_2$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-S(NH)(O)-N(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-S(NH)(O)-NH(CH_3)$ 。

【0113】 在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)(NH)-R^{3b}$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)(NH)-C_{1-6}$ 脂族基。在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)(NH)-CH_3$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)(NH)-CHF_2$ 。

【0114】 在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)-R^{3b}$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)-C_{1-6}$ 脂族基。在一些實施例中， R^3 係 $-S(O)-CH_3$ 。

【0115】 在一些實施例中， R^3 係 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-NH-S(O)_2-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^3 係 $-NH-S(O)_2-CH_3$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-N(C_1-C_6脂族基)-S(O)_2-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^3 係 $-N(CH_3)-S(O)_2-CH_3$ 。

【0116】 在一些實施例中， R^3 係 $-O-R^{3a}$ 。在一些實施例中， R^3 係OH。在一些實施例中， R^3 係 $O-C_1-C_6$ 脂族基，其中 C_1-C_6 脂族基視情況經鹵基取代。在一些實施例中， R^3 係 $O-C_1-C_6$ 烷基，其中 C_1-C_6 烷基視情況經鹵基取代。在一些實施例中， R^3 係 $O-CH_3$ 。在一些實施例中， R^3 係 $O-CH_2F$ 。在一些實施例中， R^3 係 $O-CHF_2$ 。在一些實施例中， R^3 係 $O-CF_3$ 。

【0117】 在一些實施例中， R^3 係 $C(O)-R^{3a}$ 。在一些實施例中， R^3 係 $C(O)-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^3 係 $C(O)-C_1-C_6$ 烷基。在一些實施例中， R^3 係 $C(O)-CH_3$ 。

【0118】 在一些實施例中， R^3 係 $C(O)NH-R^{3a}$ 。在一些實施例中， R^3 係 $C(O)NH-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^3 係 $C(O)NH-C_1-C_6$ 烷基。在一些實施例中， R^3 係 $C(O)NH-CH_3$ 。

【0119】 在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^3 係 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^3 係經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 中之一或多個實例取代之 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^3 係經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 中之一或多個實例取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^3 係經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 中之一或多個實例取代之 C_1-C_6 脂族基，其中每一 R° 獨立地為鹵基、 C_1-C_6 脂族基、 $C(O)-C_1-C_6$ 脂族基、 $C(O)O-C_1-C_6$ 脂族基或 OH 。在一些實施例中， R^3 係甲基、乙基、丙基或丁基。在一些實施例中， R^3 係 CH_2F 。在一些實施例中， R^3 係 CHF_2 。在一些實施例中， R^3 係 CF_3 。在一些實施例中， R^3 係 $C(CH_3)_2-O-CH_3$ 。在一些實施例中， R^3 係 $C(CH_3)_2-OH$ 。在一些實施例中， R^3 係 $C(CH_3)_2-C(O)-CH_3$ 。

【0120】 在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之 C_5-C_{12} 芳基。在一些實施例中， R^3 係 C_5-C_{12} 芳基。在一些實施例中， R^3 係經 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之 C_5-C_{12} 芳基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之苯基。在一些實施例中， R^3 係經 C_1-C_6 脂族基取代之苯基。在一些實施例中， R^3 係經 CH_3 取代之苯基。

【0121】 在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之 C_3 - C_{12} 環脂族基。在一些實施例中， R^3 係視情況經鹵素或 C_1 - C_6 脂族基取代之 C_3 - C_{12} 環脂族基。在一些實施例中， R^3 係視情況經鹵素或 C_1 - C_6 脂族基取代之 C_3 - C_6 環脂族基。在一些實施例中， R^3 係視情況經鹵素或 C_1 - C_6 脂族基取代之環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一些實施例中， R^3 係環丙基。在一些實施例中， R^3 係經鹵素取代之環丙基。

【0122】 在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含1至3個雜原子選自N、O及S之5至12員雜芳基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之5至6員雜芳基。在一些實施例中， R^3 係5至6員雜芳基。在一些實施例中， R^3 係視情況經 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之5至6員雜芳基。在一些實施例中， R^3 係視情況經 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之5至6員雜芳基，其中 R° 係 C_{1-6} 脂族基或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0123】 在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環3至7員雜環基。在一些實施例中， R^3 係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環3至7員雜環基，其視情況經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代。在一些實施例中， R^3 係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環3至7員雜環基，其視情況經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代。在一些實施例中， R^3 係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環3至7員雜環基，其經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代，其中 R° 係 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含

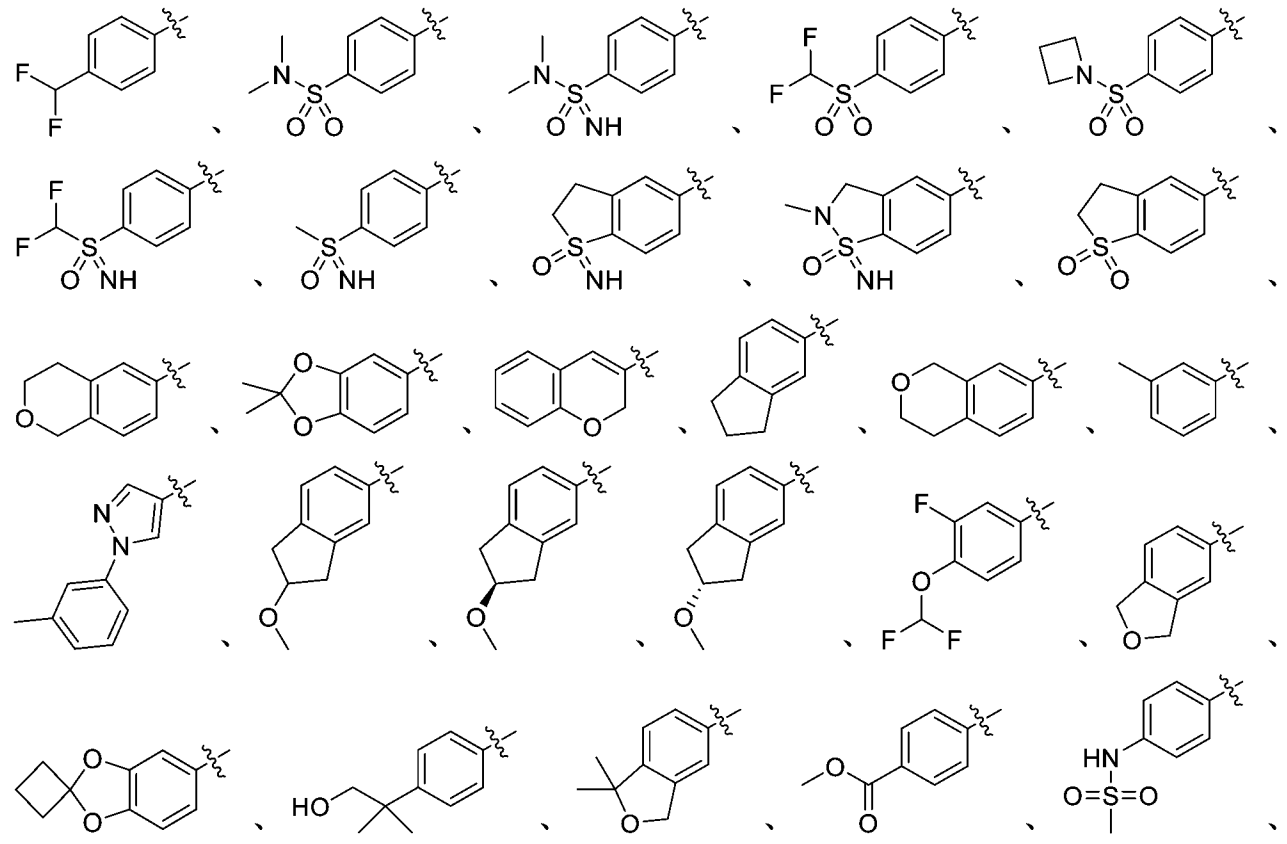
1至3個選自N、O及S之雜原子之單環3員雜環基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環4員雜環基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環5員雜環基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環6員雜環基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環7員雜環基。在一些實施例中， R^3 係二氧戊環基。

【0124】 在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之10至12員二環雜環基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之10至12員二環雜環基，其視情況經鹵素、側氧基、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之10至12員二環雜環基，其視情況經鹵素、側氧基、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代，其中 R° 係 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之10員二環雜環基，其視情況經鹵素、側氧基、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代，其中 R° 係 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之11員二環雜環基，其視情況經鹵素、側氧基、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代，其中 R° 係 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之12員二環雜環基，其視情況經鹵素、側氧基、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代，其中 R° 係 C_1 - C_6 脂族基。

【0125】 如上文大體定義， R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之 C_1 - C_6 脂族基，或者 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之 C_3 - C_{12} 環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。在一些實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之 C_3 - C_{12} 環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。

【0126】 如上文大體定義，每一 R^{3c} 係獨立地選自H、OH及視情況經取代之 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^{3c} 係H。在一些實施例中， R^{3c} 係OH。在一些實施例中， R^{3c} 係視情況經取代之 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^{3c} 係 CH_3 。

【0127】 在一些實施例中， R^1 係選自： $-CH(CH_3)_2$ 、





1103323695-0

第 46 頁(發明說明書)

$\text{NH-C(O)-NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{NH-C(O)-OR}^{2a}$ 、 $-\text{NH-S(O)}_2\text{-R}^{2a}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基- $\text{C(O)-NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。

【0129】 在一些實施例中，每一 R^2 獨立地為鹵基、側氧基、 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{C(O)O-R}^{2a}$ 、 $-\text{C(O)-NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{N(R}^{2a})\text{-C(O)-R}^{2b}$ 、 $-\text{C(O)-R}^{2a}$ 、 $-\text{O-R}^{2a}$ 或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。

【0130】 在一些實施例中， R^2 係鹵基。在一些實施例中， R^2 係F、Br、Cl或I。在一些實施例中， R^2 係F。在一些實施例中， R^2 係Br。在一些實施例中， R^2 係Cl。

【0131】 在一些實施例中， R^2 係側氧基。

【0132】 在一些實施例中， R^2 係 $-\text{N(R}^{2a})(\text{R}^{2b})$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-\text{NH(R}^{2b})$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-\text{NH(R}^{2a})$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-\text{NH}_2$ 。

【0133】 在一些實施例中， R^2 係 $-\text{C(O)O-R}^{2a}$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-\text{C(O)OH}$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-\text{C(O)O-C}_1\text{-C}_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ 或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ 取代之 $-\text{C(O)O-C}_1\text{-C}_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ 取代之 $-\text{C(O)O-C}_1\text{-C}_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ，取代之 $-\text{C(O)O-C}_1\text{-C}_6$ 脂族基，其中 R° 係視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基或視情況經取代之具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3至6員飽和、部分不飽和或芳基環。在一些實施例中， R^2 係視情況經 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ，取代之 $-\text{C(O)O-C}_1\text{-C}_6$ 脂族基，其中 R° 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基或具有0-4個獨立地選自

氮、氧或硫之雜原子之3至6員飽和、部分不飽和或芳基環，其中 R° 經 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 取代，其中 $R^\bullet$ 係 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經苯基取代之 $-C(O)O-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經吡啶基取代之 $-C(O)O-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經吡啶基取代之 $-C(O)O-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經吡啶基取代之 $-C(O)O-C_1-C_6$ 脂族基，該吡啶基經 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 取代。在一些實施例中， R^2 係視情況經咪啶基取代之 $-C(O)O-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經咪啶基取代之 $-C(O)O-C_1-C_6$ 脂族基，該咪啶基經 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 取代。在一些實施例中， R^2 係視情況經異噁啶基取代之 $-C(O)O-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經 C_3 - C_6 環烷基取代之 $-C(O)O-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經環丙基取代之 $-C(O)O-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)O-CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)O-C(CH_3)_3$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)O-R^{2a}$ ，其中 R^{2a} 係視情況經取代之 C_5 - C_{14} 芳基。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)O$ -苯基。

【0134】 在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)-N(H)(R^{2b})$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)-N(C_1-C_6 \text{ 脂族})(R^{2b})$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})$ ，其中 R^{2b} 係視情況經取代之 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})$ ，其中 R^{2b} 係視情況經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ，或 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 取代之 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})$ ，其中 R^{2b} 係視情況經 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ，取代之 C_1 - C_6 脂族基，其中 R° 係選自氮及具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3至6員飽和、部分不飽和或芳基環。在一些實施例中，

R^2 係-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})，其中 R^{2b} 係視情況經選自以下之基團取代之 C_1 - C_6 脂族基：環丙基、苯基、四氫呋喃基、吡啶基、異噁唑基、四氫吡喃基及吡啶基。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})，其中 R^{2b} 係視情況經-(CH₂)₀₋₄OR°，取代之 C_1 - C_6 脂族基，其中R°係 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(H)(CH₂CHF₂)。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(H)(CH₂CF₃)。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(H)(CH₂CH₂CF₃)。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(H)(CH(CH₃)₂)。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})，其中 R^{2b} 係視情況經取代之 C_3 - C_{12} 環脂族基。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})，其中 R^{2b} 係視情況經取代之 C_3 - C_6 環脂族基。在 R^2 之一些實施例中， R^{2b} 係視情況經取代之環丙基。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})，其中 R^{2b} 係視情況經取代之環丁基。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})，其中 R^{2b} 係視情況經取代之環己基。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})，其中 R^{2b} 係視情況經取代之 C_5 - C_{14} 芳基。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})，其中 R^{2b} 係視情況經取代之苯基-(CH₂)₀₋₄R°或-(CH₂)₀₋₄OR°。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})，其中 R^{2b} 係視情況經取代之包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基。在一些實施例中 R^2 係-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})，其中 R^{2b} 係視情況經取代之包含1至2個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})，其中 R^{2b} 係選自吡啶基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基及異噁唑基，其視情況經鹵素、-(CH₂)₀₋₄R°，或-(CH₂)₀₋₄OR°取代。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})，其中 R^{2b} 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。在一些實施例中， R^2 係-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})，其中 R^{2b} 係視情況經

取代之四氫呋喃基或四氫吡喃基。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})$ ，其中 R^{2b} 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之9至10員二環雜環基。

【0135】 在一些實施例中， R^2 係 $-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}$ 。

【0136】 在一些實施例中， R^2 係 $-O-C(O)R^{2a}$ 。

【0137】 在一些實施例中， R^2 係 $-S(O)_2$ 。

【0138】 在一些實施例中， R^2 係 $-S(O)_2-R^{2a}$ 。

【0139】 在一些實施例中， R^2 係 $-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 。

【0140】 在一些實施例中， R^2 係 $-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 。

【0141】 在一些實施例中， R^2 係 $-NH-C(O)-OR^{2a}$ 。

【0142】 在一些實施例中， R^2 係 $-C_1-C_6$ 伸烷基 $-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 。

【0143】 在一些實施例中， R^2 係 $-NH-S(O)_2-R^{2a}$ 。

【0144】 在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)R^{2a}$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之 $-C(O)-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 或 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 取代之 $-C(O)-C_1-C_6$ 脂族基，其中 R° 係具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3至6員飽和、部分不飽和或芳基環。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)-C(CH_3)_3$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)-C_3-C_{12}$ 環脂族基。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)-C_3-C_{12}$ 環丙基。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)-C_5-C_{14}$ 芳基。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)-$ 苯基。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)R^{2a}$ ，其中 R^{2a} 係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)R^{2a}$ ，其中 R^{2a} 係選自視情況經取代之吡咯啉基、六氫吡啶

基及嗎啉基。在一些實施例中， R^2 係 $-C(O)R^{2a}$ ，其中 R^{2a} 係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之7至11員螺環系統。

【0145】 在一些實施例中， R^2 係 $-O-R^{2a}$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-OH$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-O-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之 $-O-C_1-C_6$ 脂族基。在一些實施例中， R^2 係 $-OCH_3$ 。

【0146】 在一些實施例中， R^2 係視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^2 係視情況經鹵基、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 或 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 取代之 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^2 係甲基、乙基、丙基或丁基。在一些實施例中， R^2 係 $-CH_3$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-(CH_2)_{0-6}-CF_3$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-CH_2-CF_3$ 。在一些實施例中， R^2 係經 $-OR^\circ$ 取代之 C_1-C_6 脂族基，其中 R° 係 C_1-6 脂族基或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3至6員飽和、部分不飽和或芳基環。在一些實施例中， R^2 係 $-CH_2-O-CH_3$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-CH_2-O-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， R^2 係 $-CH_2-CF_2-CH_3$ 。在一些實施例中， R^2 係視情況經 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 取代之 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^2 係視情況經 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 取代之 C_1-C_6 脂族基，其中 R° 係氮、 C_1-6 脂族基或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3至6員飽和、部分不飽和或芳基環。在一些實施例中， R^2 係視情況經 R° 取代之 C_1-C_6 脂族基，其中 R° 係 C_1-6 脂族基或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3至6員飽和、部分不飽和或芳基環。在一些實施例中， R^2 係視情況經 R° 取代之 C_1-C_6 脂族基，其中 R° 係具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3至6員飽和、部分不飽和

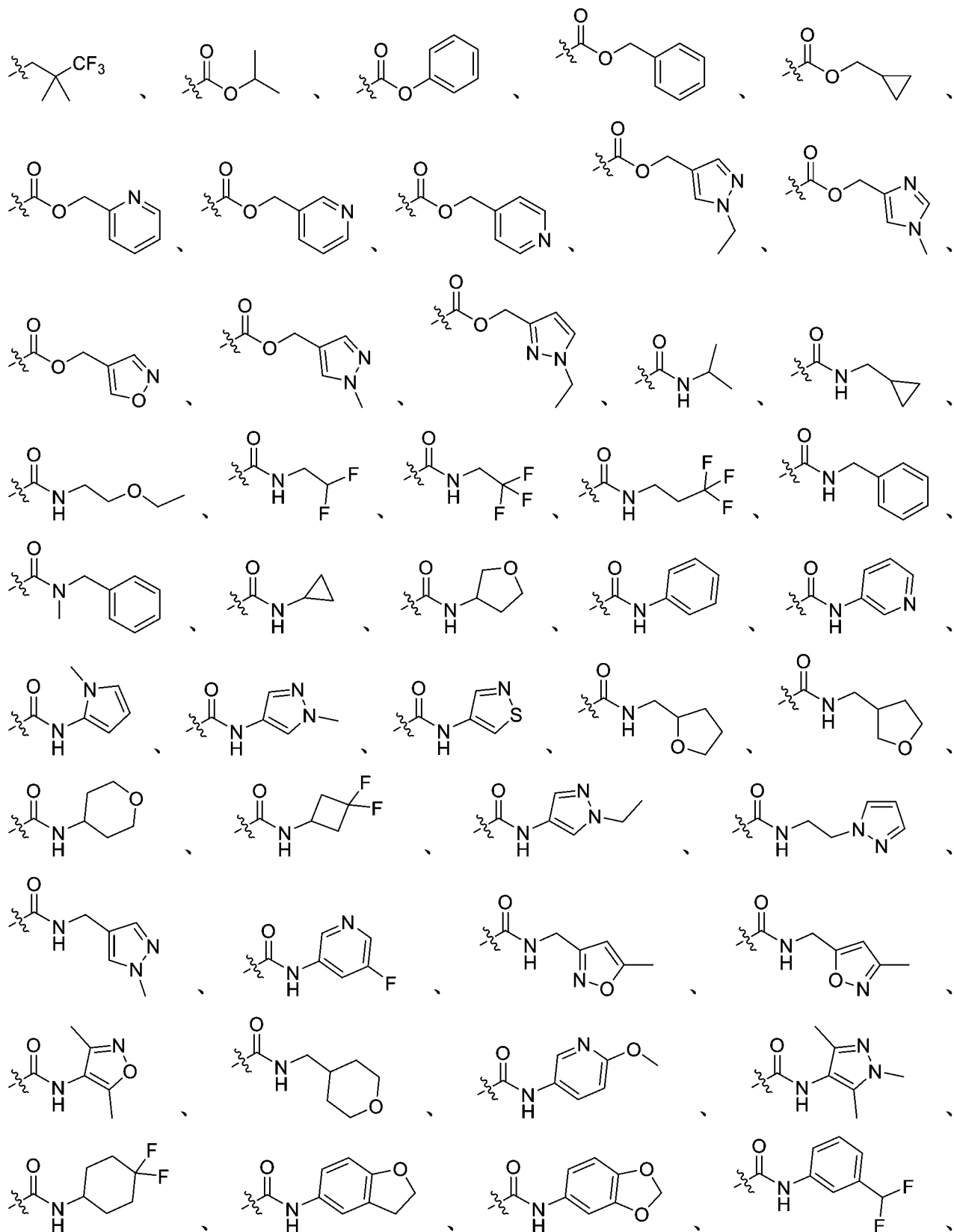
或芳基環。在一些實施例中， R^2 係視情況經 R° 取代之 C_1 - C_6 脂族基，其中 R° 係苯基。

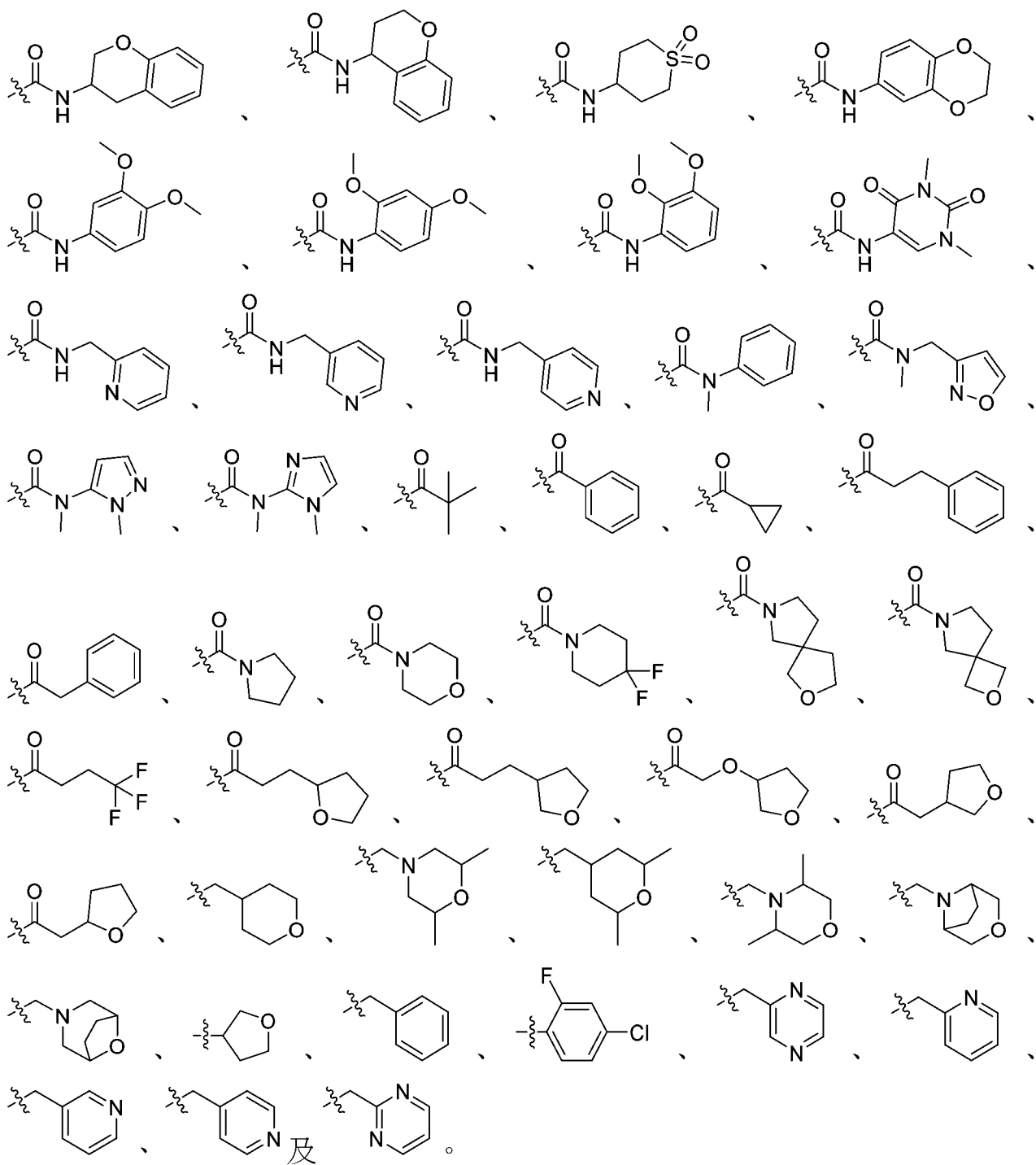
【0147】 在一些實施例中， R^2 係視情況經取代之 C_5 - C_{12} 芳基。在一些實施例中， R^2 係視情況經取代之 C_5 - C_6 芳基。在一些實施例中， R^2 係視情況經鹵基、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之 C_5 - C_6 芳基。在一些實施例中， R^2 係經鹵基取代之 C_5 - C_6 芳基。在一些實施例中， R^2 係苯基。在一些實施例中， R^2 係經鹵基取代之苯基。

【0148】 在一些實施例中， R^2 係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。在一些實施例中， R^2 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。在一些實施例中， R^2 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環3至7員雜環基。在一些實施例中， R^2 係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環3至7員雜環基，其視情況經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代。在一些實施例中， R^2 係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環3至7員雜環基，其視情況經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代。在一些實施例中， R^2 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環3員雜環基。在一些實施例中， R^2 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環4員雜環基。在一些實施例中， R^2 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環5員雜環基。在一些實施例中， R^2 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環6員雜環基。在一些實施例中， R^2 係視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之單環7員雜環基。

【0149】 在一些實施例中，每一 R^2 係選自F、Br、Cl、CN、-

OCH₃、-CH₂-CF₃、-CF₃、-NH₂、-CH₂-O-CH₃、-CH₂-O-CH₂CH₃、-CH₂-CF₂-CH₃、-CH₃、-OH、側氧基、





【0150】 如上文大體定義，每一R^{2a}及每一R^{2b}係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₃-C₁₂環脂族基、C₅-C₁₄芳基、包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。

【0151】 如上文大體定義，每一R⁵係獨立地選自氫、鹵基、CN及

視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^5 係氫。在一些實施例中， R^5 係鹵基。在一些實施例中， R^5 係CN。在一些實施例中， R^5 係視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^5 係視情況經鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 取代之 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^5 係甲基、乙基、丙基或丁基。在一些實施例中， R^5 係甲基。

【0152】 如上文大體定義， R^8 係選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^8 係H。在一些實施例中， R^8 係 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^8 係甲基。

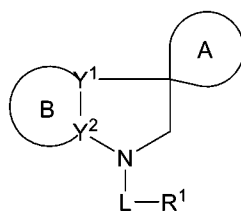
【0153】 如上文大體定義， n 係0或1。在一些實施例中， n 係0。在一些實施例中， n 係1。

【0154】 如上文大體定義， m 係0至4。在一些實施例中， m 係0、1、2、3或4。在一些實施例中， m 係0。在一些實施例中， m 係1。在一些實施例中， m 係2。在一些實施例中， m 係3。在一些實施例中， m 係4。

【0155】 如上文大體定義， p 係0至4。在一些實施例中， p 係0、1、2、3或4。在一些實施例中， p 係0。在一些實施例中， p 係1。在一些實施例中， p 係2。在一些實施例中， p 係3。在一些實施例中， p 係4。

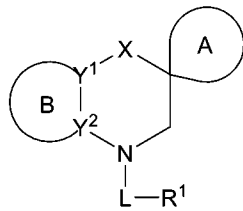
【0156】 如上文大體定義， q 係1或2。在一些實施例中， q 係1。在一些實施例中， q 係2。

【0157】 在一些實施例中， q 係1且 n 係0或1。在一些實施例中， q 係1且 n 係0，且式I化合物係：



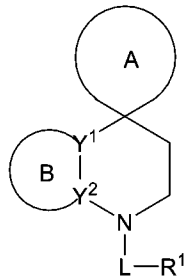
其中 R^1 、 L 、 Y^1 、 Y^2 、 A 及 B 係如此處及上文所定義。

【0158】 在一些實施例中， q 係1且 n 係1，並且式I化合物係：



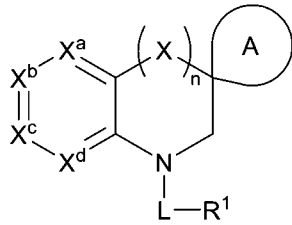
其中 R^1 、 L 、 Y^1 、 Y^2 、 X 、 A 及 B 係如此處及上文所定義。

【0159】 在一些實施例中， q 係2且 n 係0，並且式I化合物係：



其中 R^1 、 L 、 Y^1 、 Y^2 、 A 及 B 係如此處及上文所定義。

【0160】 如本文所提供，本揭示案提供及/或利用為具有如下式Ia中所示化學結構之小分子化合物之TRMPL1調節劑：



Ia

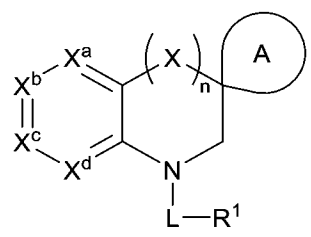
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X 、 n 、 A 、 L 及 R^1 係如本文大體定義，且

X^a 、 X^b 、 X^c 及 X^d 中之每一者係獨立地選自 N 及 CR^6 ；且

每一 R^6 係 H 、鹵基、 CN 、 $O-C_1-C_6$ 脂族基或視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基。

【0161】 在一些實施例中，本揭示案提供及/或利用為具有如下式Ia中所示化學結構之小分子化合物之TRMPL1調節劑：



Ia

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X係-NR⁵-、-C(R⁵)₂-、-C(O)-或-O-；

X^a、X^b、X^c及X^d中之每一者係獨立地選自N及CR⁶；

L係視情況經取代之選自以下之基團：-C₀-C₆伸烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-C₀-C₆伸烷基、-S(O)-C₀-C₆伸烷基、-C₀-C₆伸烷基-S(O)-、-C(O)-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-O-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-N(R⁸)-C₀-C₆伸烷基、-C₁-C₆伸烷基及C₃-C₆伸環烷基；

A係C₃-C₁₂環脂族基或包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中A經(R²)_m取代；

R¹係選自C₁-C₆脂族基、C₃-C₁₂環脂族基、C₅-C₁₂芳基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中R¹經(R³)_p取代；

每一R²獨立地為鹵基、側氧基、-NR^{2a}R^{2b}、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-S(O)₂、-S(O)₂-R^{2a}、-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-S(O)₂-R^{2a}、-C₁-C₆伸烷基-C(O)-NR^{2a}R^{2b}或視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₅-C₁₂芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一R^{2a}及每一R^{2b}係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₃-C₁₂環脂族基、C₅-C₁₄芳基、包含1至4個選自

N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₅-C₁₂芳基、C₃-C₁₂環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之C₁-C₆脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C₃-C₁₂環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{3c} 係獨立地選自H、-OH及視情況經取代之C₁-C₆脂族基；
每一 R^5 係獨立地選自氫、鹵基、-CN及視情況經取代之C₁-C₆脂族基；

R^8 係選自H及視情況經取代之C₁-C₆脂族基；
每一 R^6 係H、鹵基、CN、O-C₁-C₆脂族基或視情況經取代之C₁-C₆脂族基；

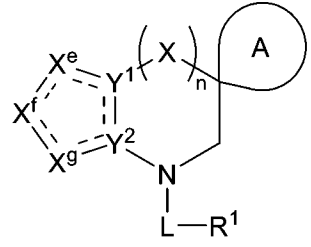
n係0或1；
m係0至4；且
p係0至4。

【0162】 如上文大體定義，在一些實施例中， X^a 、 X^b 、 X^c 及 X^d 中之每一者係獨立地選自N及CR⁶。在一些實施例中， X^a 、 X^b 、 X^c 及 X^d 各自為CR⁶。在一些實施例中， X^a 、 X^b 、 X^c 及 X^d 各自為CH。在一些實施例中，

X^a 、 X^b 及 X^c 各自為 CR^6 ，且 X^d 為N。在一些實施例中， X^a 、 X^b 及 X^d 各自為 CR^6 ，且 X^c 為N。在一些實施例中， X^a 、 X^c 及 X^d 各自為 CR^6 ，且 X^b 為N。在一些實施例中， X^b 、 X^c 及 X^d 各自為 CR^6 ，且 X^a 為N。在一些實施例中， X^a 及 X^b 各自為 CR^6 ，且 X^c 及 X^d 各自為N。在一些實施例中， X^a 及 X^c 各自為 CR^6 ，且 X^b 及 X^d 各自為N。在一些實施例中， X^a 及 X^d 各自為 CR^6 ，且 X^b 及 X^c 各自為N。在一些實施例中， X^b 及 X^c 各自為 CR^6 ，且 X^a 及 X^d 各自為N。在一些實施例中， X^c 及 X^d 各自為 CR^6 ，且 X^a 及 X^b 各自為N。

【0163】 如上文大體定義，在一些實施例中，每一 R^6 係H、鹵基、CN、O- C_1 - C_6 脂族基或視情況經取代之 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^6 係H或鹵基。在一些實施例中， R^6 係H。在一些實施例中， R^6 係鹵基(例如，氟、氯、溴、碘)。在一些實施例中， R^6 係CN。在一些實施例中， R^6 係O- C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^6 係-OCH₃。在一些實施例中， R^6 係視情況經取代之 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^6 係視情況經鹵基取代之 C_1 - C_6 脂族基。在一些實施例中， R^6 係CH₃或CF₃。在一些實施例中， R^6 係CH₃。在一些實施例中， R^6 係CF₃。

【0164】 如本文所提供，本揭示案提供及/或利用為具有如下式Ib中所示化學結構之小分子化合物之TRMPL1調節劑：



Ib

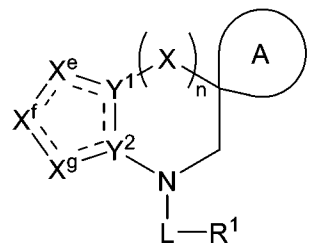
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X 、 n 、 A 、 L 、 R^1 、 Y^1 及 Y^2 係如本文大體定義，且

X^e 、 X^f 及 X^g 中之每一者係獨立地選自S、N、O及 CR^7 ；且

每一 R^7 係H、鹵基、CN、O- C_1 - C_6 脂族基或視情況經取代之選自 C_1 - C_6 脂族基及 C_3 - C_6 環脂族基之基團。

【0165】 在一些實施例中，本揭示案提供及/或利用為具有如下式Ib中所示化學結構之小分子化合物之TRMPL1調節劑：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X係 $-NR^5$ -、 $-C(R^5)_2$ -、 $-C(O)$ -或 $-O$ -；

X^e 、 X^f 及 X^g 中之每一者係獨立地選自S、N、O及 CR^7 ；

Y^1 及 Y^2 中之每一者係獨立地選自N及C；

L係視情況經取代之選自以下之基團： $-C_0$ - C_6 伸烷基- $S(O)_2$ -、 $-S(O)_2$ - C_0 - C_6 伸烷基、 $-S(O)$ - C_0 - C_6 伸烷基、 $-C_0$ - C_6 伸烷基- $S(O)$ -、 $-C(O)$ - C_0 - C_6 伸烷基、 $-C(O)$ -O- C_0 - C_6 伸烷基、 $-C(O)$ -N(R^8)- C_0 - C_6 伸烷基、 $-C_1$ - C_6 伸烷基及 C_3 - C_6 伸環烷基；

A係 C_3 - C_{12} 環脂族基或包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中A經 $(R^2)_m$ 取代；

R^1 係選自 C_1 - C_6 脂族基、 C_3 - C_{12} 環脂族基、 C_5 - C_{12} 芳基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中 R^1 經 $(R^3)_p$ 取代；

每一 R^2 獨立地為鹵基、側氧基、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)O-R^{2a}$ 、 $-O-$

$C(O)R^{2a}$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}$ 、 $-C(O)-R^{2a}$ 、 $-O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-OR^{2a}$ 、 $-NH-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C_1-C_6$ 伸烷基- $C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{2a} 及每一 R^{2b} 係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{14} 芳基、包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{3c} 係獨立地選自H、 $-OH$ 及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

每一 R^5 係獨立地選自氫、鹵基、 $-CN$ 及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

每一 R^7 係H、鹵基、 CN 、 $O-C_1-C_6$ 脂族基或視情況經取代之選自 C_1-C_6 脂族基及 C_3-C_6 環脂族基之基團；

R^8 係選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

n 係0或1；

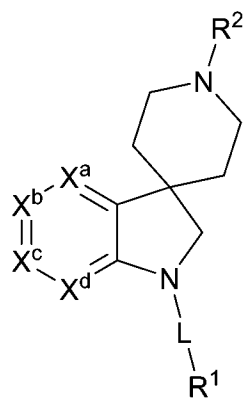
m 係0至4；且

p 係0至4。

【0166】 如上文大體定義，在一些實施例中， X^e 、 X^f 及 X^g 中之每一者係獨立地選自S、N、O及 CR^7 。在一些實施例中， X^e 、 X^f 及 X^g 中之每一者皆為 CR^7 。在一些實施例中， X^e 、 X^f 及 X^g 中之每一者係獨立地選自S及 CR^7 。在一些實施例中， X^e 、 X^f 及 X^g 中之每一者係獨立地選自N及 CR^7 。

【0167】 如上文大體定義，在一些實施例中，每一 R^7 係H、鹵基、CN、O- C_1-C_6 脂族基或視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^7 係H或鹵基。在一些實施例中， R^7 係H。在一些實施例中， R^7 係鹵基(例如，氟、氯、溴、碘)。在一些實施例中， R^7 係CN。在一些實施例中， R^7 係O- C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^7 係 $-OCH_3$ 。在一些實施例中， R^7 係視情況經取代之選自 C_1-C_6 脂族基及 C_3-C_6 環脂族基之基團。在一些實施例中， R^7 係視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^7 係視情況經鹵基取代之 C_1-C_6 脂族基。在一些實施例中， R^7 係 CH_3 或 CF_3 。在一些實施例中， R^7 係 CH_3 。在一些實施例中， R^7 係 CF_3 。在一些實施例中， R^7 係視情況經取代之 C_3-C_6 環脂族基。

【0168】 在一些實施例中，本揭示案提供式Ic化合物：



Ic

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^a 、 X^b 、 X^c 及 X^d 中之每一者係獨立地選自N及 CR^6 ；

L係視情況經取代之選自以下之基團： $-C_0-C_6$ 伸烷基- $S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-S(O)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C_0-C_6$ 伸烷基- $S(O)-$ 、 $-C(O)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C(O)-O-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C_1-C_6$ 伸烷基及 C_3-C_6 伸環烷基；

R^1 係選自 C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中 R^1 經 $(R^3)_p$ 取代；

每一 R^2 獨立地為鹵基、側氧基、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)R^{2a}$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}$ 、 $-C(O)-R^{2a}$ 、 $-O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-OR^{2a}$ 、 $-NH-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C_1-C_6$ 伸烷基- $C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{2a} 及每一 R^{2b} 係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{14} 芳基、包含1至4個選自

N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

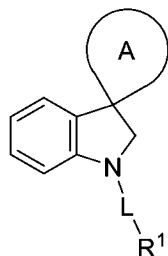
每一 R^{3c} 係獨立地選自H、 $-OH$ 及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

R^8 係選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

每一 R^6 係H、鹵基、CN、 $O-C_1-C_6$ 脂族基或視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；且

p係0至4。

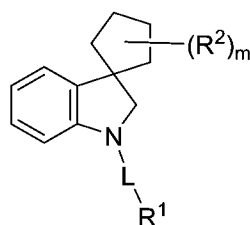
【0169】 在一些實施例中，本揭示案提供式II化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、 R^1 及A係大體如本文所定義。

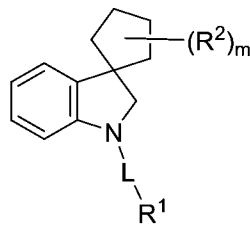
【0170】 在一些實施例中，本揭示案提供下式IIIa之化合物：



IIIa

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、R¹、R²及m係大體如本文所定義。

【0171】 在一些實施例中，本揭示案提供下式IIIa之化合物：



IIIa

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

L係視情況經取代之選自以下之基團：-C₀-C₆伸烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-C₀-C₆伸烷基、-S(O)-C₀-C₆伸烷基、-C₀-C₆伸烷基-S(O)-、-C(O)-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-O-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-N(R⁸)-C₀-C₆伸烷基、-C₁-C₆伸烷基及C₃-C₆伸環烷基；

R¹係選自C₃-C₁₂環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中R¹經(R³)_p取代；

每一R²獨立地為鹵基、側氧基、-NR^{2a}R^{2b}、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-S(O)₂、-S(O)₂-R^{2a}、-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-S(O)₂-R^{2a}、-C₁-C₆伸烷基-C(O)-NR^{2a}R^{2b}或視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₅-C₁₂芳基及包含1

至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{2a} 及每一 R^{2b} 係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₃-C₁₂環脂族基、C₅-C₁₄芳基、包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₅-C₁₂芳基、C₃-C₁₂環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之C₁-C₆脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C₃-C₁₂環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

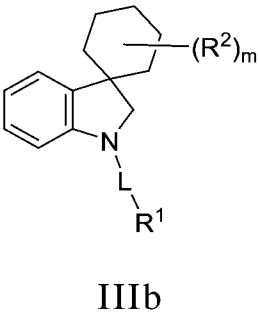
每一 R^{3c} 係獨立地選自H、-OH及視情況經取代之C₁-C₆脂族基；

R^8 係選自H及視情況經取代之C₁-C₆脂族基；

m係0至4；且

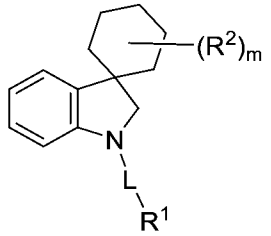
p係0至4。

【0172】 在一些實施例中，本揭示案提供式IIIb化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、R¹、R²及m係大體如本文所定義。

【0173】 在一些實施例中，本揭示案提供式IIIb化合物：



IIIb

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

L係視情況經取代之選自以下之基團：-C₀-C₆伸烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-C₀-C₆伸烷基、-S(O)-C₀-C₆伸烷基、-C₀-C₆伸烷基-S(O)-、-C(O)-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-O-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-N(R⁸)-C₀-C₆伸烷基、-C₁-C₆伸烷基及C₃-C₆伸環烷基；

R¹係選自C₃-C₁₂環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中R¹經(R³)_p取代；

每一R²獨立地為鹵基、側氧基、-NR^{2a}R^{2b}、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-S(O)₂、-S(O)₂-R^{2a}、-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-S(O)₂-R^{2a}、-C₁-C₆伸烷基-C(O)-NR^{2a}R^{2b}或視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₅-C₁₂芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一R^{2a}及每一R^{2b}係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₃-C₁₂環脂族基、C₅-C₁₄芳基、包含1至4個選自

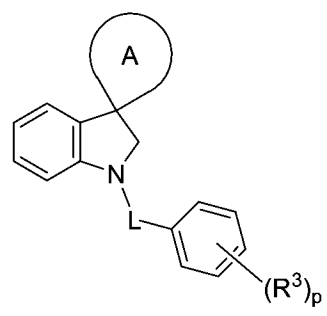
N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{3c} 係獨立地選自H、OH及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；
 R^8 係選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；
 m 係0至4；且
 p 係0至4。

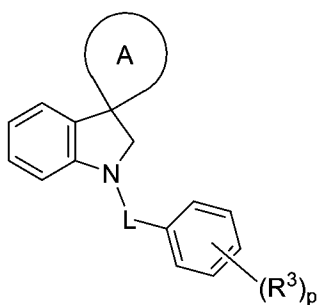
【0174】 在一些實施例中，本揭示案提供式IVa化合物：



IVa

或其醫藥學上可接受之鹽，其中A、L、 R^3 及p係大體如本文所定義。

【0175】 在一些實施例中，本揭示案提供式IVa化合物：



IVa

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

L係視情況經取代之選自以下之基團： $-C_0-C_6$ 伸烷基- $S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-S(O)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C_0-C_6$ 伸烷基- $S(O)-$ 、 $-C(O)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C(O)-O-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C_1-C_6$ 伸烷基及 C_3-C_6 伸環烷基；

A係 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中A經 $(R^2)_m$ 取代；

每一 R^2 獨立地為鹵基、側氧基、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)R^{2a}$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}$ 、 $-C(O)-R^{2a}$ 、 $-O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-OR^{2a}$ 、 $-NH-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C_1-C_6$ 伸烷基- $C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{2a} 及每一 R^{2b} 係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{14} 芳基、包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-$

R^{3b} 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

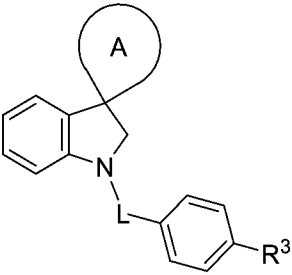
R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

R^8 係選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

m係0至4；且

p係0至4。

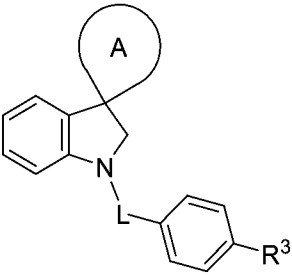
【0176】 在一些實施例中，本揭示案提供式IVb化合物：



IVb

或其醫藥學上可接受之鹽，其中A、L、 R^3 及p係大體如本文所定義。

【0177】 在一些實施例中，本揭示案提供式IVb化合物：



IVb

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

L係視情況經取代之選自以下之基團： $-C_0-C_6$ 伸烷基- $S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-S(O)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C_0-C_6$ 伸烷基- $S(O)-$ 、 $-C(O)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C(O)-O-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C_1-C_6$ 伸烷基及 C_3-C_6 伸環烷基；

A係 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中A經 $(R^2)_m$ 取代；

每一 R^2 獨立地為鹵基、側氧基、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)R^{2a}$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}$ 、 $-C(O)-R^{2a}$ 、 $-O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-OR^{2a}$ 、 $-NH-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C_1-C_6$ 伸烷基- $C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{2a} 及每一 R^{2b} 係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{14} 芳基、包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

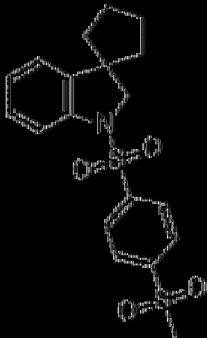
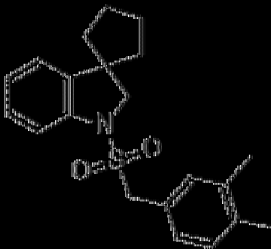
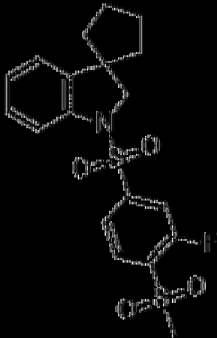
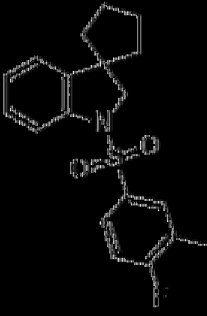
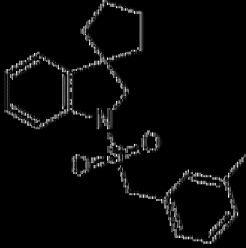
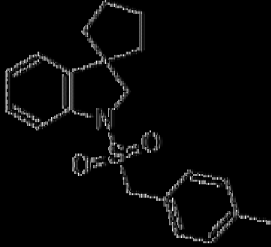
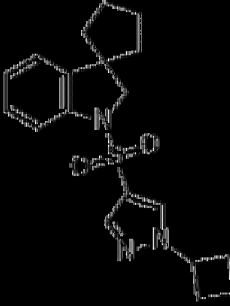
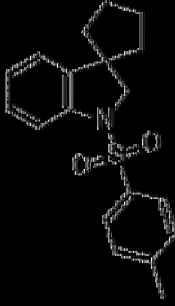
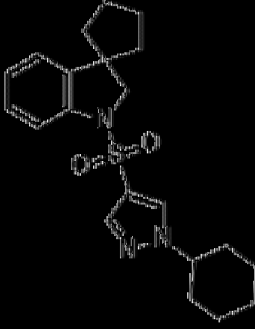
R^8 係選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；且

m係0至4。

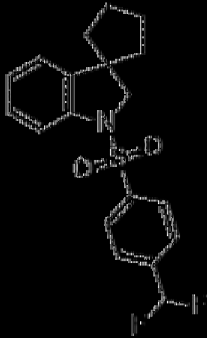
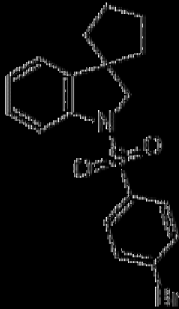
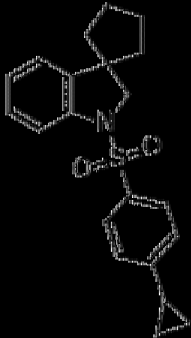
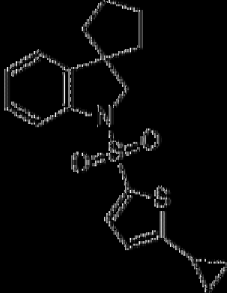
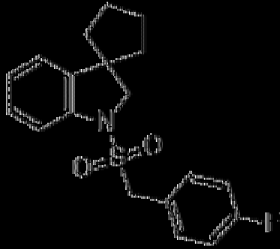
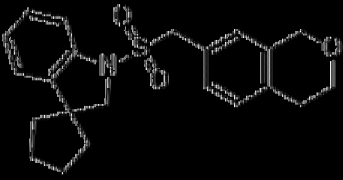
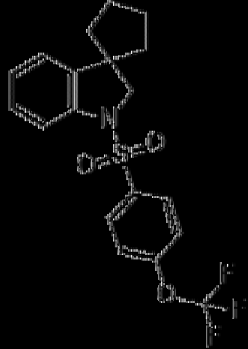
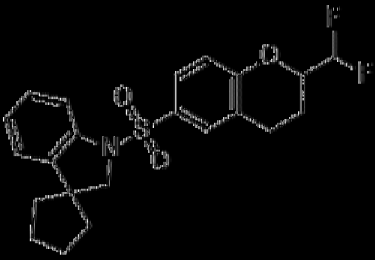
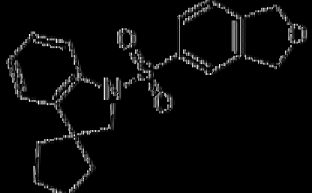
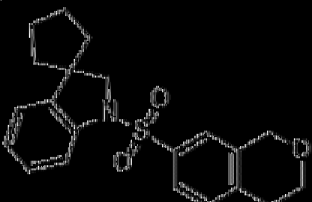
[0178] 在一些實施例中，本揭示案提供選自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

表1

化合物編號	化學結構	化合物編號	化學結構
111		115	
112		116	
113		117	
114		118	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-9		II-14	
II-10		II-15	
II-11		II-16	
II-12		II-17	
II-13		II-18	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-19		II-23	
II-20		II-24	
II-21		II-25	
II-22		II-26	
		II-27	

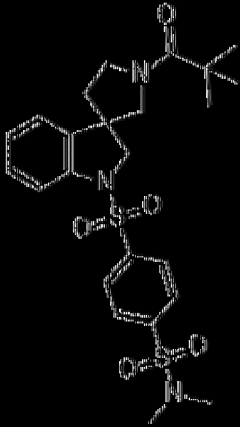
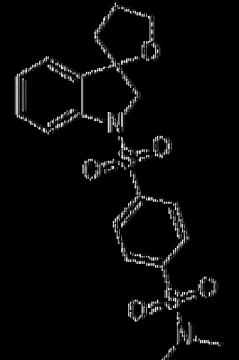
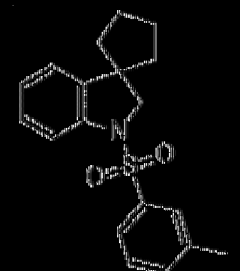
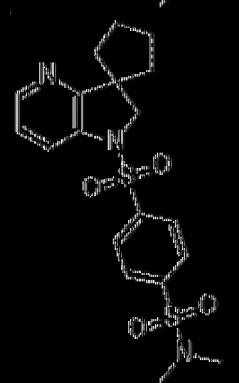
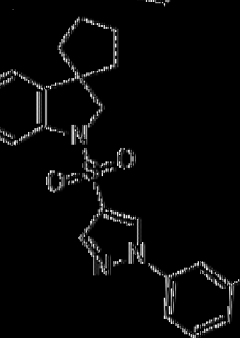
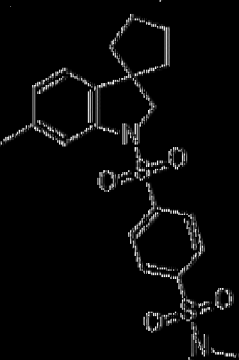
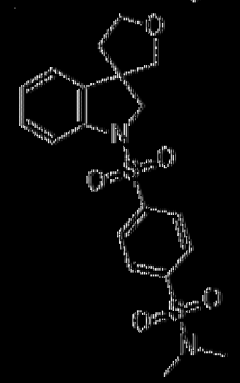
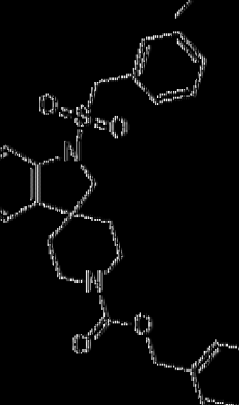
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
I-28		I-32	
I-29		I-33	
I-30		I-34	
I-31		I-35	
		I-36	
		I-37	

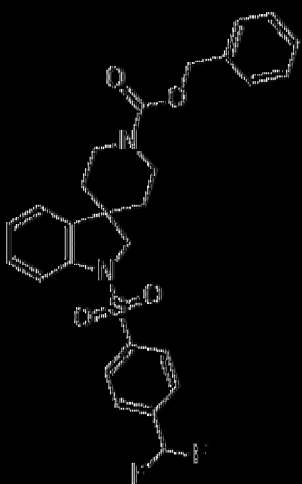
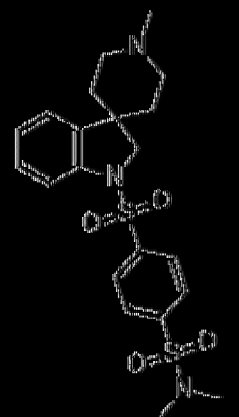
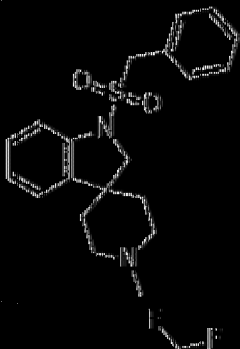
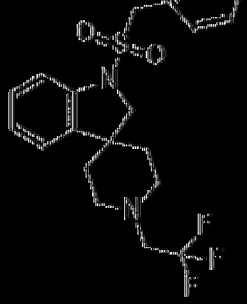
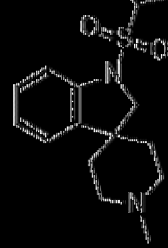
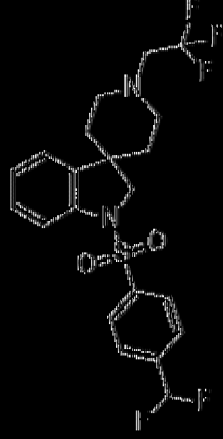
化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-38		II-43	
II-39		II-44	
II-40		II-45	
II-41		II-46	
II-42		II-47	

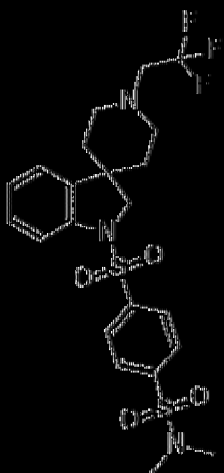
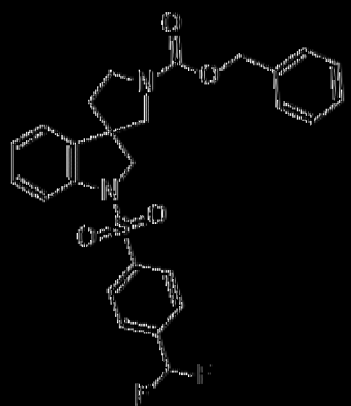
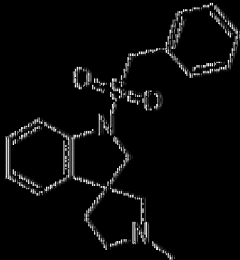
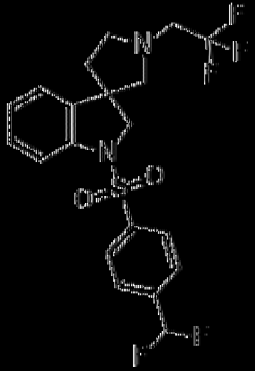
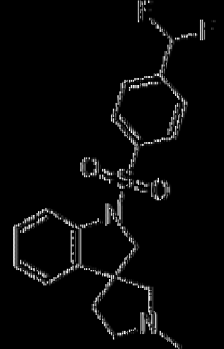
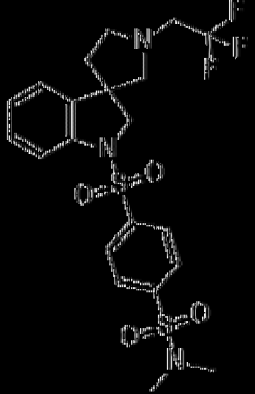
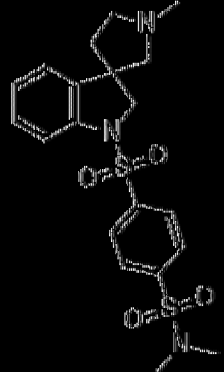
化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-48		II-52	
II-49		II-53	
II-50		II-54	
II-51		II-55	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-56		II-62	
II-57		II-63	
II-58		II-64	
II-59		II-65	
II-60			
II-61			

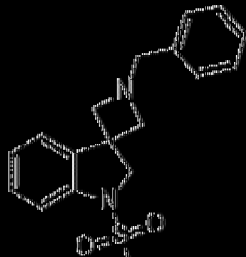
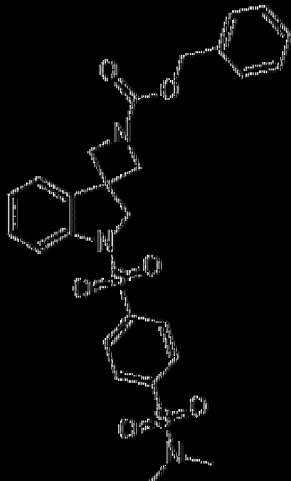
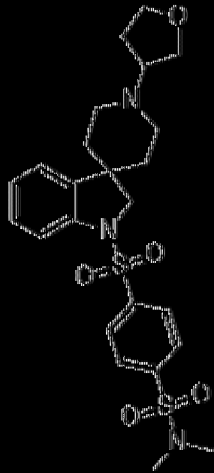
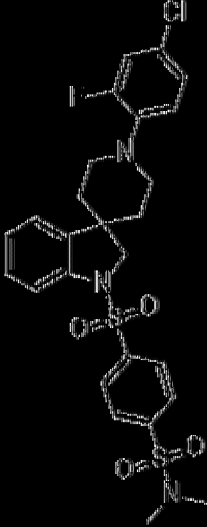
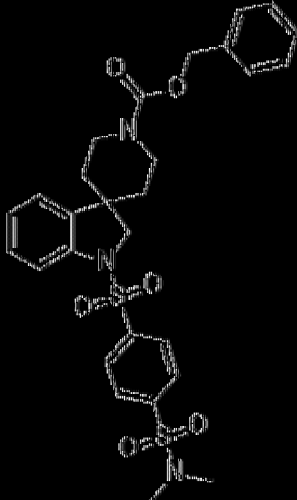
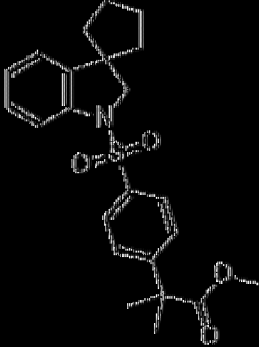
化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-66		II-70	
II-67		II-71	
II-68		II-72	
II-69			

化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-73		II-77	
II-74		II-78	
II-75		II-79	
II-76		II-80	

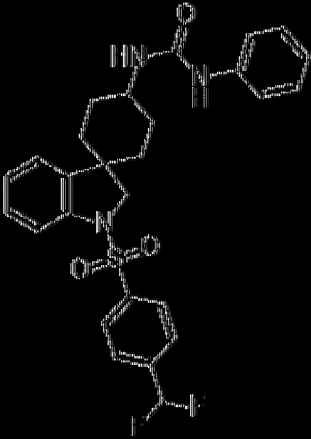
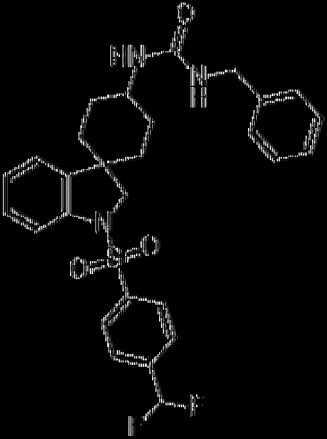
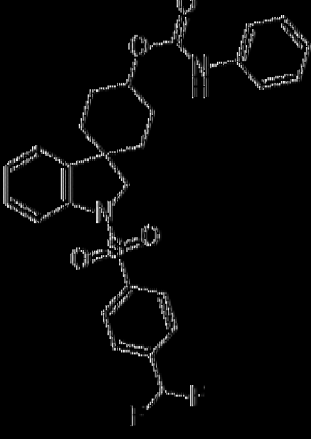
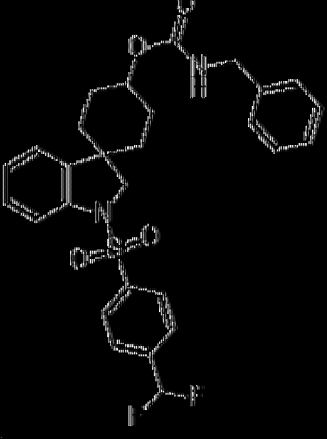
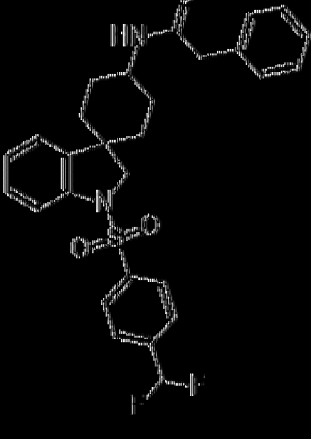
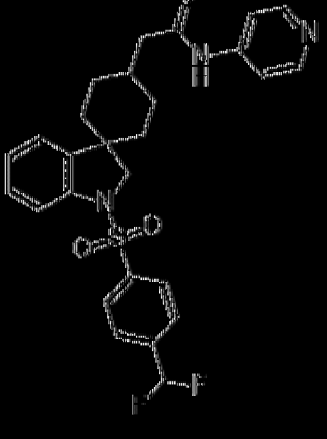
化合物編號	結構式	化合物編號	結構式
II S1		II S4	
II S2		II S5	
II S3		II S6	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-87		II-91	
II-88		II-92	
II-89		II-93	
II-90		II-94	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-95		II-98	
II-96		II-99	
II-97		II-100	
		II-101	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-102		II-105	
II-103		II-106	
II-104		II-114	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-115		II-119	
II-116		II-120	
II-117		II-121	
II-118		II-122	
		II-123	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-259		II-262	
II-260		II-263	
II-261		II-264	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-265		II-267	
II-266		II-268	

〔0179〕 在一些實施例中，本揭示案提供選自表2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

表2

化合物編號	名稱
II-1	1'-[苯基甲烷磺酰基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡嗪]
II-2	1'-[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)磺酰基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡嗪]
II-3	1'-[4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡嗪]-1'-基}磺酰基)苯基]-2-甲基丙-1-酮
II-4	1'-[4-(丙-2-基)苯磺酰基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡嗪]
II-5	1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)磺酰基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡嗪]
II-6	6-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡嗪]-1'-基}磺酰基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-1,3-苯并噁吩-2-酮
II-7	1'-[2-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙烷磺酰基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡嗪]

化合物編號	名稱
I-8	1'-[(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-9	1'-(4-甲磺醯基苯磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-10	1'-(3-氟-4-甲磺醯基苯磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-11	1'-(4-氟-3-甲磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-12	1'-[(4-甲基苯基)甲磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-13	1'-(4-甲磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-14	1'-[(3,4-二甲基苯基)甲磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-15	1'-(3-氟-4-甲磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-16	1'-[(3-甲基苯基)甲磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-17	1'-[(1-環丁基-1H-吡啶-4-基)磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-18	1'-[(1-環己基-1H-吡啶-4-基)磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-19	1'-{[1-(氧雜環己烷-4-基)-1H-吡啶-4-基]磺醯基}-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-20	1'-{[5-(二氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-21	1'-{[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)噻吩-2-基]磺醯基}-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-22	1'-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-2-氟苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-23	1'-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-24	1'-{[(1S,2R)-2-(3-氟苯基)環丙基]磺醯基}-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-25	1'-[(3-氟苯基)甲磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-26	1'-(3-環丙基苯磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-27	1'-[3-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-28	1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-29	1'-(4-環丙基苯磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-30	1'-[(4-氟苯基)甲磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-31	1'-[4-(三氟甲氧基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-32	1'-(4-溴苯磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-33	1'-[(5-環丙基噻吩-2-基)磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-34	1'-[(3,4-二氫-1H-2-苯并呋喃-7-基)甲磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-35	1'-{[2-(二氟甲基)-3,4-二氫-2H-1-苯并呋喃-6-基]磺醯基}-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-36	1'-(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-37	1'-(3,4-二氫-1H-2-苯并呋喃-7-磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-38	1'-(2-氟-2-苯基乙磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-39	1'-[(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]

化合物編號	名稱
I-40	1'-(2,3-二氫-1-苯并氧呋-4-磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-41	1'-(2H-吡啶-3-磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-42	1'-(3,4-二氫萘-2-磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-43	1'-{[1-(2,2-二氟環丙基)-1H-吡啶-3-基]磺醯基}-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-44	1'-[(2-氟-4-甲基苯基)甲烷磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-45	1'-{[4-(二氟甲基)苯基]甲烷磺醯基}-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-46	1'-[(3-氯苯基)甲烷磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-47	1'-[(2-氟-5-甲基苯基)甲烷磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-48	1'-[4-(2,2-二氟環丙基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-49	1'-[3-(2,2-二氟環丙基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-50	2-[4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)苯基]丙-2-醇
I-51	5-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)-2,2-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮
I-52	N-[4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)苯基]-N-甲基甲磺醯胺
I-53	2-[4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)苯基]-2-甲基丙酸甲酯
I-54	2-[4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)苯基]-2-甲基丙-1-醇
I-55	5-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)-2-甲基-2,3-二氫-1H-異吡啶-1-酮
I-56	1'-[4-(2-甲氧基丙-2-基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-57	1'-[(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-58	1'-[(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-59	1'-(3,4-二氫-1H-2-苯并呋喃-6-磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-60	1'-[3-(2-甲氧基丙-2-基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-61	2-[3-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)苯基]丙-2-醇
I-62	4-[(1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基)磺醯基)甲基]苯甲酸甲酯
I-63	N-[4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)苯基]甲磺醯胺
I-64	1'-({螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,1'-環丁]-6-基}磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-65	1'-(4-氯-2-氟苯基)-1-(4-甲烷磺醯基苯磺醯基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]
I-66	1'-[(1,1-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)磺醯基]-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-67	1'-(2,3-二氫-1H-茛-5-磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-68	4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺

化合物編號	名稱
I-69	4-({1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-噁烷]-1-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-70	4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-71	4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-72	4-({4-羥基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-73	4-{{1'-(2,2-二甲基丙醯基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-吡咯啶]-1-基}磺醯基}-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-74	1'-(3-甲磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-75	1'-{{1-(3-甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基}磺醯基}-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]
I-76	4-({1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-氧雜環戊烷]-1-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-77	4-({1,2-二氫螺[吡啶-3,2'-氧雜環戊烷]-1-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-78	4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-79	N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺
I-80	1-苯基甲烷磺醯基-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-81	1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-82	1'-甲基-1-苯基甲烷磺醯基-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]
I-83	1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1'-甲基-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]
I-84	N,N-二甲基-4-({1'-甲基-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺
I-85	1-苯基甲烷磺醯基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]
I-86	1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]
I-87	N,N-二甲基-4-{{1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1-基}磺醯基}苯-1-磺醯胺
I-88	1'-甲基-1-苯基甲烷磺醯基-1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-吡咯啶]
I-89	1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1'-甲基-1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-吡咯啶]
I-90	N,N-二甲基-4-({1'-甲基-1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-吡咯啶]-1-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺
I-91	1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-吡咯啶]-1'-甲酸苄酯
I-92	1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-吡咯啶]

化合物編號	名稱
I-93	N,N-二甲基-4-{[1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[呋啉-3,3'-吡咯啉]-1-基]磺醯基}苯-1-磺醯胺
I-94	1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)磺醯基]-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-呋啉]
I-95	4-({4'-氟-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-96	N,N-二甲基-4-({1'-[(氧雜環己烷-4-基)甲基]-1,2-二氫螺[呋啉-3,3'-吡咯啉]-1-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺
I-97	4-{[1'-(2,2-二氟丙基)-1,2-二氫螺[呋啉-3,4'-六氫吡啶]-1-基]磺醯基}-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-98	N,N-二甲基-4-({1'-[(氧雜環己烷-4-基)甲基]-1,2-二氫螺[呋啉-3,4'-六氫吡啶]-1-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺
I-99	4-({1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-呋啉]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-100	1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)磺醯基]-4'-氟-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-101	N,N-二甲基-4-({1'-[(氧雜環己烷-4-基)甲基]-1',2'-二氫螺[氮雜環丁烷-3,3'-呋啉]-1'-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺
I-102	4-({1-苄基-1',2'-二氫螺[氮雜環丁烷-3,3'-呋啉]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-103	N,N-二甲基-4-{[1'-(氧雜環戊烷-3-基)-1,2-二氫螺[呋啉-3,4'-六氫吡啶]-1-基]磺醯基}苯-1-磺醯胺
I-104	1-[4-(二甲基胺磺醯基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[呋啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-105	1'-[4-(二甲基胺磺醯基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[氮雜環丁烷-3,3'-呋啉]-1-甲酸苄酯
I-106	4-{[1'-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二氫螺[呋啉-3,4'-六氫吡啶]-1-基]磺醯基}-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-114	2-[4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]-1'-基}磺醯基)苯基]-2-甲基丙酸甲酯
I-115	1-苄基甲烷磺醯基-1,2-二氫螺[呋啉-3,3'-吡咯啉]-1'-甲酸苄酯
I-116	4-({3,4-二氫螺[1,4-苯并噁吡-2,1'-環戊]-4-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-117	1'-(2-苄基丙烷磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-呋啉]
I-118	4-{[1'-(2,2-二甲基丙醯基)-1,2-二氫螺[呋啉-3,4'-六氫吡啶]-1-基]磺醯基}-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-119	4-({4-甲氧基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-呋啉]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-120	1-苄基甲烷磺醯基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[呋啉-3,3'-吡咯啉]
I-121	1'-(苄基磺醯基)螺[環己烷-1,3'-呋啉]
I-122	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-1'-(2,2-二氟丙基)螺[呋啉-3,4'-六氫吡啶]

化合物編號	名稱
I-123	N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺
I-124	4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-125	4-({1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-126	N,N-二甲基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[六氫吡啶-4,4'-喹啉]-1'-基]磺醯基}苯-1-磺醯胺
I-127	4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-128	4-({2',3'-二氫-1'H-螺[環己烷-1,4'-喹啉]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-129	4-({1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯亞胺基醯胺
I-130	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-4-氟螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-131	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-6-氟螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-132	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-5-氟螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-133	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-7-氟螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-134	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-甲酸苄酯
I-135	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-甲酸苄酯
I-136	(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)(吡咯啶-1-基)甲酮
I-137	(1r,4r)-1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-4-(乙氧基甲基)-4-甲基螺[環己烷-1,3'-吡啶]
I-138	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-4,4-二氟螺[環己烷-1,3'-吡啶]
I-139	1-((4-(環丙基二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-140	6-環丙基-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-1,2-二氫螺[咪唑并[1,2-b]吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-141	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸吡啶-2-基甲酯
I-142	N-環丙基-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-143	N-苄基-1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲醯胺

化合物編號	名稱
I-144	N,N-二甲基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基]磺醯基} 苯-1-磺醯胺
I-145	1'-[4-(二甲基胺磺醯基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸環丙基甲酯
I-146	N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基) 苯-1-磺醯亞胺基醯胺
I-147	1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)磺醯基]-6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]
I-148	1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]
I-149	N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基) 苯-1-磺醯亞胺基醯胺
I-150	4-(1-{1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基}乙基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-151	{環丙基[4-({1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)苯基]亞胺基-λ ⁶ -硫烷基}酮
I-152	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-2',3',5',6'-四氫螺[吡啶-3,4'-噻喃]1',1'-二氧化物
I-153	N,N-二甲基-4-{{6'-(三氟甲基)-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基} 苯-1-磺醯胺
I-154	4-({6',7'-二甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-155	4-((1'-苄基-4-氟螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1-基)磺醯基)-N,N-二甲基苯磺醯胺
I-157	N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1'-基}磺醯基) 苯-1-磺醯亞胺基醯胺
I-158	1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸(吡啶-3-基)甲酯
I-159	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸吡啶-4-基甲酯
I-160	1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸丙-2-基酯
I-161	1'-苯甲醯基-1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]
I-162	1'-環丙烷羰基-1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]
I-163	1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1'-[(吡啶-2-基)甲基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]
I-164	1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1'-[(吡啶-2-基)甲基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]
I-165	1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1'-[(吡啶-3-基)甲基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]

化合物編號	名稱
I-166	1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1'-[(吡啶-4-基)甲基]-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]
I-167	1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1'-[(嘧啶-2-基)甲基]-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]
I-168	1'-苄基-1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]
I-169	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-170	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸環丙基甲酯
I-171	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲酯
I-172	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲酯
I-173	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸異噁唑-4-基甲酯
I-174	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)-3-苯基丙-1-酮
I-175	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)-2-苯基乙-1-酮
I-176	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酯
I-177	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸(1-乙基-1H-吡唑-3-基)甲酯
I-178	N-苄基-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-甲基螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-179	N-苄基-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-180	1-(4-甲烷磺醯基苯磺醯基)-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-181	1-[4-(丙烷-2-磺醯基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-182	1-((1,1-二氧化-2,3-二氫苯并[b]噻吩-5-基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-183	1-((1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-184	1-苯甲醯基-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-185	1-(4-(二氟甲基)苯甲醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-186	1-((4-((二氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-187	1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-188	1-((4-環丙基苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯

化合物編號	名稱
I-189	1-((2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-190	1-(2-甲基丙醯基)-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-191	1-(1-苯基環丙烷羰基)-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-192	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-異丙基螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-193	N-(環丙基甲基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-194	N-(2,2-二氟乙基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-195	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(四氫呋喃-3-基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-196	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(2-乙氧基乙基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-197	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-苯基螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-198	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(吡啶-3-基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-199	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-200	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-201	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-202	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(異噻唑-4-基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-203	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-((四氫呋喃-2-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-204	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-205	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-206	N-(3,3-二氟環丁基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-207	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-208	N-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-209	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-210	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(5-氟吡啶-3-基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺

化合物編號	名稱
I-211	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-212	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-213	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-214	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(3,3,3-三氟丙基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-215	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-((四氫-2H-呋喃-4-基)甲基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-216	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-217	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-218	N-(4,4-二氟環己基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-219	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-220	N-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-221	N-(3-(二氟甲基)苯基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-222	N-(吡啶-3-基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-223	N-(吡啶-4-基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-224	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(1,1-二氧化四氫-2H-噻喃-4-基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-225	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛(dioxin)-6-基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-226	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-227	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(2,4-二甲氧基苯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-228	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(2,3-二甲氧基苯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-229	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺
I-230	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-苯基螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲醯胺
I-231	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(吡啶-2-基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲醯胺

化合物編號	名稱
I-232	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(吡啶-3-基甲基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲醯胺
I-233	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(吡啶-4-基甲基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲醯胺
I-234	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-甲基-N-苯基螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲醯胺
I-235	N-苄基-1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-甲基螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲醯胺
I-236	N-(環丙基甲基)-1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲醯胺
I-237	(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-基)(吡咯啉-1-基)甲酮
I-238	(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-基)(嗎啉代)甲酮
I-239	(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-基)(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)甲酮
I-240	(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-基)(2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬-7-基)甲酮
I-241	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)甲基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲醯胺
I-242	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-(異噁唑-3-基甲基)-N-甲基螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲醯胺
I-243	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-甲基-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲醯胺
I-244	(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-基)(2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮
I-245	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-N-甲基-N-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲醯胺
I-246	1-(2-(4-(二氟甲基)苯基)乙醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-247	1-((4-(二氟甲基)苯基)胺基甲醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-248	1-((4-(二氟甲基)苯基)(甲基)胺基甲醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-249	1-(4-(二氟甲基)苯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1,1'-二甲酸1'-苄酯
I-250	1-((4-(二氟甲基)苄基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯
I-251	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)-4,4,4-三氟丁-1-酮
I-252	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)-3-(四氫呋喃-2-基)丙-1-酮
I-253	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)-3-(四氫呋喃-3-基)丙-1-酮

化合物編號	名稱
I-254	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)-2-((四氫呋喃-3-基)氧基)乙-1-酮
I-255	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)-2-(四氫呋喃-3-基)乙-1-酮
I-256	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)-2-(四氫呋喃-2-基)乙-1-酮
I-257	4-({6'-環丙基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
I-258	(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)胺基甲酸苯酯
I-259	1-(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)-3-苯基脲
I-260	苯基胺基甲酸1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基酯
I-261	N-(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)-2-苯基乙醯胺
I-262	1-苄基-3-(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)脲
I-263	苄基胺基甲酸1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基酯
I-264	2-(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)-N-(吡啶-4-基)乙醯胺
I-265	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)-1'-(苯基磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]
I-266	N-(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)苯磺醯胺
I-267	1'-(苄基磺醯基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]
I-268	N-(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)-1-苯基甲磺醯胺

特徵

【0180】 在一些實施例中，本揭示案尤其闡述藉由本揭示案之實踐提供及/或可用於本揭示案之實踐中之某些TRPML（例如，TRPML1、TRPML2及/或TRPML3）調節劑的一或多種特徵。

【0181】 在一些實施例中，本揭示案提供用於評估可用TRPML（例如，TRPML1、TRPML2及/或TRPML3）調節劑一或多種相關特徵及/或用

於鑑別、選擇、優先化及/或表徵一或多種可用 TRPML (例如, TRPML1、TRPML2及/或TRPML3)調節劑之技術。

【0182】 在一些實施例中,本揭示案提供某些生物及/或化學分析(例如,其促進及/或容許對TRMPL (例如, TRPML1、TRPML2及/或TRPML3)表現及/或活性之一或多種特徵及/或TRPML (例如, TRPML1、TRPML2及/或TRPML3)調節劑對該表現及/或活性之影響進行評估)。可替代地或另外,本揭示案提供用於鑑別及/或表徵涉及TRMPL (例如, TRPML1、TRPML2及/或TRPML3)之一或多條生物路徑(例如,一或多條自噬路徑)的一或多個態樣之技術,且因此容許鑑別及/或表徵該一或多條路徑內之額外有用靶標及/或影響該一或多條路徑之調節劑(無論是否靶向TRPML (例如, TRPML1、TRPML2及/或TRPML3)本身)。

組成物

【0183】 在一些實施例中,本揭示案提供及/或利用包含及/或遞送如本文所述之化合物(例如,與一或多種其他組分一起)之組成物。

【0184】 在一些實施例中,本揭示案提供包含及/或遞送本文所報告之化合物(例如,式I-IVb化合物)或其中間體、降解物或活性代謝物之組成物,例如,當與系統或環境接觸或以其他方式投與系統或環境時,例如,該系統或環境可包括TRPML (例如, TRPML1、TRPML2及/或TRPML3)活性;在一些實施例中,將該組成物投與該系統或環境達成如本文所述之自噬及溶酶體生體合成之調節。

【0185】 在一些實施例中,如本文所述所提供之組成物可為醫藥組成物,此乃因其包含活性劑(例如,式I-IVb化合物)及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑(例如,一或多種醫藥學上可接受之佐劑、載劑、賦形劑

及/或媒劑)；在一些該等實施例中，所提供之醫藥組成物包含本文所述化合物(例如，式I-IVb化合物)或其活性代謝物及/或將其遞送至如本文所述之相關系統或環境(例如，遞送至有需要之個體)。

【0186】 在一些實施例中，所提供之組成物(例如，醫藥組成物)包括鹽形式(諸如醫藥學上可接受之鹽形式)之化合物(例如，如本文所述)。

【0187】 在一些實施例中，所提供之組成物(例如，醫藥組成物)可經調配用於根據特定途徑(例如，經口、非經腸、藉由吸入或鼻噴霧、經表面(例如，如藉由粉末、軟膏或滴劑)、經直腸、經鼻、經陰道內、經腹膜內、經腦池內或經由植入儲器等)投與個體(例如，人類)。

【0188】 在一些實施例中，所提供之組成物(例如，醫藥組成物)包含或遞送一定量之如本文所述之化合物(或其活性代謝物)，當根據治療方案投與時，該化合物可有效地可量測地調節TRPML (例如，TRPML1、TRPML2及/或TRPML3)活性及/或誘導生物樣品或個體中之自噬及/或溶酶體生體合成。

【0189】 在某些實施例中，所提供之化合物或組成物經調配用於投與需要該組成物之患者。在一些實施例中，如本文所述之化合物或組成物可以有效治療或減輕本文所述疾病或病症之嚴重程度之劑量及/或投與途徑投與。

【0190】 在一些實施例中，如本文所述之組成物(例如，醫藥組成物)可以單位形式(例如，其可提供投與方便性及/或劑量之一致性)調配。

【0191】 熟習此項技術者應瞭解，有效劑量可隨個體而變化，例如取決於多種因素，包括所治療之病症及病症之嚴重程度；所用具體化合物之活性；所用具體組成物及其投與途徑；患者之種類、年齡、體重、性

別及飲食；個體之一般情況；投與時間；所用具體化合物之排泄速率；治療之持續時間；與所用具體化合物組合或同時使用之藥物及諸如此類。

【0192】 在一些實施例中，適當劑量水準可在約0.01 mg/kg至約50 mg/kg個體體重/天之範圍內，每天一或多次，以獲得期望治療作用。

應用及用途

【0193】 本申請案提供如本文所述化合物及/或組成物之多種用途及應用，例如鑒於其如本文所述之活性及/或特徵。在一些實施例中，該等用途可包括治療及/或診斷用途。可替代地，在一些實施例中，該等用途可包括研究用途、生產用途及/或其他技術用途。

【0194】 在一些實施例中，本揭示案尤其提供用於調節TRPML活性(例如，TRPML1、TRPML2、TRPML3或其組合)之技術。在一些實施例中，本申請案係關於調節個體之TRPML活性(例如，TRPML1、TRPML2、TRPML3或其組合)之方法，其包括向該個體投與所提供之化合物或如本文所述之組成物。在一些實施例中，本申請案係關於調節個體之TRPML1活性之方法，其包括向該個體投與所提供之化合物或如本文所述之組成物。在一些實施例中，本申請案係關於調節個體之TRPML2活性之方法，其包括向該個體投與所提供之化合物或如本文所述之組成物。在一些實施例中，本申請案係關於調節個體之TRPML3活性之方法，其包括向該個體投與所提供之化合物或如本文所述之組成物。在一些實施例中，本申請案係關於調節個體之TRPML1、TRPML2及/或TRPML3活性之方法，其包括向該個體投與所提供之化合物或如本文所述之組成物。

疾病、病症及疾患

【0195】 本揭示案證實如本文所述之化合物及/或組成物可用於醫學

(例如，用於治療一或多種疾病、病症或疾患)。

【0196】 如本文所述，本揭示案尤其提供以下洞察：靶向(例如，激動) TRPML (例如，TRPML1、TRPML2、TRPML3或其組合)可係用於調節(例如，增強)自噬及/或溶酶體生體合成之特別有效之策略。

【0197】 在一些實施例中，可如本文所述治療之疾病、病症或疾患可為或包含與TRPML (例如，TRPML1、TRPML2、TRPML3或其組合)缺乏相關之疾病、病症或疾患。此外，在一些實施例中，本揭示案鑑別出TRMPL (例如，TRPML1、TRPML2、TRPML3或其組合)缺乏與特定疾病、病症或疾患相關，該等疾病、病症或疾患中之一些或全部可根據本揭示案治療。

【0198】 在一些實施例中，本文所提供之治療涉及以有效調節溶酶體中之TRMPL (例如，TRPML1、TRPML2、TRPML3或其組合)活性及/或增加自噬之量投與如本文所述之TRMPL1調節劑。

【0199】 在一些實施例中，適於如本文所述治療之疾病、病症或疾患係或包含肝臟疾病、神經退化性病症、癌症或心臟疾病。

【0200】 在一些實施例中，適於如本文所述治療之疾病、病症或疾患係或包括溶酶體儲積病，諸如尼曼-皮克C (Niemann-Pick C, NPC)病、高雪氏病(Gaucher Disease)及龐貝氏病(Pompe Disease)。

【0201】 在一些實施例中，適於如本文所述治療之疾病、病症或疾患係與年齡相關之常見神經退化性疾病，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)及杭丁頓氏症(Huntington's disease)。

【0202】 在一些實施例中，適於如本文所述治療之疾病、病症或疾

患係由TRPML (例如, TRPML1、TRPML2、TRPML3或其組合)之突變引起的IV型黏脂儲積病(ML4)神經退化性溶酶體儲積病。

【0203】 在一些實施例中, 適於如本文所述治療之疾病、病症或疾患與活性含氧物或氧化性應激有關。

【0204】 在一些實施例中, 本申請案係關於本文所述化合物及/或組成物用於製造例如用於調節TRPML (例如, TRPML1、TRPML2、TRPML3或其組合)活性之藥劑的用途。

【0205】 在一些實施例中, 本申請案係關於本文所述化合物及/或組成物用於製造用於治療疾病、病症或疾患之藥劑中之用途, 例如藉助調節TRPML (例如TRPML1、TRPML2、TRPML3或其組合)活性; 在一些實施例中, 該疾病、病症或疾患係肝臟疾病、神經退化性病症、癌症或心臟疾病。

【0206】 在一些實施例中, 疾病、病症或疾患係肌肉疾病、肝臟疾病、代謝疾病、動脈粥樣硬化疾病、炎性腸病、動脈粥樣硬化疾病、神經退化性疾病或腫瘤疾病。在一些實施例中, 疾病、病症或疾患係肌肉疾病。在一些實施例中, 肌肉疾病係肌營養不良。在一些實施例中, 肌營養不良係杜興氏肌營養不良(Duchenne muscular dystrophy)。

【0207】 在一些實施例中, 疾病、病症或疾患係感染性疾病。在一些實施例中, 感染性疾病係幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)或結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)之感染。

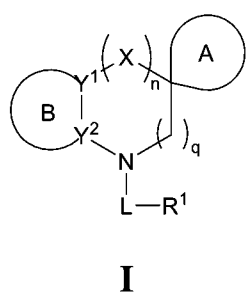
【0208】 在一些實施例中, 疾病、病症或疾患係結核病。

例示性實施例

【0209】 以下編號之實施例儘管係非限制性的, 但係本揭示案之某

些態樣之例示：

實施例1. 一種式I化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

X係-NR⁵-、-C(R⁵)₂-、-C(O)-或-O-；

Y¹及Y²中之每一者係獨立地選自N及C；

L係視情況經取代之選自以下之基團：-C₀-C₆伸烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-C₀-C₆伸烷基、-S(O)-C₀-C₆伸烷基、-C₀-C₆伸烷基-S(O)-、-C(O)-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-O-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-N(R⁸)-C₀-C₆伸烷基、-C₁-C₆伸烷基及C₃-C₆伸環烷基；

A係C₃-C₁₂環脂族基或包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中A經(R²)_m取代；

B係稠合的視情況經取代之C₅-C₆芳基或視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；

R¹係選自C₁-C₆脂族基、C₃-C₁₂環脂族基、C₅-C₁₂芳基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中R¹經(R³)_p取代；

每一R²獨立地為鹵基、側氧基、-NR^{2a}R^{2b}、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-S(O)₂、-S(O)₂-R^{2a}、-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-NH-C(O)-

OR^{2a} 、 $-NH-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C_1-C_6$ 伸烷基- $C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{2a} 及每一 R^{2b} 係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{14} 芳基、包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{3c} 係獨立地選自H、 $-OH$ 及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

每一 R^5 係獨立地選自氫、鹵基、 $-CN$ 及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

R^8 係選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

n係0或1；

m係0至4；

p係0至4；且

q係1或2。

實施例2. 如實施例1之化合物，其中n係0。

實施例3. 如實施例1或2之化合物，其中q係1。

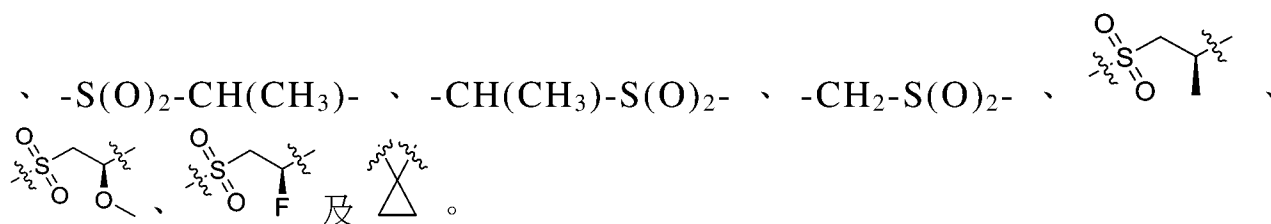
實施例4. 如實施例1-3中任一項之化合物，其中L係視情況經取代之 $-S(O)_2-C_0-C_6$ 伸烷基。

實施例5. 如實施例4之化合物，其中L係 $-S(O)_2-$ 。

實施例6. 如實施例4之化合物，其中L係視情況經取代之 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 伸烷基。

實施例7. 如實施例6之化合物，其中L係 $-S(O)_2-CH_2-$ 。

實施例8. 如實施例1之化合物，其中L係選自 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、



實施例9. 如實施例1-8中任一項之化合物，其中A係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。

實施例10. 如實施例1-9中任一項之化合物，其中A係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之4至6員雜環基。

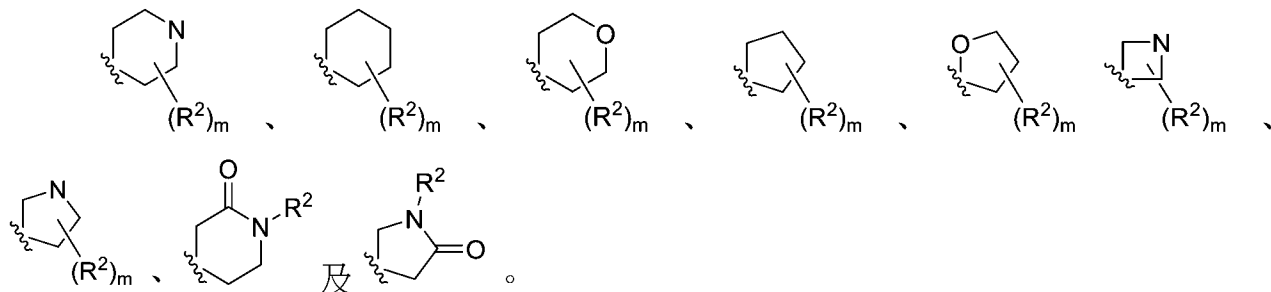
實施例11. 如實施例1-10中任一項之化合物，其中A係吡咯啉基或六氫吡啶基。

實施例12. 如實施例1-8中任一項之化合物，其中A係 C_3-C_{12} 環脂族基。

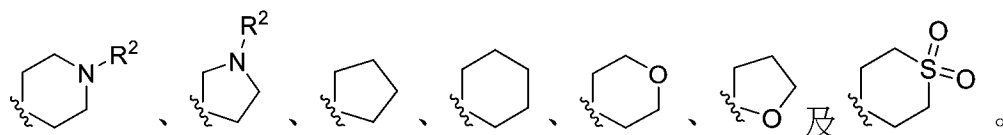
實施例13. 如實施例1-8或12中任一項之化合物，其中A係 C_5-C_{10} 環脂族基。

實施例14. 如實施例1-8或12-13中任一項之化合物，其中A係環戊基或環己基。

實施例15. 如實施例1之化合物，其中A係選自：



實施例16. 如實施例15之化合物，其中A係選自：



實施例17. 如實施例1-16中任一項之化合物，其中B係視情況經取代之稠合C₅-C₆芳基。

實施例18. 如實施例1-16中任一項之化合物，其中B係稠合的視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基。

實施例19. 如實施例18之化合物，其中B係稠合的視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基。

實施例20. 如實施例1-19中任一項之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代之C₅-C₁₂芳基、經(R³)_p取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基或經(R³)_p取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。

實施例21. 如實施例1-20中任一項之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代之C₅-C₁₂芳基。

實施例22. 如實施例21之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代之苯基。

實施例23. 如實施例1-22中任一項之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代

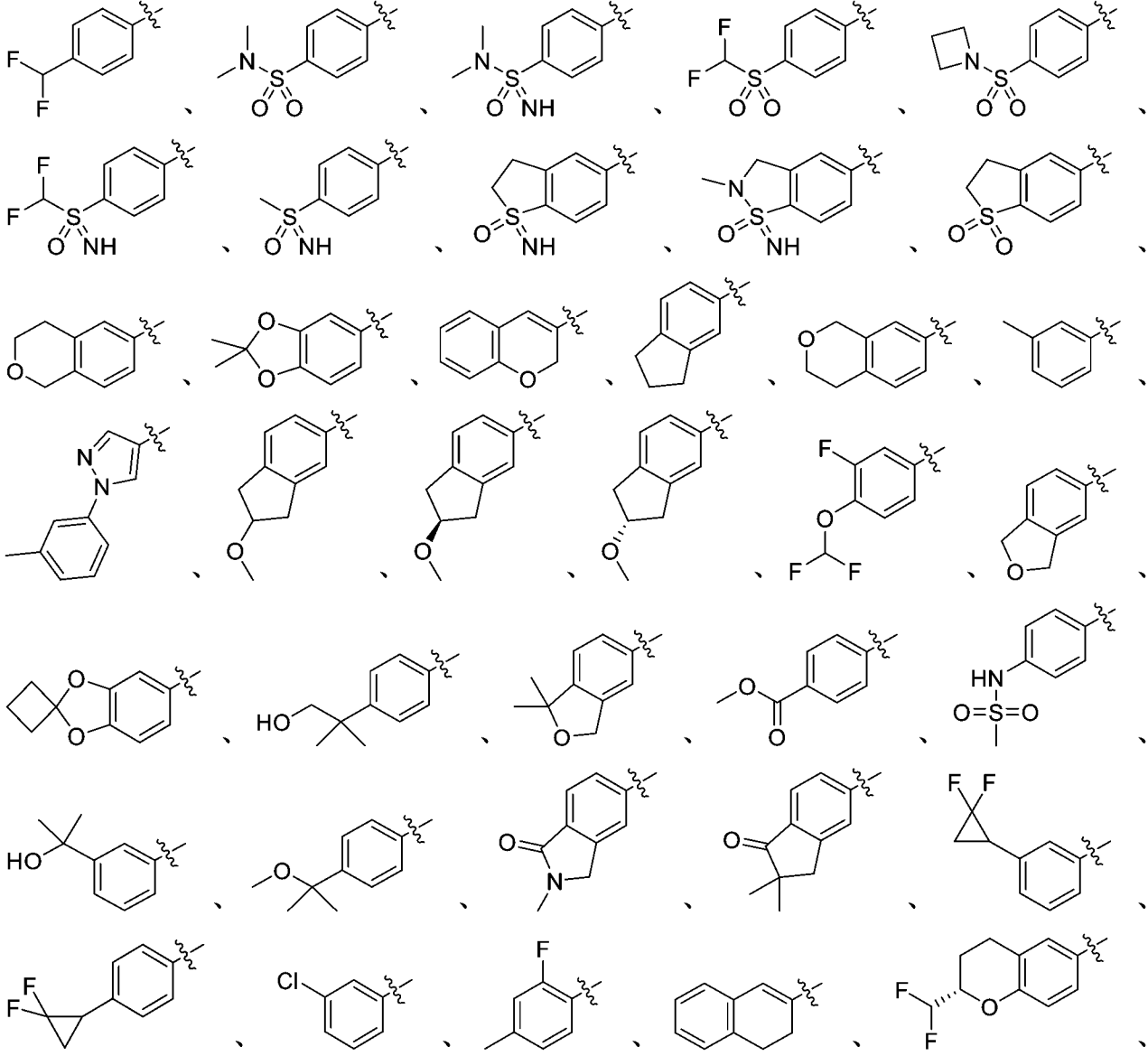
之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。

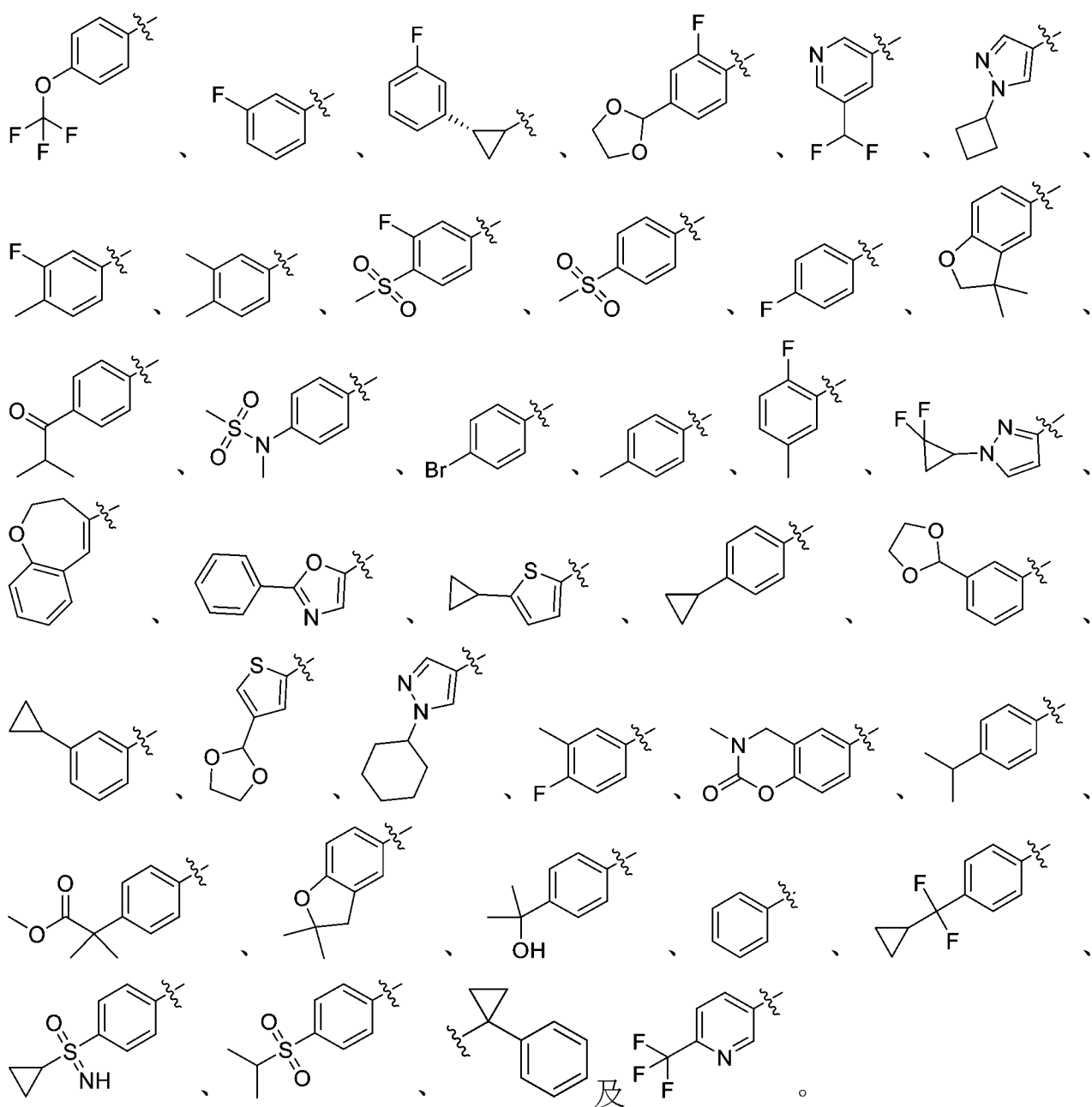
實施例24. 如實施例23之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之二環10至12員雜環基。

實施例25. 如實施例1-22中任一項之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基。

實施例26. 如實施例25之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基。

實施例27. 如實施例1之化合物，其中R¹係選自-CH(CH₃)₂，





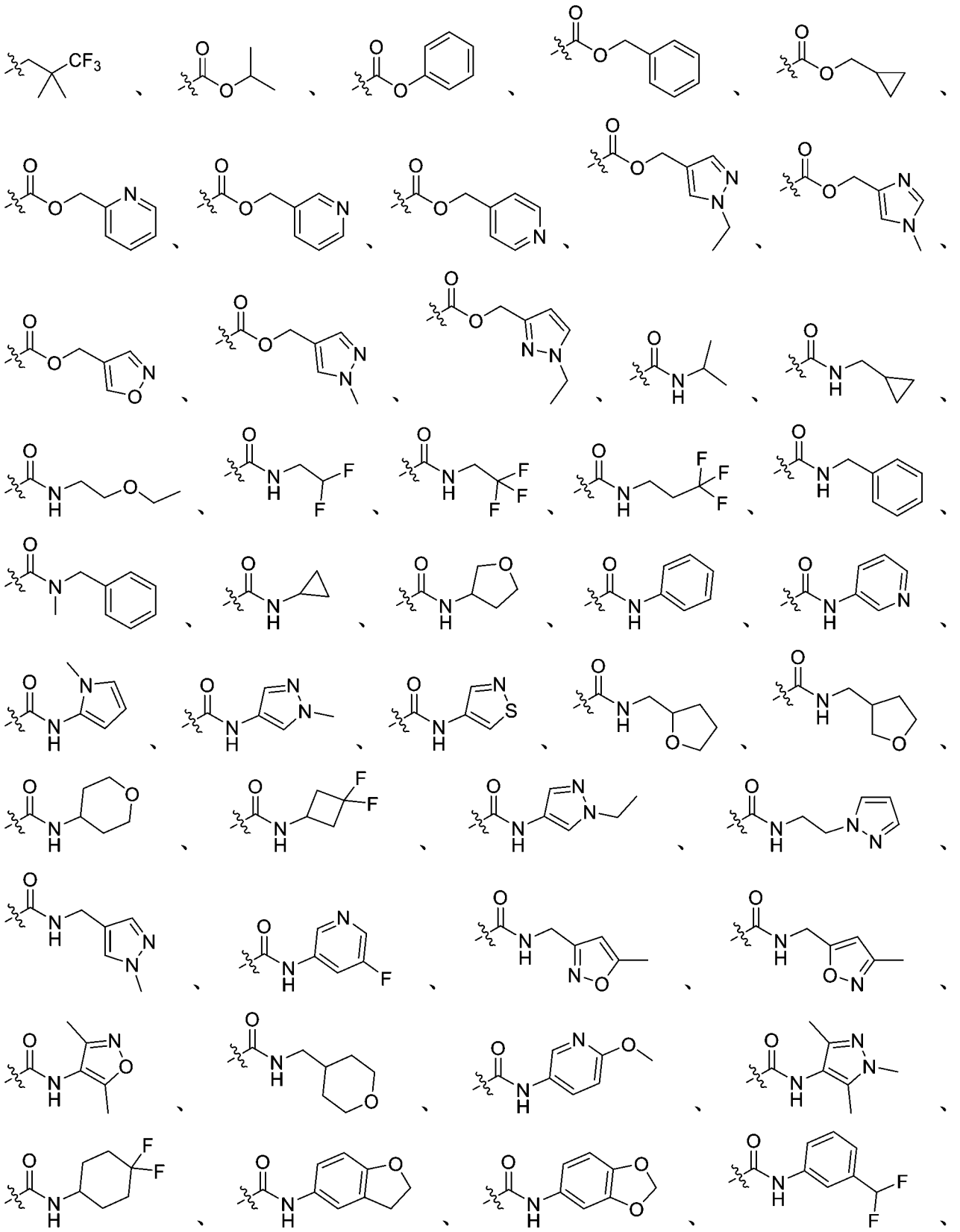
實施例28. 如實施例1-27中任一項之化合物，其中m係0。

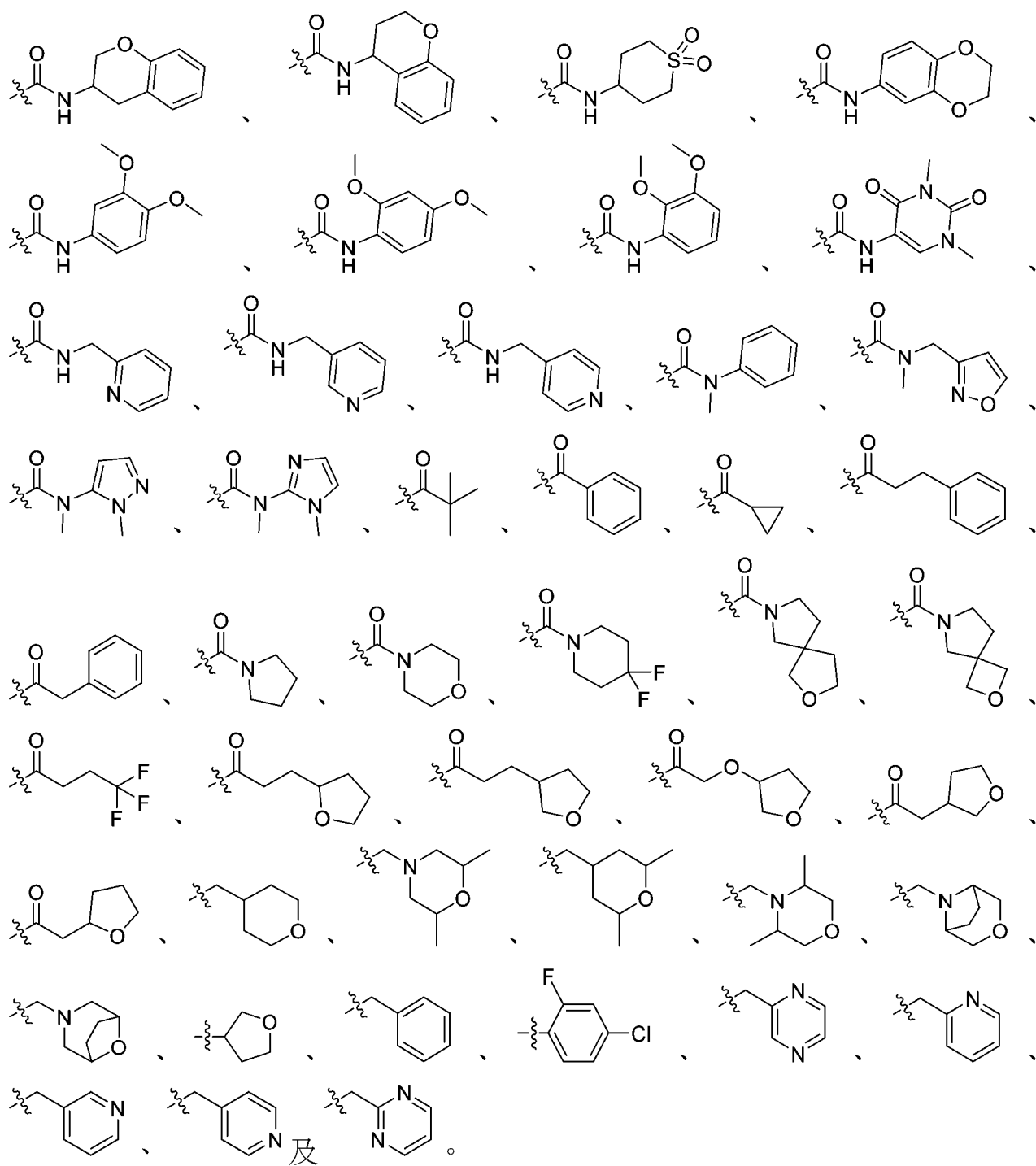
實施例29. 如實施例1-27中任一項之化合物，其中m係1或2。

實施例30. 如實施例1-27或29中任一項之化合物，其中每一R²係鹵基、-C(O)O-R^{2a}或視情況經取代之選自C₁-C₆脂族基及C₅-C₁₂芳基之基團。

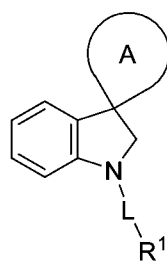
實施例31. 如實施例1-27或29中任一項之化合物，其中R²係鹵基、-C(O)O-R^{2a}或視情況經取代之C₁-C₆脂族基。

實施例32. 如實施例1之化合物，其中R²係選自F、Br、Cl、CN、-OCH₃、-CH₂-CF₃、-CF₃、-NH₂、-CH₂-O-CH₃、-CH₂-O-CH₂CH₃、-CH₂-CF₂-CH₃、-CH₃、-OH、側氧基、S(O)₂、





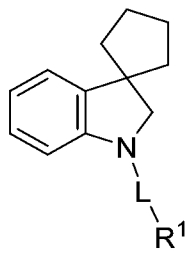
實施例33. 如實施例1之化合物，其中該化合物具有式II：



II

或其醫藥學上可接受之鹽。

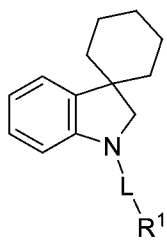
實施例34. 如實施例1之化合物，其中該化合物具有式**IIIa**：



IIIa

或其醫藥學上可接受之鹽。

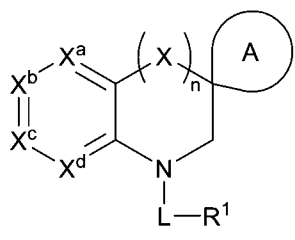
實施例35. 如實施例1之化合物，其中該化合物具有式**IIIb**：



IIIb

或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例36. 一種式**Ia**化合物，



Ia

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

- X係-NR⁵-、-C(R⁵)₂-、-C(O)-或-O-；
- X^a、X^b、X^c及X^d中之每一者係獨立地選自N及CR⁶；
- L係視情況經取代之選自以下之基團：-C₀-C₆伸烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-C₀-C₆伸烷基、-S(O)-C₀-C₆伸烷基、-C₀-C₆伸烷基-S(O)-、-

$C(O)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C(O)-O-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C_1-C_6$ 伸烷基及 C_3-C_6 伸環烷基；

A 係 C_3-C_{12} 環脂族基或包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 3 至 12 員雜環基，其中 A 經 $(R^2)_m$ 取代；

R^1 係選自 C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 12 員雜芳基及包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 3 至 12 員雜環基，其中 R^1 經 $(R^3)_p$ 取代；

每一 R^2 獨立地為鹵基、側氧基、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)R^{2a}$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}$ 、 $-C(O)-R^{2a}$ 、 $-O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-OR^{2a}$ 、 $-NH-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C_1-C_6$ 伸烷基- $C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基及包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 3 至 12 員雜環基；

每一 R^{2a} 及每一 R^{2b} 係獨立地選自 H 及視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{14} 芳基、包含 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 12 員雜芳基及包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 3 至 12 員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 環脂族基、包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 12 員雜芳基及包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 3 至 12 員雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{3c} 係獨立地選自H、-OH及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

每一 R^5 係獨立地選自氫、鹵基、-CN及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

每一 R^6 係H、鹵基、CN、O- C_1-C_6 脂族基或視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

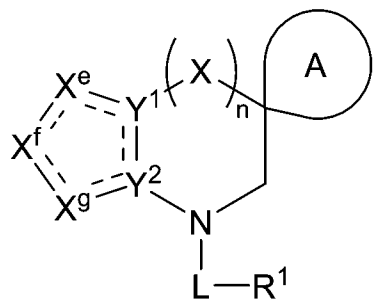
R^8 係選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

n係0或1；

m係0至4；且

p係0至4。

實施例37. 一種式**Ib**化合物



Ib

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X係-NR⁵-、-C(R⁵)₂-、-C(O)-或-O-；

X^e、X^f及X^g中之每一者係獨立地選自S、N、O及CR⁷；

Y¹及Y²中之每一者係獨立地選自N及C；

L係視情況經取代之選自以下之基團：-C₀-C₆伸烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-C₀-C₆伸烷基、-S(O)-C₀-C₆伸烷基、-C₀-C₆伸烷基-S(O)-、-

$C(O)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C(O)-O-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6$ 伸烷基、 $-C_1-C_6$ 伸烷基及 C_3-C_6 伸環烷基；

A 係 C_3-C_{12} 環脂族基或包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 3 至 12 員雜環基，其中 A 經 $(R^2)_m$ 取代；

R^1 係選自 C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 12 員雜芳基及包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 3 至 12 員雜環基，其中 R^1 經 $(R^3)_p$ 取代；

每一 R^2 獨立地為鹵基、側氧基、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)R^{2a}$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}$ 、 $-C(O)-R^{2a}$ 、 $-O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-OR^{2a}$ 、 $-NH-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C_1-C_6$ 伸烷基- $C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基及包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 3 至 12 員雜環基；

每一 R^{2a} 及每一 R^{2b} 係獨立地選自 H 及視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{14} 芳基、包含 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 12 員雜芳基及包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 3 至 12 員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 環脂族基、包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 12 員雜芳基及包含 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 3 至 12 員雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{3c} 係獨立地選自H、-OH及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

每一 R^5 係獨立地選自氫、鹵基、-CN及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

每一 R^7 係H、鹵基、CN、O- C_1-C_6 脂族基或視情況經取代之選自 C_1-C_6 脂族基及 C_3-C_6 環脂族基之基團；

R^8 係選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

n係0或1；

m係0至4；且

p係0至4。

實施例38. 一種化合物，其選自表1。

實施例39. 一種化合物，其選自表2。

實施例40. 一種醫藥組成物，其包含如實施例1-39中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

實施例41. 一種調節TRPML (例如，TRPML1、TRPML2、TRPML3或其組合)之方法，其包括向個體投與如實施例1-39中任一項之化合物或其組成物。

實施例42. 一種治療個體之疾病、病症或疾患之方法，其包括投與如實施例1-39中任一項之化合物或其組成物。

實施例43. 如實施例42之方法，其中該疾病、病症或疾患與TPRML (例如，TRPML1、TRPML2、TRPML3或其組合)調節相關。

實施例44. 如實施例42或43之方法，其中該疾病、病症或疾患係溶酶體儲積症。

實施例45. 如實施例44之方法，其中該溶酶體儲積症係選自尼曼-皮克C病、高雪氏病及龐貝氏病。

實施例46. 如實施例42或43之方法，其中該疾病、病症或疾患係與年齡相關之常見神經退化性疾病。

實施例47. 如實施例46之方法，其中該疾病、病症或疾患係選自阿茲海默氏病、帕金森氏病及杭丁頓氏症。

實施例48. 如實施例43之方法，其中該疾病、病症或疾患係由TRPML (例如，TRPML1、TRPML2及/或TRPML3)之突變引起之IV型黏脂儲積病(ML4)神經退化性溶酶體儲積病。

實施例49. 如實施例42之方法，其中該疾病、病症或疾患係肌肉疾病、肝臟疾病、代謝疾病、動脈粥樣硬化疾病、炎性腸病、動脈粥樣硬化疾病、神經退化性疾病、腫瘤疾病或感染性疾病。

實施例50. 如實施例49之方法，其中該疾病、病症或疾患係肌肉疾病。

實施例51. 如實施例50之方法，其中該肌肉疾病係肌營養不良。

實施例52. 如實施例51之方法，其中該肌營養不良係杜興氏肌營養不良。

實施例53. 如實施例49之方法，其中該疾病、病症或疾患係感染性疾病。

實施例54. 如實施例53之方法，其中該感染性疾病係幽門螺旋桿菌或結核分枝桿菌之感染。

範例

【0210】 本教示包括實例中提供的不意欲限制任一申請專利範圍之範圍之說明。除非以過去式明確呈現，否則包括在實施例中並不意欲暗指實際上實施了實驗。提供以下非限制性實例以進一步闡釋本教示。鑒於本申請案，熟習此項技術者應瞭解，可在本文所提供之具體實施例中作出許多改變且仍獲得相似或類似結果，此並不背離本教示之精神及範圍。

縮寫表

ACN	乙腈
aq.	水性
Boc	第三丁基氧基羰基
Brettphos	2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯
CDI	1,1'-羰基二咪唑
DAST	二乙基胺基三氟化硫
DCM	二氯甲烷
DIBAL	二異丁基氫化鋁
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMSO	二甲亞砜
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
eq	當量
h	小時(Hour或hours)
HOBT	1-羥基-7-氮雜苯并三唑
HPLC	高壓液相層析
LCMS	液相層析質譜
LDA	二異丙基醯胺鋰
LiHMDS	雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰
mCPBA	間位-氯過氧苯甲酸
MOST	嗎啉代三氟化硫
MTBE	甲基第三丁基醚
MW	微波
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
NMR	核磁共振
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)

Py	吡啶
RT	室溫
TBAF	四丁基氟化銨
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析

【0211】 分析儀器及純化：

NMR 儀器細節： Varian 400 MHz ， 探針 -1： Auto XID 探針 2： ATB。

LCMS 儀器細節： 耦聯至 SPD-M20A PDA 及 ELS 偵測器之 Shimadzu LCMS-2010EV 系統。Softa 400 型。

LCMS 方法 1-酸性條件

管柱：X-Select C18 CSH (3.0*50) mm 2.5μ； 品牌：Waters

移動相 A：0.05% 於水中之甲酸:乙腈(95:5)：pH= 3.5

移動相 B：0.05% 於乙腈中之甲酸

管柱烘箱溫度：50℃

流量：1.2 ml/分鐘

PDA：210nm Maxplot

梯度程式：

時間(min)	A %	B %
0.0	100	0
2.0	2	98
3.0	2	98
3.2	100	0
4.0	100	0

MS 參數

模式：雙重(+/-)

偵測器電壓：1.5KV

掃描範圍：80-2000amu

掃描速度：2000

LCMS方法2-鹼性條件

管柱：X-Select C18 CSH (3.0*50) mm 2.5 μm；品牌：Waters

移動相A：5 mM碳酸氫銨；pH= 8.8

移動相B：乙腈

管柱烘箱溫度：50℃

流量：1.2 ml/分鐘

PDA：210nm Maxplot

梯度程式：

時間(min)	A%	B%
0.0	100	0
2.0	2	98
3.0	2	98
3.2	100	0
4.0	100	0

MS參數

模式：雙重(+/-)

偵測器電壓：1.5KV

掃描範圍：80-2000amu

掃描速度：2000

HPLC方法1-酸性條件

管柱：X-Select CSH C18 (4.6*150) mm；5μ；品牌：Waters

移動相：A-0.1%於水中之甲酸溶液:乙腈(95:05)；pH=3.5

B - 乙腈

流量：1.0 mL/分鐘

PDA：210nm maxplot

梯度程式：

時間(min)	A%	B%
0.0	95	5
1.0	95	5
8.0	0	100
12.0	0	100
14.0	95	5
18.0	95	5

HPLC方法2-鹼性條件

管柱：Xbridge C18 (4.6*150) mm，5μ；品牌：Waters

移動相A - 0.1%於水中之NH3；pH=9.5

B - 乙腈

流量：1.2 mL/分鐘

PDA：210nm maxplot

梯度程式：

時間(min)	A%	B%
0.0	98	2

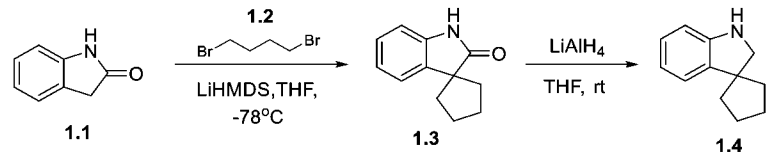
6.0	0	85
8.0	0	85
9.0	0	100
12.0	0	100
14.0	98	2
18.0	98	2

合成實例

【0212】 如以下實施例中所述，在某些例示性實施例中，根據以下一般程式製備化合物。應當瞭解，儘管一般方法繪示了本發明某些化合物之合成，但以下一般方法及熟習此項技術者已知之其他方法可適用於如本文所述之所有化合物及該等化合物中每一者之子類及種類。

某些中間體之合成

螺[環戊烷-1,3'-吡啶啉] (化合物1.4)



步驟-1：用於合成螺[環戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮3之程序：

【0213】 向冷卻至-78°C之吡啶啉-2-酮(1.1, 20 g, 150 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (1.0 M，於THF中，300 mL，300 mmol)。將其緩慢升溫至-50°C且攪拌30 min，接著冷卻至-78°C且添加1,5-二溴丁烷(1.2, 35.7 g, 165 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌3 h。藉由薄層層析(TLC)監測反應進展。在完成反應(如藉由TLC監測)後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮至乾燥，得到螺[環

戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮3 (1.3, 16 g, 粗品)。該化合物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS：188.0 [M+H]⁺。

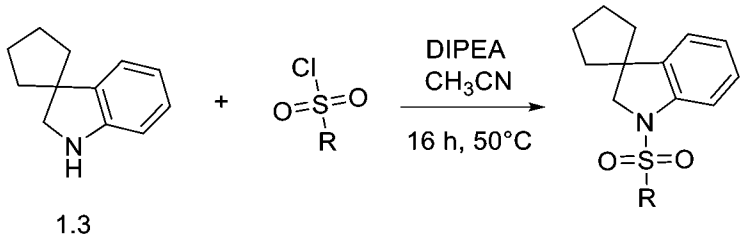
步驟-2：用於合成螺[環戊烷-1,3'-吡啶]4之程序：

【0214】 向於0°C下冷卻之螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮3 (1.3, 16 g, 85.5 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中逐滴添加LiAlH₄ (1.0 M, 於THF中, 111 mL, 111.2 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌4 h且於80°C下回流2小時, 接著將其冷卻至室溫且用飽和Na₂SO₄水溶液淬滅。將所得漿液藉助矽藻土墊過濾, 將濾液用乙酸乙酯洗滌且於減壓下蒸發。將粗製產物藉由矽膠管柱層析純化, 得到呈微黃色粉末之螺[環戊烷-1,3'-吡啶]4 (1.3, 10 g, 71%)。LCMS：174.10 [M+H]⁺。

某些化合物之一般合成

方法1

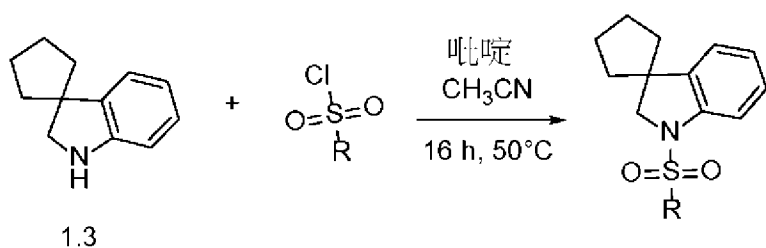
【0215】 在一些實施例中, 根據以下方案製備本文所述化合物：



【0216】 將於無水乙腈(0.7 mL)中之螺[環戊烷-1,3'-吡啶] (1.3, 1 eq.)及二異丙基乙胺(1.5 eq.)置於小瓶中且添加磺醯氯(1.1 eq.)。將反應混合物於50°C下攪拌16小時。在冷卻至室溫後, 將混合物蒸發。將殘餘物溶解於DMSO中, 過濾, 且使溶液經受HPLC純化(去離子水/HPLC級甲醇(乙腈))。

方法2

【0217】 在一些實施例中, 根據以下方案製備本文所述化合物：

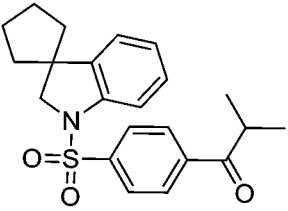
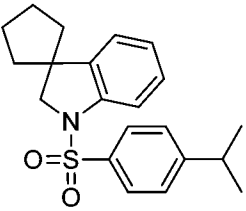
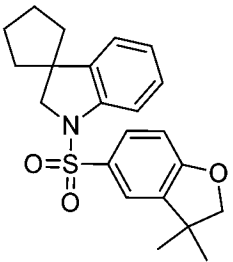
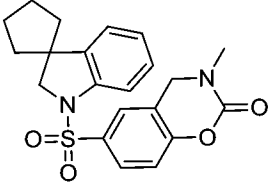


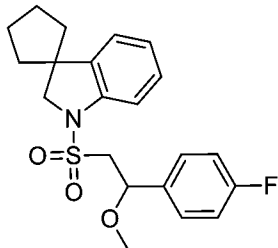
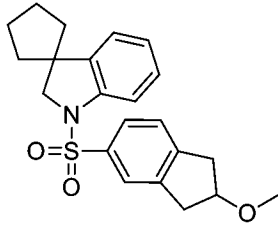
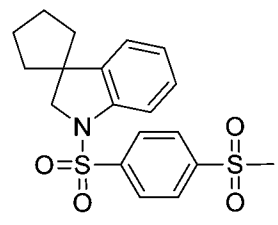
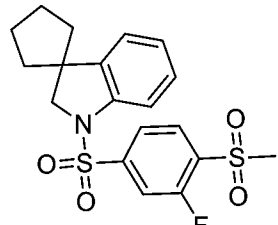
【0218】於室溫下向螺[環戊烷-1,3'-吲哚啉 **1.3** (100 mg, 0.57 mmol, 1 eq)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶(0.09 mL, 1.1 mmol, 2 eq)且將其攪拌5 min，添加磺醯氯(1 eq)且將反應混合物於室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進展。在完成反應後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且於減壓下濃縮。將粗製產物藉由反相製備型HPLC純化。

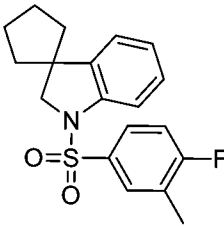
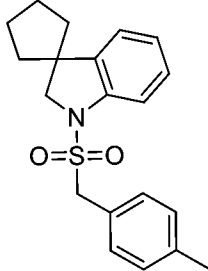
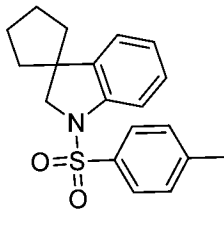
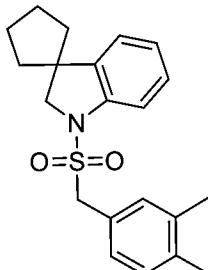
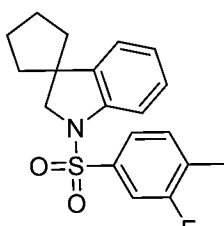
實例1-根據方法1製備之化合物

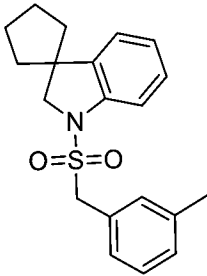
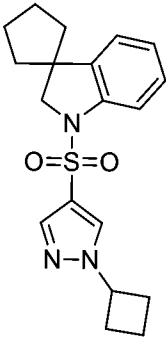
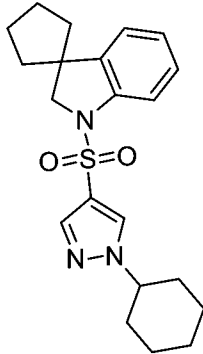
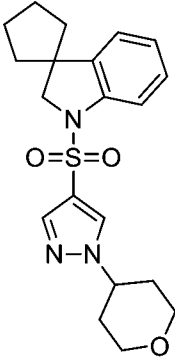
【0219】根據方法1製備以下化合物。熟習此項技術者將理解，將在通用方案中使用哪些具有特定變量R值之磺醯氯化合物，以使用類似於用於方法1之製備之標準化學操作及程序來製備下文所提供之化合物。

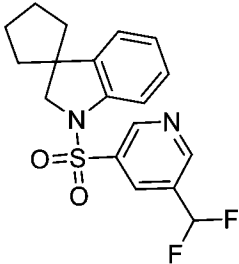
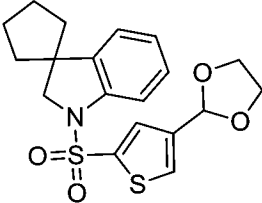
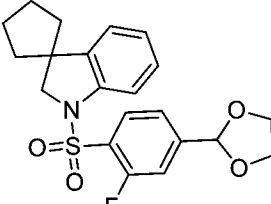
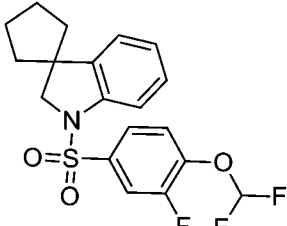
化合物編號	結構	分析資料
I-1		產率：19.6 mg，12.3%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.28 (ddt, <i>J</i> = 15.5, 7.8, 2.8 Hz, 5H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 6.98 (dq, <i>J</i> = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.87 – 1.68 (m, 6H), 1.68 – 1.48 (m, 2H)；HPLC純度：98.07%；C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ S之LCMS計算值：327.44；實測值：327.2 [M+H] ⁺ 。
I-2		產率：57.0 mg，31.4%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.58 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.86 – 1.52 (m, 8H), 1.44 (s, 6H)；HPLC純度：100%；C ₂₂ H ₂₅ NO ₃ S之LCMS計算值：383.51；實測值：384.2 [M+H] ⁺ 。

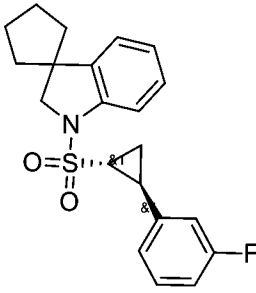
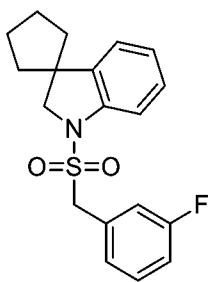
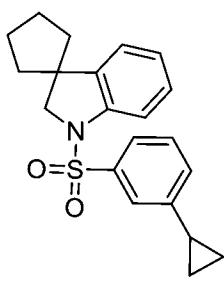
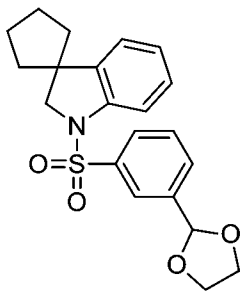
化合物編號	結構	分析資料
I-3		產率：78.2 mg，45.2%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 – 8.02 (m, 2H), 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.59 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.68 (ddq, <i>J</i> = 9.8, 6.1, 2.9 Hz, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.53 (dddd, <i>J</i> = 12.1, 7.5, 5.4, 2.8 Hz, 2H), 1.49 – 1.35 (m, 2H), 1.03 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.1 Hz, 6H)；HPLC純度：97.60%；C ₂₂ H ₂₅ NO ₃ S之LCMS計算值：383.51；實測值：383.51 [M+H] ⁺ 。
I-4		產率：83.8 mg，48.8%；外觀：灰色固體； ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.75 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 7.04 (dt, <i>J</i> = 14.7, 7.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.94 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 4H), 1.57 (s, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)；HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₅ NO ₂ S之LCMS計算值：355.50；實測值：356.2 [M+H] ⁺ 。
I-5		產率：28.4 mg，17.6%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.61 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.18 (ddt, <i>J</i> = 8.4, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.99 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 1.67 (ddq, <i>J</i> = 9.9, 6.2, 3.1 Hz, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.21 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 6H)；HPLC純度：100%；C ₂₂ H ₂₅ NO ₃ S之LCMS計算值：383.51；實測值：384.4 [M+H] ⁺ 。
I-6		產率：62.8 mg，36.1%；外觀：粉色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.85 – 7.75 (m, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 2H), 6.97 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.91 – 1.51 (m, 8H)；HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：398.48；實測值：399.2 [M+H] ⁺ 。

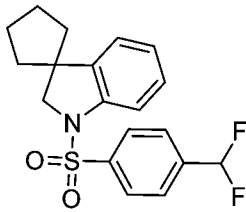
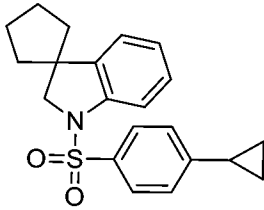
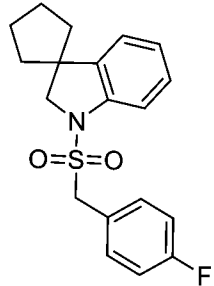
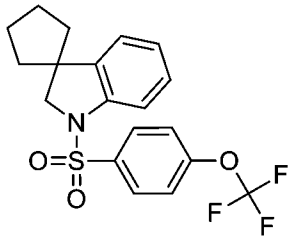
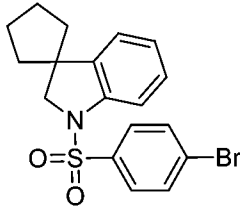
化合物編號	結構	分析資料
I-7		產率：48.9 mg，27.4%；外觀：粉色油狀物； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 3H), 6.98 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.64 (dd, <i>J</i> = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 3.36 (dd, <i>J</i> = 14.8, 3.0 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.00 – 1.54 (m, 8H)；HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₄ FNO ₃ S之LCMS計算值：389.49；實測值：389.49 [M+H] ⁺ 。
I-8		產率：14.4 mg，9.25%；外觀：黃色油狀物； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.66 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (tt, <i>J</i> = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.09 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.06 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.1 Hz, 1H), 2.87 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 1.69 (tt, <i>J</i> = 7.8, 4.0 Hz, 2H), 1.66 – 1.60 (m, 2H), 1.57 (dd, <i>J</i> = 12.8, 6.5 Hz, 2H), 1.51 (dq, <i>J</i> = 14.0, 8.4, 7.0 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₂ H ₂₅ NO ₃ S之LCMS計算值：383.51；實測值：384.2 [M+H] ⁺ 。
I-9		產率：45.8 mg，25.4%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.09 (s, 4H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.69 (dq, <i>J</i> = 11.4, 4.4 Hz, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.57 (dt, <i>J</i> = 14.1, 7.0 Hz, 2H), 1.54 – 1.40 (m, 2H)；HPLC純度：100%；C ₁₉ H ₂₁ NO ₄ S ₂ 之LCMS計算值：391.50；實測值：392.2 [M+H] ⁺ 。
I-10		產率：6.7 mg，4.15%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 – 7.99 (m, 2H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 7.04 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.72 (p, <i>J</i> = 5.2, 4.3 Hz, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.58 (m, 2H), 1.56 (dq, <i>J</i> = 13.4, 5.3 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₁₉ H ₂₀ FNO ₄ S ₂ 之LCMS計算值：409.49；實測值：406.0 [M-3H] ⁻ 。

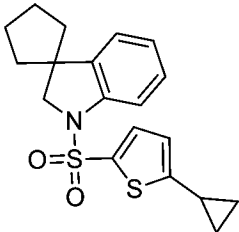
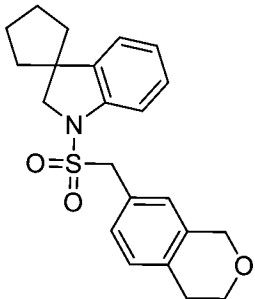
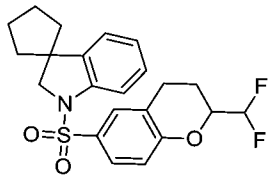
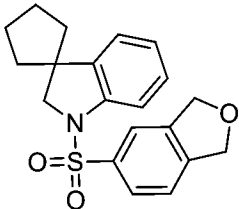
化合物編號	結構	分析資料
I-11		產率：64.9 mg，36.6%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 4.8, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (q, <i>J</i> = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.30 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 1.92 – 1.45 (m, 8H)；HPLC純度：100%；C ₁₉ H ₂₀ FNO ₂ S之LCMS計算值：345.43；實測值：347.0 [M+2H] ⁺ 。
I-12		產率：29.5 mg，16.6%；外觀：粉色固體； ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.38 – 7.25 (m, 2H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 4H), 7.04 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.34 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 3H), 1.76 (s, 4H), 1.73 – 1.46 (m, 4H)；HPLC純度：98.75%；C ₂₀ H ₂₃ NO ₂ S之LCMS計算值：341.47；實測值：341.47 [M+H] ⁺ 。
I-13		產率：3.2 mg，1.75%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.68 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.69 (q, <i>J</i> = 7.0, 6.0 Hz, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.55 (dt, <i>J</i> = 14.4, 7.0 Hz, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 2H)；HPLC純度：100%；C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ S之LCMS計算值：327.44；實測值：328.2 [M+H] ⁺ 。
I-14		產率：21.0 mg，11.7%；外觀：粉色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.20 (dt, <i>J</i> = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (dddd, <i>J</i> = 8.5, 5.7, 2.7, 1.3 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.84 – 1.56 (m, 8H)；HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₅ NO ₂ S之LCMS計算值：355.50；實測值：355.50 [M-H] ⁻ 。
I-15		產率：21.2 mg，11.9%；外觀：褐色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 3H), 1.70 (dt, <i>J</i> = 11.3, 8.2, 4.9 Hz, 2H), 1.64 (dt, <i>J</i> = 12.4, 8.0 Hz, 2H), 1.57 (dt, <i>J</i> = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H)；HPLC純度：98.74%；C ₁₉ H ₂₀ FNO ₂ S之LCMS計算值：345.43；實測值：345.43 [M+H] ⁺ 。

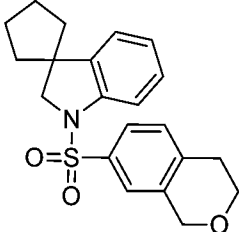
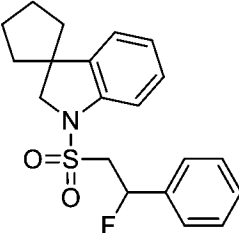
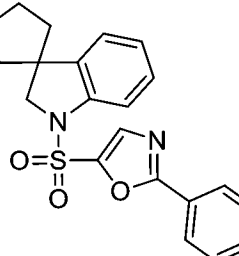
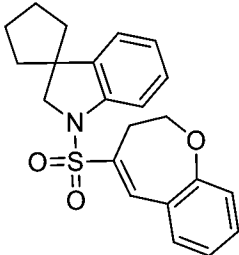
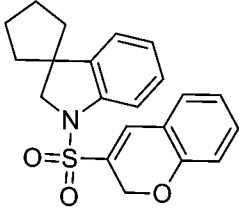
化合物編號	結構	分析資料
I-16		產率：21.4 mg, 13.6%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.21 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.83 – 1.57 (m, 8H)；HPLC純度：95.85%；C ₂₀ H ₂₃ NO ₂ S之LCMS計算值：341.47；實測值：341.47 [M+H] ⁺ 。
I-17		產率：48.7 mg, 27.0%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 6.99 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.81 (p, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 2.36 (pd, <i>J</i> = 10.4, 9.8, 2.0 Hz, 2H), 2.32 – 2.24 (m, 2H), 1.81 – 1.43 (m, 10H)；HPLC純度：100%；C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ S之LCMS計算值：357.47；實測值：358.2 [M+H] ⁺ 。
I-18		產率：76.8 mg, 42.8%；外觀：褐色油狀物； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.20 – 3.99 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 5H), 1.77 – 1.54 (m, 8H), 1.39 (q, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.23 (q, <i>J</i> = 12.7, 12.2 Hz, 1H)；HPLC純度：97.87%；C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₂ S之LCMS計算值：385.53；實測值：386.2 [M+H] ⁺ 。
I-19		產率：73.5 mg, 42.0%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.39 (ddd, <i>J</i> = 15.5, 10.0, 5.9 Hz, 1H), 3.94 (dt, <i>J</i> = 11.8, 3.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.43 (td, <i>J</i> = 11.4, 3.7 Hz, 2H), 1.95 (td, <i>J</i> = 9.7, 8.8, 3.7 Hz, 4H), 1.88 – 1.53 (m, 8H)；HPLC純度：100%；C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₃ S之LCMS計算值：387.50；實測值：388.2 [M+H] ⁺ 。

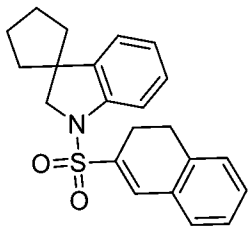
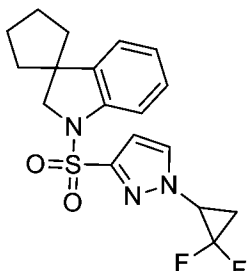
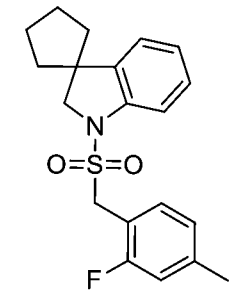
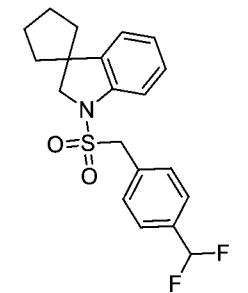
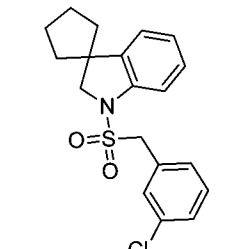
化合物編號	結構	分析資料
I-20		產率：94.4 mg，54.9%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 9.04 (q, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.38 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.69 (ddt, <i>J</i> = 9.3, 6.4, 3.7 Hz, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.54 (tdd, <i>J</i> = 12.4, 5.5, 2.7 Hz, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H)；HPLC純度：100%；C ₁₈ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₂ S之LCMS計算值：364.41；實測值：365.2 [M+H] ⁺ 。
I-21		產率：60.8 mg，40.8%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.80 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.14 – 3.83 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.01 – 1.44 (m, 8H)；HPLC純度：96.10%；C ₁₉ H ₂₁ NO ₄ S ₂ 之LCMS計算值：391.50；實測值：390.3 [M+H] ⁺ 。
I-22		產率：49.0 mg，31.8%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.00 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.72 (h, <i>J</i> = 4.7, 3.7 Hz, 2H), 1.64 (tq, <i>J</i> = 8.2, 5.1 Hz, 4H), 1.58 (dt, <i>J</i> = 8.1, 2.7 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₂ FNO ₄ S之LCMS計算值：403.47；實測值：404.2 [M+H] ⁺ 。
I-23		產率：14.2 mg，9.4%；外觀：米黃色油狀物； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.80 – 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.06 – 6.93 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.94 – 1.45 (m, 8H)；HPLC純度：98.15%；C ₁₉ H ₁₈ F ₃ NO ₃ S之LCMS計算值：397.41；實測值：399.0 [M+2H] ⁺ 。

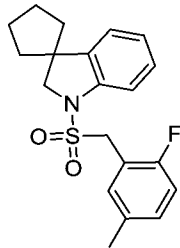
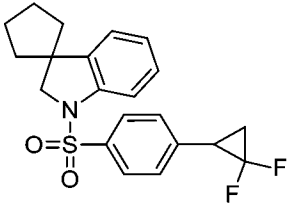
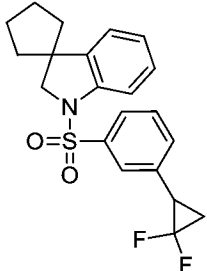
化合物編號	結構	分析資料
I-24		產率：18.2 mg，12.2%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.32 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.17 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (td, <i>J</i> = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (dt, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dt, <i>J</i> = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 3.18 (dt, <i>J</i> = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 2.69 (ddd, <i>J</i> = 9.9, 6.5, 4.5 Hz, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 5H), 1.65 (ddt, <i>J</i> = 17.7, 9.6, 5.8 Hz, 4H), 1.55 (dt, <i>J</i> = 8.4, 6.1 Hz, 1H)；HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₂ FNO ₂ S之LCMS計算值：371.47；實測值：372.2 [M+H] ⁺ 。
I-25		產率：13.4 mg，9.0%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.37 (td, <i>J</i> = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 7.00 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 5.2, 3.1 Hz, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 1.94 – 1.52 (m, 8H)；HPLC純度：96.60%；C ₁₉ H ₂₀ FNO ₂ S之LCMS計算值：345.43；實測值：344.2 [M-H] ⁻ 。
I-26		產率：99.5 mg，63.3%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.52 (dt, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.36 (dp, <i>J</i> = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.20 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.01 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 1.96 (tt, <i>J</i> = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.66 (dp, <i>J</i> = 9.3, 3.4, 2.9 Hz, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 2H), 1.42 – 1.27 (m, 2H), 1.01 – 0.87 (m, 2H), 0.55 (qd, <i>J</i> = 5.3, 4.6, 1.4 Hz, 2H)；HPLC純度：99.00%；C ₂₁ H ₂₃ NO ₂ S之LCMS計算值：353.48；實測值：354.2 [M+H] ⁺ 。
I-27		產率：95.1 mg，60.8%；外觀：淺褐色油狀物； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 4H), 3.65 (s, 2H), 1.75 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ S之LCMS計算值：385.48；實測值：386.2 [M+H] ⁺ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-28		產率：89.8 mg, 58.1%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.08 – 6.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.82 – 1.51 (m, 6H), 1.51 – 1.33 (m, 2H)；HPLC純度：100%；C ₁₉ H ₁₉ F ₂ NO ₂ S之LCMS計算值：363.42；實測值：363.42 [M+H] ⁺ 。
I-29		產率：25.3 mg, 16.9%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.71 – 7.55 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.09 (m, 3H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 1.87 – 1.59 (m, 6H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.04 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 0.81 – 0.60 (m, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₃ NO ₂ S之LCMS計算值：353.48；實測值：354.1 [M+H] ⁺ 。
I-30		產率：43.0 mg, 28.0%；外觀：粉色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.92 – 1.54 (m, 8H)；HPLC純度：100%；C ₁₉ H ₂₀ FNO ₂ S之LCMS計算值：345.43；實測值：345.43 [M+H] ⁺ 。
I-31		產率：68.6 mg, 44.6%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 – 7.89 (m, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 1.67 (ddt, <i>J</i> = 12.3, 6.0, 3.5 Hz, 2H), 1.61 (qd, <i>J</i> = 8.3, 7.6, 4.3 Hz, 2H), 1.54 (dtd, <i>J</i> = 12.3, 7.7, 6.8, 2.9 Hz, 2H), 1.42 (ddd, <i>J</i> = 11.6, 6.0, 2.3 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₁₉ H ₁₈ F ₃ NO ₃ S之LCMS計算值：397.41；實測值：397.41 [M-H] ⁻ 。
I-32		產率：24.3 mg, 16.4%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.69 (dp, <i>J</i> = 9.9, 3.0 Hz, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.56 (dddd, <i>J</i> = 14.2, 8.0, 5.8, 3.4 Hz, 2H), 1.52 – 1.42 (m,

化合物編號	結構	分析資料
		2H)；HPLC純度：100%；C ₁₈ H ₁₈ BrNO ₂ S之LCMS計算值：392.31；實測值：392.0 [M-H] ⁻ 。
I-33		產率：47.1 mg，30.3%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.47 – 7.32 (m, 2H), 7.17 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 7.01 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 2.10 (tt, <i>J</i> = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 1.90 – 1.53 (m, 8H), 1.20 – 0.94 (m, 2H), 0.88 – 0.63 (m, 2H)；HPLC純度：100%；C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ S ₂ 之LCMS計算值：359.50；實測值：360.0 [M+H] ⁺ 。
I-34		產率：9.8 mg，6.4%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 4H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 4H), 3.80 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 1.84 – 1.53 (m, 8H)；HPLC純度：100%；C ₂₂ H ₂₅ NO ₃ S之LCMS計算值：383.51；實測值：383.51 [M+H] ⁺ 。
I-35		產率：51.4 mg，33.1%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.62 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (tt, <i>J</i> = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 6.20 (td, <i>J</i> = 54.5, 3.4 Hz, 1H), 4.44 (dt, <i>J</i> = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 3H), 1.63 (ddt, <i>J</i> = 12.3, 8.3, 4.5 Hz, 2H), 1.61 – 1.55 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H)；HPLC純度：98.77%；C ₂₂ H ₂₃ F ₂ NO ₃ S之LCMS計算值：419.49；實測值：420.0 [M+H] ⁺ 。
I-36		產率：17.2 mg，11.6%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.80 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 4H), 3.68 (s, 2H), 1.70 (qd, <i>J</i> = 8.5, 7.4, 3.5 Hz, 2H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 1.58 (ddd, <i>J</i> = 15.3, 8.5, 4.6 Hz, 2H), 1.51 (ddd, <i>J</i> = 11.7, 6.1, 2.7 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₀ H ₂₁ NO ₃ S之LCMS計算值：355.45；實測值：356.1 [M+H] ⁺ 。

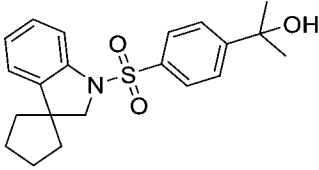
化合物編號	結構	分析資料
I-37		產率：17.3 mg，11.4%；外觀：褐色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.56 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.81 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.78 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 1.58 (ddd, <i>J</i> = 14.4, 8.5, 4.3 Hz, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ S之LCMS計算值：369.48；實測值：369.4 [M-H] ⁻ 。
I-38		產率：17.0 mg，10.9%；外觀：粉色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.60 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.0 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 4H), 7.22 – 7.06 (m, 3H), 6.97 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 8H)；HPLC純度：100%； C ₂₀ H ₂₂ FNO ₂ S之LCMS計算值：359.46；實測值：359.46 [M-H] ⁻ 。
I-39		產率：26.3 mg，17.6%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 1.84 – 1.51 (m, 8H)；HPLC純度：100%； C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ S之LCMS計算值：380.46；實測值：381.2 [M+H] ⁺ 。
I-40		產率：18.7 mg，15.2%；外觀：褐色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.47 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 32.2 Hz, 8H)； HPLC純度：100%；C ₂₂ H ₂₃ NO ₃ S之LCMS計算值：381.49；實測值：382.2 [M+H] ⁺ 。
I-41		產率：14.0 mg，9.4%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.56 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 7.04 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (tt, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 2H), 3.76 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 2H), 1.91 – 1.48 (m, 8H)；HPLC

化合物編號	結構	分析資料
		純度：100%； $C_{21}H_{21}NO_3S$ 之LCMS計算值：367.46；實測值：368.2 $[M+H]^+$ 。
I-42		產率：29.0 mg，19.4%；外觀：米黃色固體； ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.15 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.74 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 1.81 – 1.58 (m, 8H)；HPLC純度：100%； $C_{22}H_{23}NO_2S$ 之LCMS計算值：365.49；實測值：366.1 $[M+H]^+$ 。
I-43		產率：89.9 mg，59.7%；外觀：黃色油狀物； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.22 (dt, J = 17.5, 10.3 Hz, 1H), 1.95 – 1.45 (m, 8H)；HPLC純度：100%； $C_{18}H_{19}F_2N_3O_2S$ 之LCMS計算值：379.43；實測值：380.2 $[M+H]^+$ 。
I-44		產率：31.9 mg，20.9%；外觀：粉色固體； ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.75 (qd, J = 7.1, 4.3, 3.2 Hz, 6H), 1.70 – 1.57 (m, 2H)；HPLC純度：100%； $C_{20}H_{22}FNO_2S$ 之LCMS計算值：359.46；實測值：359.46 $[M-H]^-$ 。
I-45		產率：21.5 mg，14.1%；外觀：米黃色固體； ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 7.01 – 6.87 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.74 (ddd, J = 17.8, 7.4, 4.0 Hz, 6H), 1.69 – 1.54 (m, 2H)；HPLC純度：100%； $C_{20}H_{21}F_2NO_2S$ 之LCMS計算值：377.45；實測值：376.2 $[M-H]^-$ 。
I-46		產率：15.5 mg，10.4%；外觀：米黃色固體； ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 (dt, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.28 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.88 – 1.70 (m, 6H), 1.65 (dd, J = 10.1, 6.5 Hz, 2H)；

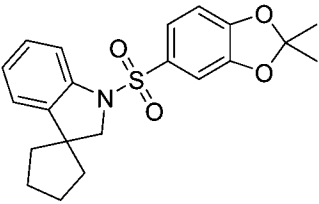
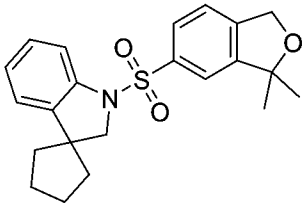
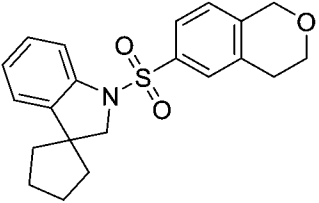
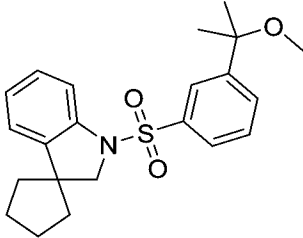
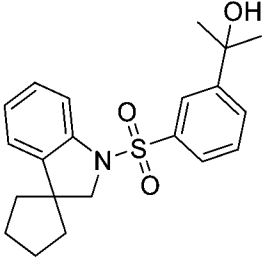
化合物編號	結構	分析資料
		HPLC純度 ：100%； C₁₉H₂₀ClNO₂S 之 LCMS 計算值：361.88；實測值：361.88 [M-H] ⁻ 。
I-47		產率 ：25.5 mg, 16.4%； 外觀 ：黃色油狀物； ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.12 (s, 3H), 7.06 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 6.93 (dt, <i>J</i> = 16.9, 7.8 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.78 (d, <i>J</i> = 35.8 Hz, 8H)； HPLC純度 ：100%； C₂₀H₂₂FNO₂S 之 LCMS 計算值：359.46；實測值：359.46 [M-H] ⁻ 。
I-48		產率 ：36.3 mg，24.3%； 外觀 ：米黃色固體； ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.82 – 7.62 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.94 (dd, <i>J</i> = 12.3, 8.5 Hz, 1H), 2.07 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.57 (m, 6H), 1.58 – 1.44 (m, 2H)； HPLC純度 ：100%； C₂₁H₂₁F₂NO₂S 之 LCMS 計算值：389.46；實測值：390.2 [M+H] ⁺ 。
I-49		產率 ：63.6 mg，42.4%； 外觀 ：灰色固體； ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.7 Hz, 2H), 7.45 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.95 (dd, <i>J</i> = 12.7, 8.4 Hz, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 1H), 1.74 (tdd, <i>J</i> = 13.5, 7.2, 3.2 Hz, 3H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.58 (dq, <i>J</i> = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 1.46 (td, <i>J</i> = 12.5, 11.4, 6.0 Hz, 2H)； HPLC純度 ：95.83%； C₂₁H₂₁F₂NO₂S 之 LCMS 計算值：389.46；實測值：390.2 [M+H] ⁺ 。

實例2–根據方法2製備之化合物

【0220】 根據方法2製備以下化合物。熟習此項技術者將理解，將在通用方案中使用哪些具有特定變量R值之磺醯氯化合物，以使用類似於用於方法2之製備之標準化學操作及程序來製備下文所提供之化合物。

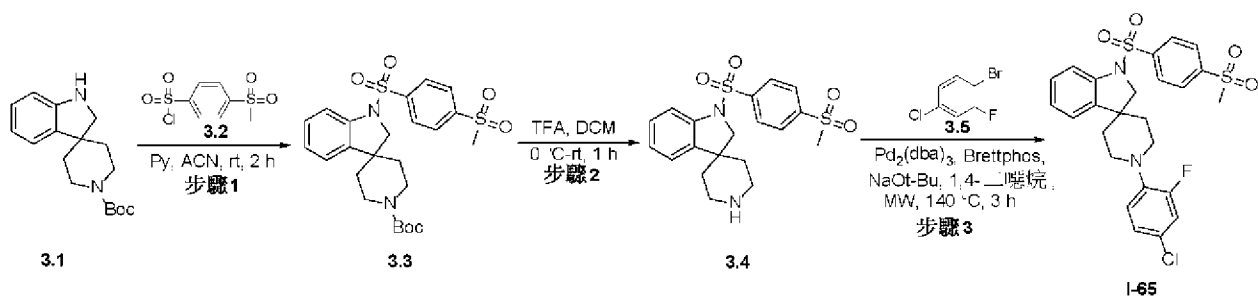
化合物編號	結構	分析資料
I-50		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.36 (s, 6H) 1.42 - 1.75 (m, 8H) 3.67 (s, 2 H) 5.19 (br s, 1 H) 6.98-7.02 (m, 1 H) 7.12-7.20 (m, 2 H) 7.45 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1 H) 7.62 (d, <i>J</i> =6.85 Hz, 2 H) 7.73 (d, <i>J</i> =6.36 Hz, 2 H)； HPLC純度 ：99.81%； C₂₁H₂₅NO₃S 之 LCMS 計算值：371.16；實測值：372.0 [M+H] ⁺ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-51		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.11 (s, 6 H) 1.43 - 1.76 (m, 8H) 3.06 (s, 2 H) 3.77 (s, 2 H) 7.01 - 7.07 (m, 1 H) 7.18 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1 H) 7.23 (t, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H) 7.49 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H) ; HPLC純度 : 99.63% ; C₂₃H₂₅NO₃S 之 LCMS計算值 : 395.16 ; 實測值 : 396.0 [M+H] ⁺ 。
I-52		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.42 - 1.51 (m, 2 H) 1.53 - 1.76 (m, 6 H) 2.99 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.71 (s, 2 H) 7.01 - 7.06 (m, 1 H) 7.14 - 7.25 (m, 2 H) 7.48 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) 7.57 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 2 H) 7.83 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 2 H) ; HPLC純度 : 99.85% ; C₂₀H₂₄N₂O₄S₂ 之 LCMS計算值 : 420.12 ; 實測值 : 421.0 [M+H] ⁺ 。
I-53		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.48 (s, 6 H) 1.51 - 1.79 (m, 8H) 3.56 (s, 3 H) 3.69 (s, 2 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 7.16 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1 H) 7.21 (t, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 3 H) 7.78 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 2 H) ; HPLC純度 : 99.67% ; C₂₃H₂₇NO₄S 之 LCMS計算值 : 413.17 ; 實測值 : 414.01 [M+H] ⁺ 。
I-54		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.18 (s, 6 H) 1.45 - 1.76 (m, 8H) 3.40 (d, <i>J</i> =4.89 Hz, 2 H) 3.68 (s, 2 H) 4.73 (t, <i>J</i> =5.38 Hz, 1 H) 7.02 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1 H) 7.15 - 7.23 (m, 2 H) 7.47 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) 7.56 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 2 H) 7.74 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 2 H) ; HPLC純度 : 99.81% ; C₂₂H₂₇NO₃S 之 LCMS計算值 : 385.17 ; 實測值 : 385.9 [M] ⁺ 。
I-55		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.41 - 1.74 (m, 8 H) 3.05 (s, 3 H) 3.74 (s, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 6.99 - 7.05 (m, 1 H) 7.16 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1 H) 7.21 (t, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.48 (d, <i>J</i> =7.82 Hz, 1 H) 7.77 - 7.83 (m, 1 H) 7.90 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) ; HPLC純度 : 99.33% ; C₂₁H₂₂N₂O₃S 之 LCMS計算值 : 382.14 ; 實測值 : 383.30 [M+H] ⁺ 。
I-56		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.40 (s, 6 H) 1.48 - 1.74 (m, 8H) 2.94 (s, 3 H) 3.69 (s, 2 H) 7.01 - 7.07 (m, 1 H) 7.16 (d, <i>J</i> =6.85 Hz, 1 H) 7.22 (t, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.49 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.57 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 2 H) 7.78 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 2 H) ; HPLC純度 : 96.89% ;

化合物編號	結構	分析資料
		C₂₂H₂₇NO₃S 之LCMS計算值：385.17；實測值：385.9 [M] ⁺ 。
I-57		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.50-1.54 (m, 2 H) 1.57-1.62 (m, 2 H) 1.64 (s, 6H) 1.66 - 1.76 (m, 4H) 3.68 (s, 2 H) 6.98 - 7.05 (m, 2 H) 7.16 - 7.24 (m, 3 H) 7.36 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H)； HPLC純度 ：99.81%； C₂₁H₂₃NO₄S 之LCMS計算值：385.13；實測值：386.04 [M+H] ⁺ 。
I-58		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.34-1.36 (m, 1 H) 1.38 (s, 6 H) 1.49-1.55 (m, 3H) 1.60 - 1.74 (m, 4 H) 3.74 (s, 2 H) 4.95 (s, 2 H) 6.98 - 7.06 (m, 1 H) 7.14 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1 H) 7.21 (t, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H) 7.41 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.51 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) 7.64 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H)； HPLC純度 ：97.01%； C₂₂H₂₅NO₃S 之LCMS計算值：383.16；實測值：383.95 [M] ⁺ 。
I-59		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.47 - 1.80 (m, 8H) 2.78 - 2.88 (m, 2 H) 3.70 (s, 2 H) 3.84 (t, <i>J</i> =5.62 Hz, 2 H) 4.69 (s, 2 H) 6.97 - 7.05 (m, 1 H) 7.13 - 7.24 (m, 3 H) 7.45 (d, <i>J</i> =7.82 Hz, 1 H) 7.58 (d, <i>J</i> =7.82 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H)； HPLC純度 ：99.33%； C₂₁H₂₃NO₃S 之LCMS計算值：369.14；實測值：369.95 [M+H] ⁺ 。
I-60		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.25 - 1.31 (m, 2 H) 1.34 (s, 6H) 1.44 - 1.51 (m, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 4 H) 2.81 (s, 3 H) 3.69 (s, 2 H) 7.03 - 7.07 (m, 1 H) 7.14 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.25 (t, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 2 H) 7.64 - 7.72 (m, 3 H)； HPLC純度 ：98.50%； C₂₂H₂₃NO₃S 之LCMS計算值：385.17；實測值：386.05 [M+H] ⁺ 。
I-61		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.33 (s, 6 H) 1.34-1.37 (m, 1 H) 1.45 - 1.56 (m, 3H) 1.57 - 1.73 (m, 4 H) 3.69 (s, 2 H) 5.27 (s, 1 H) 7.01 - 7.06 (m, 1 H) 7.14 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1 H) 7.22 (t, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 2 H) 7.59 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.73 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H)； HPLC純度 ：99.85%； C₂₁H₂₅NO₃S 之LCMS計算值：371.16；實測值：371.87 [M] ⁺ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-62		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.65 - 1.74 (m, 4 H) 1.76 - 1.87 (m, 4 H) 3.53 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.43 (s, 2 H) 7.03 - 7.08 (m, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 2 H) 7.31 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 2 H) 7.99 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 2 H) ; HPLC純度：99.75% ; C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ S之LCMS計算值：385.13 ; 實測值：403.31 [M+18] ⁺ 。
I-63		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.43 - 1.82 (m, 8 H) 3.09 (s, 3 H) 3.68 (s, 2 H) 6.97 - 7.08 (m, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 7.29 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 2 H) 7.45 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.78 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 2 H) 10.44 (br s, 1 H) ; HPLC純度：99.80% ; C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂ 之LCMS計算值：406.10 ; 實測值：407.0 [M+H] ⁺ 。
I-64		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.48 - 1.85 (m, 10H) 2.56-2.60 (m, 4 H) 3.67 (s, 2 H) 6.98 - 7.08 (m, 2 H) 7.14 - 7.23 (m, 2 H) 7.28 (s, 1 H) 7.40 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) ; HPLC純度：98.95% ; C ₂₂ H ₂₃ NO ₄ S之LCMS計算值：397.13 ; 實測值：398.25 [M+H] ⁺ 。

實例3-1'-(4-氯-2-氟苯基)-1-((4-(甲基磺醯基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶] (I-65)之合成



步驟-1：用於合成1-((4-(甲基磺醯基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸第三丁酯3.3之程序：

【0221】 於室溫下向螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸第三丁酯3.1 (1 g, 3.46 mmol, 1 eq.)及4-(甲基磺醯基)苯磺醯氯3.2 (971 mg, 3.81 mmol, 1.1 eq.)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶(0.83 mL, 10.4 mmol, 3 eq.)且將反應混合物攪拌2 h。藉由TLC監測反應進展。在完成反

應後，將反應混合物於減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用水洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且於減壓下濃縮。將粗製產物藉由矽膠上之管柱層析純化，得到1-((4-(甲基磺醯基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸第三丁酯3.3 (850 mg, 50%)。LCMS：507.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟-2：用於合成1-((4-(甲基磺醯基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶] 3.4之程序：

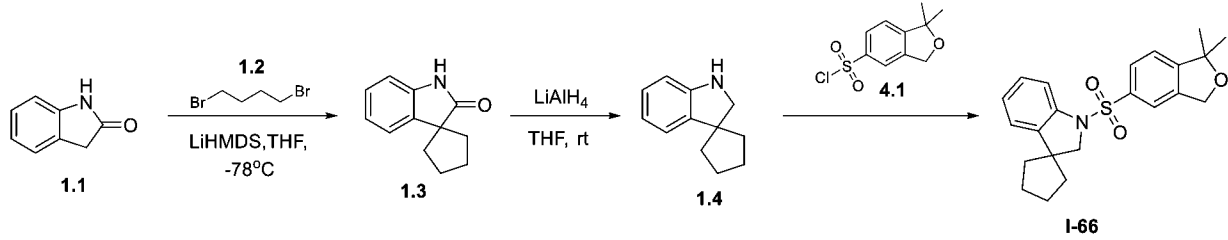
【0222】 於0°C下向1-((4-(甲基磺醯基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸第三丁酯3.3 (850 mg, 1.67 mmol, 1 eq.)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(5 mL)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌1 h。藉由TLC監測反應進展。在完成反應後，將反應混合物於減壓下濃縮。將殘餘物溶解於飽和 NaHCO_3 水溶液中且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且於減壓下濃縮至乾燥，得到1-((4-(甲基磺醯基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶] 3.4 (600 mg，粗品)。該化合物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS：407.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟-3：用於合成1'-(4-氯-2-氟苯基)-1-((4-(甲基磺醯基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]之程序

【0223】 向微波管裝入1-((4-(甲基磺醯基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶] 3.4 (300 mg, 0.74 mmol, 1 eq)、1-溴-4-氯-2-氟苯3.5 (230 mg, 1.1 mmol, 1.5 eq)及第三丁醇鈉(141 mg, 1.47 mmol, 2 eq)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液。將管用隔膜密封且將反應混合物用氬吹掃10 min。在氬氛圍下將三(二亞苺基丙酮)二鈹(0) (47 mg, 0.052 mmol,

0.07 eq)及Brettphos (59 mg, 0.11 mmol, 0.15 eq)添加至反應混合物中。接著將管用鋁蓋密封且將反應混合物在微波反應器中於140°C下輻照3 h。藉由TLC監測反應進展。在完成反應後，將反應混合物冷卻至室溫，藉助矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌矽藻土墊。將濾液於減壓下濃縮，且將粗製產物藉由矽膠上之管柱層析、接著反相製備型HPLC純化，得到1'-(4-氯-2-氟苯基)-1-((4-(甲基磺醯基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶] **I-65**。

【0224】產率：43 mg，10.9%；外觀：白色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 4H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.86 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H)；HPLC純度：96.55%；C₂₅H₂₄ClFN₂O₄S₂之LCMS計算值：534.09；實測值：535.20 [M+H]⁺。實例4(1)-1'-((1,1-二甲基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)磺醯基)螺[環戊烷-1,3'-吲哚啉] (**I-66**)之合成。



步驟-1：用於合成螺[環戊烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮1.3之程序：

【0225】向冷卻至-78°C之吲哚啉-2-酮1.1 (20 g, 150 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (1.0 M，於THF中，300 mL，300 mmol)。將其緩慢升溫至-50°C且攪拌30 min，接著冷卻至-78°C且添加1,5-二溴丁烷1.2 (35.7 g, 165 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌3

h。藉由TLC監測反應進展。在完成反應(如藉由TLC監測)後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮至乾燥，得到螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮1.3 (16 g，粗品)。該化合物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS：188.0 [M+H]⁺。

步驟-2：用於合成螺[環戊烷-1,3'-吡啶]1.4之程序：

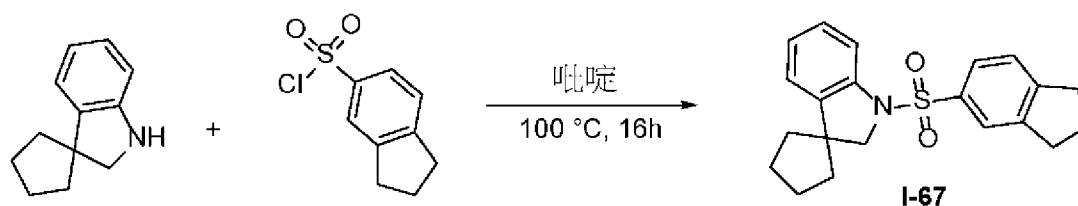
【0226】 向於0°C下冷卻之螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮1.3(16 g, 85.5 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中逐滴添加LiAlH₄ (1.0 M，於THF中，111 mL，111.2 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌4 h且於80°C下回流2 h，接著將其冷卻至rt且小心地用飽和Na₂SO₄水溶液淬滅。將所得漿液藉助矽藻土墊過濾，將濾液用乙酸乙酯洗滌且於減壓下蒸發。將粗製產物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈微黃色粉末之螺[環戊烷-1,3'-吡啶]1.4 (10 g, 71%)。LCMS：174.10 [M+H]⁺。

步驟-3：用於合成1'-((1,1-二甲基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)磺醯基)螺[環戊烷-1,3'-吡啶]之程序：

【0227】 於室溫下向螺[環戊烷-1,3'-吡啶]1.4 (100 mg, 0.57 mmol, 1 eq)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶(0.09 mL, 1.1 mmol, 2 eq)且將其攪拌5 min，添加1,1-二甲基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-磺醯氯4.1 (142 mg, 0.57 mmol, 1 eq)且將反應混合物於室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進展。在完成反應後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且於減壓下濃縮。將粗製產物藉由反相製備型HPLC純化，得到1'-((1,1-二甲基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)磺醯基)螺[環戊烷-1,3'-吡啶] **I-66**。

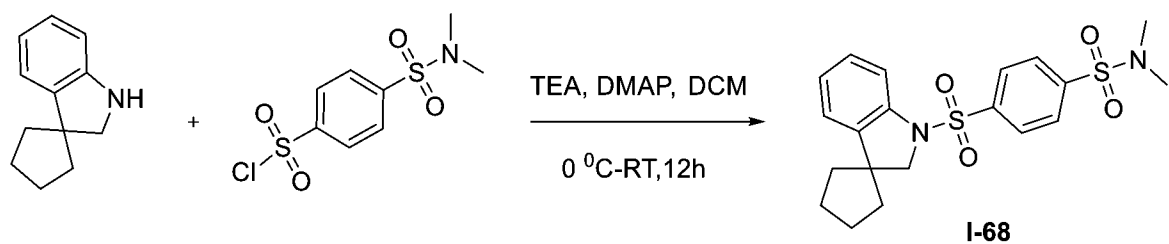
【0228】 產率：25 mg，11%；外觀：灰白色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.38 (s, 6 H) 1.45 - 1.76 (m, 8H) 3.71 (s, 2 H) 4.96 (s, 2 H) 7.03 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 7.46 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.73 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H)；HPLC純度：99.59%；C₂₂H₂₅NO₃S之LCMS計算值：383.16；實測值：384.05 [M+H]⁺。

實例4(2)-1'-((2,3-二氫-1H-茚-5-基)磺醯基)螺[環戊烷-1,3'-吡啶] (I-67) 之合成



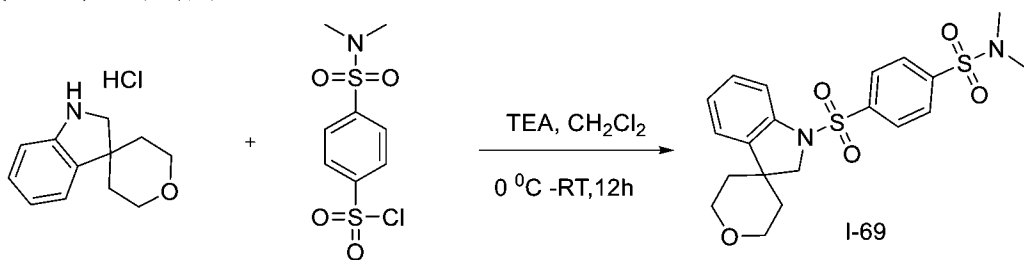
【0229】 將磺醯氯(1.1 eq.)添加至容納於無水吡啶(1 mL)中之苯胺(1 eq.)之小瓶中。將反應混合物於100°C下在攪拌下加熱16小時。在冷卻至室溫後，將混合物蒸發。將殘餘物溶解於DMSO (2 mL)中，過濾出非可溶性雜質(若有)。使所得濾液經受HPLC純化(去離子水/HPLC級甲醇(乙腈))。

【0230】 產率：25.2 mg，16.8%；外觀：粉色固體；¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.65 (s, 1H), 7.56 (dd, *J*= 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.21 -7.14 (m, 1H), 7.12 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.01 -6.93 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.85 (t, *J*= 7.5 Hz, 4H), 1.97 (p, *J*= 7.5 Hz, 2H), 1.75 -1.67 (m, 2H), 1.64 (dt, *J*= 8.9, 6.4 Hz, 2H), 1.57 (dt, *J*= 14.3, 7.0 Hz, 2H), 1.53 -1.44 (m, 2H)；HPLC 純度：100%；C₂₁H₂₃NO₂S之LCMS 計算值：353.48；實測值：354.2 [M+H]⁺。
實例5- 4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-68)之合成



【0231】 將4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.429 g, 1.51 mmol)添加至1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶] (0.25 g, 1.44 mmol)及三乙胺(0.29g, 2.86 mmol)於DCM (10 mL)中之冰冷卻溶液中。此後，添加DMAP (0.08 g, 0.654 mmol)且將反應混合物升溫至室溫並攪拌直至完成(隔夜，NMR控制)。此後，將反應混合物用水(10 mL)稀釋，將有機層分離，經MgSO₄乾燥且於真空中濃縮。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺**I-68**。產率：341.3 mg，53.5%；外觀：白色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.97 – 7.88 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.58 (s, 6H), 1.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.60 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 2H), 1.51 (p, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.35 (dd, *J* = 11.7, 6.3 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C₂₀H₂₄N₂O₄S₂之LCMS計算值：420.54；實測值：421.2 [M+H]⁺。

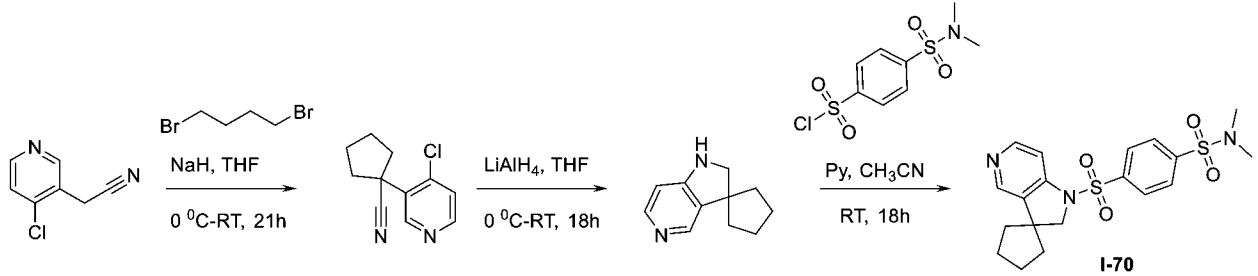
實例6- 4-({1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-噁烷]-1-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-69)之合成



【0232】 於0°C下將4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.125 g, 0.44

mmol)添加至1,2-二氫螺[呷啉-3,4'-噁烷]鹽酸鹽(0.1 g, 0.44 mmol)及二異丙基乙胺(0.142 g, 1.1 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中。將所得混合物於室溫下攪拌12h且傾倒至水(5 mL)中。將有機層分離，用10% NaHSO₄ 水溶液(5 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發。使粗製殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC-乙腈，TFA)，得到4-({1,2-二氫螺[呷啉-3,4'-噁烷]-1-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺**I-69**。產率：110.1 mg，53.8%；外觀：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.79 – 3.62 (m, 2H), 3.41 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 6H), 1.71 (dt, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 2H), 0.97 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C₂₀H₂₄N₂O₅S₂之LCMS計算值：436.54；實測值：437.0 [M+H]⁺。

實例7- 4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-*c*]吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(**I-70**)之合成



步驟1. 1-(4-氯吡啶-3-基)環戊烷-1-甲腈之合成

【0233】於室溫下經30 min將2-(4-氯吡啶-3-基)乙腈(10 g, 65.5 mmol)添加至氫化鈉(60%w/w; 7.83 g, 196 mmol)於無水THF (300 mL)中之漿液中。將反應混合物攪拌3 h且冷卻至0°C。經15 min添加1,4-二溴丁烷(14.1 g, 65.5 mmol)。接著將反應混合物升溫至室溫且攪拌18 h。接著

將其傾倒於水(300 mL)中且用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取。將有機層用水(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下濃縮，得到呈米色油狀物之1-(4-氯吡啶-3-基)環戊烷-1-甲腈(10.2 g，49.3 mmol，95%純度，75.5%產率)。

步驟2. 1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-c]吡啶]之合成

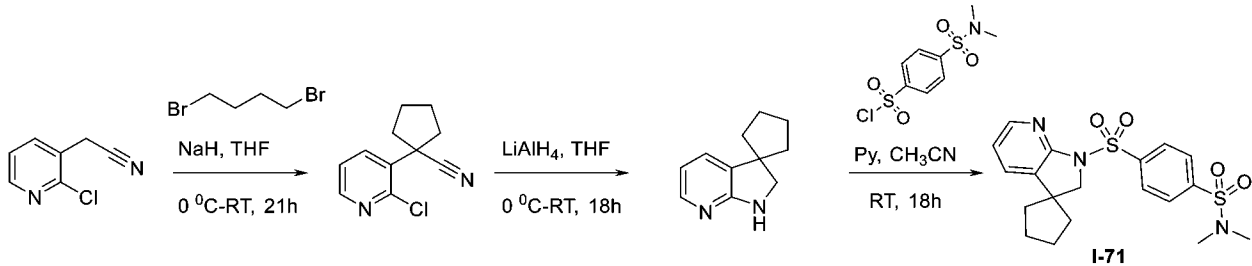
【0234】 於0°C下經30 min將1-(4-氯吡啶-3-基)環戊烷-1-甲腈(2 g, 9.67 mmol)添加至氫化鋁鋁(0.550 g, 14.5 mmol)於無水THF (150 mL)中之漿液中，且將反應混合物升溫並且於室溫下攪拌18 h。接著，將其冷卻至0°C且用水(2 mL)淬滅並且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將有機層分離，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下濃縮，得到1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-c]吡啶] (0.8 g，4.59 mmol，95%純度，45.2%產率)。

步驟3. 4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺之合成

【0235】 將吡啶(0.271 g, 3.43 mmol)及4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.649 g, 2.29 mmol)添加至1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-c]吡啶] (0.4 g, 2.29 mmol)於乙腈(25 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌18 h直至完成(TLC控制)且於減壓下去除溶劑。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺I-70。產率：85.9 mg，8.45%；外觀：米黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 – 8.32 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.61 (s, 6H), 1.70 (d, *J* = 32.7 Hz, 6H), 1.55 (s, 2H)；HPLC純度：96.07%；C₁₉H₂₃N₃O₄S₂之LCMS計算

值：421.53；實測值：422.0 [M+H]⁺。

實例8- 4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-71)之合成



步驟1. 1-(2-氯吡啶-3-基)環戊烷-1-甲腈之合成

【0236】 於室溫下經30 min將2-(2-氯吡啶-3-基)乙腈(2 g, 13.1 mmol)添加至氫化鈉(60%w/w; 0.314 g, 13.1 mmol)於無水THF (50 mL)中之漿液中。將反應混合物攪拌3 h且冷卻至0°C。經15 min向其中添加1,4-二溴丁烷(2.82 g, 13.1 mmol)。接著將反應混合物升溫至室溫且攪拌18 h。此後，將其傾倒於水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。將有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下濃縮，得到1-(2-氯吡啶-3-基)環戊烷-1-甲腈(2.69 g, 13 mmol, 95%純度，94.4%產率)。

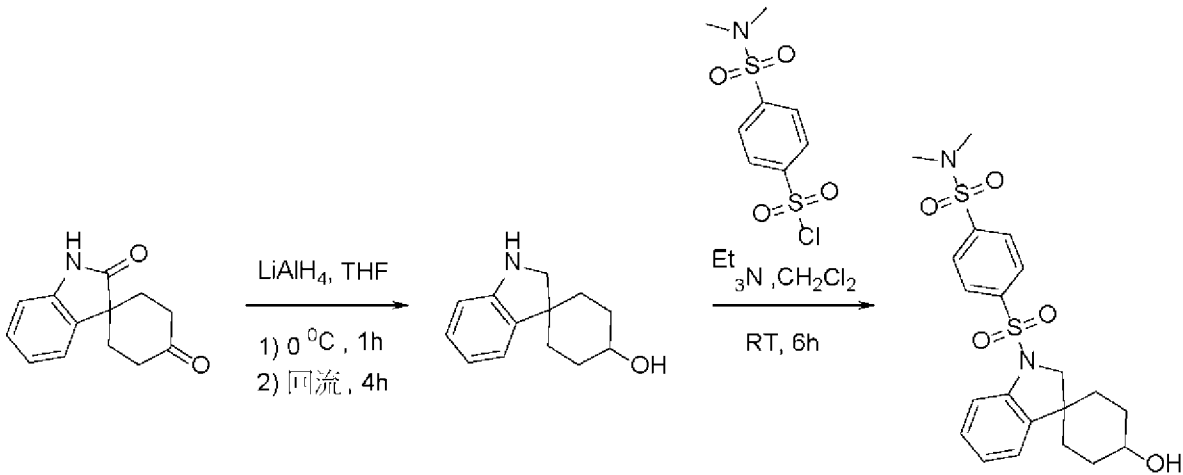
步驟2. 1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]之合成

【0237】 於0°C下經30 min將1-(2-氯吡啶-3-基)環戊烷-1-甲腈(1 g, 4.83 mmol)添加至氫化鋁鋁(0.201 g, 5.31 mmol)於無水THF (30 mL)中之漿液中且將反應混合物升溫且於室溫下攪拌18 h。接著，將其冷卻至0°C且用水(5 mL)淬滅並且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將有機層分離，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下濃縮，得到1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶] (0.5 g, 2.86 mmol, 85%純度，50.5%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟3. 4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺之合成

【0238】 將吡啶(2.26 g, 28.6 mmol)及4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.89 g, 3.14 mmol)添加至1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶] (0.5 g, 2.86 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中。將溶液攪拌隔夜且蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺I-71。產率：100.0 mg，7.98%；外觀：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 – 8.16 (m, 2H), 8.07 (dt, *J* = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (dq, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.61 (dt, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (tq, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 4.01 – 3.74 (m, 2H), 2.63 (q, *J* = 1.6 Hz, 6H), 1.76 (d, *J* = 12.8 Hz, 8H)；HPLC純度：100%；C₁₉H₂₃N₃O₄S₂之LCMS計算值：421.53；實測值：422.2 [M+H]⁺。

實例9- 4-({4-羥基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-72)之合成



步驟1. 1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-醇之合成

【0239】 於0°C下將1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-2',4-二酮(1 g,

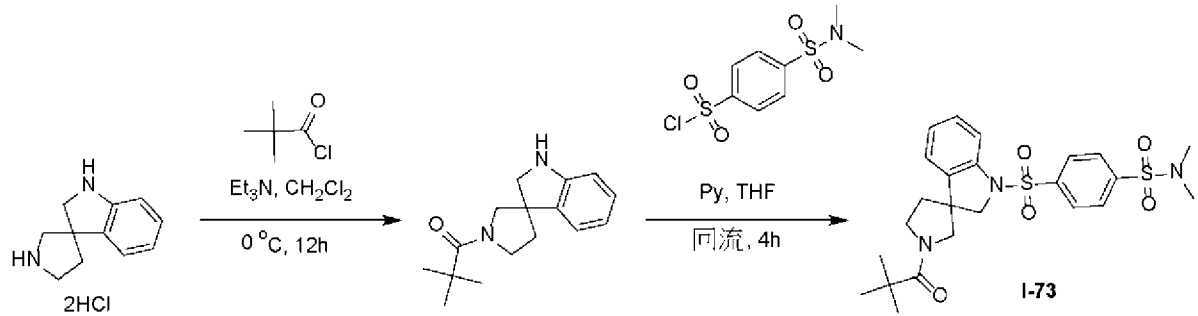
4.64 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液逐滴添加至LiAlH₄ (0.44 g, 11.57 mmol)於無水THF (15 mL)中之溶液中，持續1小時。接著將反應混合物回流4小時，冷卻至室溫且用水(1.76 mL)淬滅。將所得混合物過濾且將濾餅用DCM及MeOH之混合物(1/1 (v/v), 20 mL)洗滌。將濾液於真空中濃縮，得到1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-醇(0.6 g, 2.95 mmol, 90%純度, 57.2%產率)。

步驟2. 4-({4-羥基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺之合成

【0240】 將4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.278 g, 0.983 mmol)添加至1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-醇(0.2 g, 0.983 mmol)及吡啶(0.621 g, 7.86 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中且將反應混合物攪拌6 h。此後，將其用水(5 mL)稀釋且用DCM (5 mL×2)萃取產物。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且於減壓下濃縮。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到4-({4-羥基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺**I-72**。產率：65.3 mg, 14.16%；外觀：白色固體；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 – 8.02 (m, 2H), 7.91 (dt, *J* = 11.6, 3.5 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.47 – 3.33 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 1.85 – 1.54 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 14.0 Hz, 3H), 1.31 – 0.48 (m, 3H)；HPLC純度：75.86%；C₂₁H₂₆N₂O₅S₂之LCMS計算值：450.57；實測值：451.2 [M+H]⁺。

實例10- 4-[[1'-(2,2-二甲基丙醯基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-吡咯啶]-1-基]

磺醯基}-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-73)之合成：



步驟1. 1-{1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]-1'-基}-2,2-二甲基丙-1-酮之合成

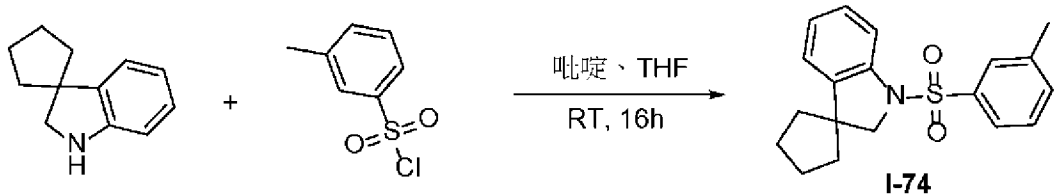
【0241】 將1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]二鹽酸鹽(0.5 g, 2.02 mmol)及三乙胺(0.714 g, 7.06 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，將混合物冷卻至0°C且向其中逐滴添加2,2-二甲基丙醯氯(0.243 g, 2.02 mmol)。將混合物於室溫下攪拌隔夜，接著用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且將濾液於減壓下蒸發，得到1-{1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]-1'-基}-2,2-二甲基丙-1-酮(0.6 g, 2.32 mmol, 79.55%純度，91.5%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2. 4-{[1'-(2,2-二甲基丙醯基)-1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]-1-基]磺醯基}-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺之合成

【0242】 將4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.65 g, 2.29 mmol)添加至粗製1-{1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]-1'-基}-2,2-二甲基丙-1-酮(0.6 g, 1.84 mmol, 79.55%純度)及吡啶(0.25 g, 3.16 mmol)於無水THF (20 mL)中之混合物中。將反應混合物回流4 h且於減壓下蒸發。將粗製材料藉由HPLC (去離子水/HPLC級甲醇)純化，得到4-{[1'-(2,2-二甲基丙醯基)-1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]-1-基]磺醯基}-N,N-二甲基-苯-1-磺醯胺 **I-73**。產率：25.0 mg, 2.54%；外觀：粉色固體；¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 – 7.97 (m, 2H), 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.2

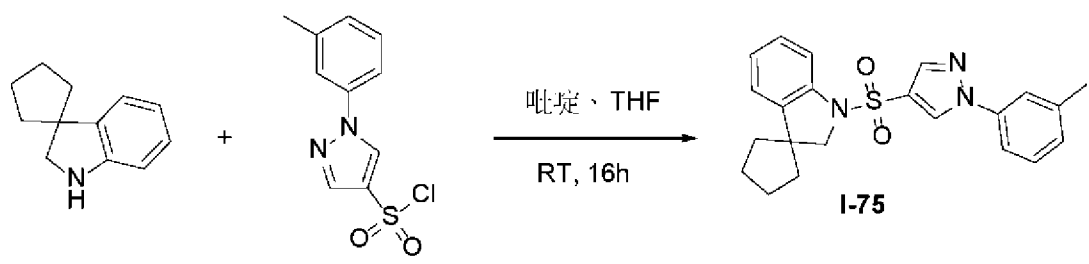
Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 3.90 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 2.59 (s, 6H), 1.71 (d, $J = 66.5$ Hz, 2H), 1.06 (s, 9H) ; **HPLC純度** : 100% ; **C₂₄H₃₁N₃O₅S₂**之**LCMS**計算值 : 505.65 ; **實測值** : 506.2 [M+H]⁺。

實例11- 1'-(3-甲苯磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吲哚] (I-74)之合成



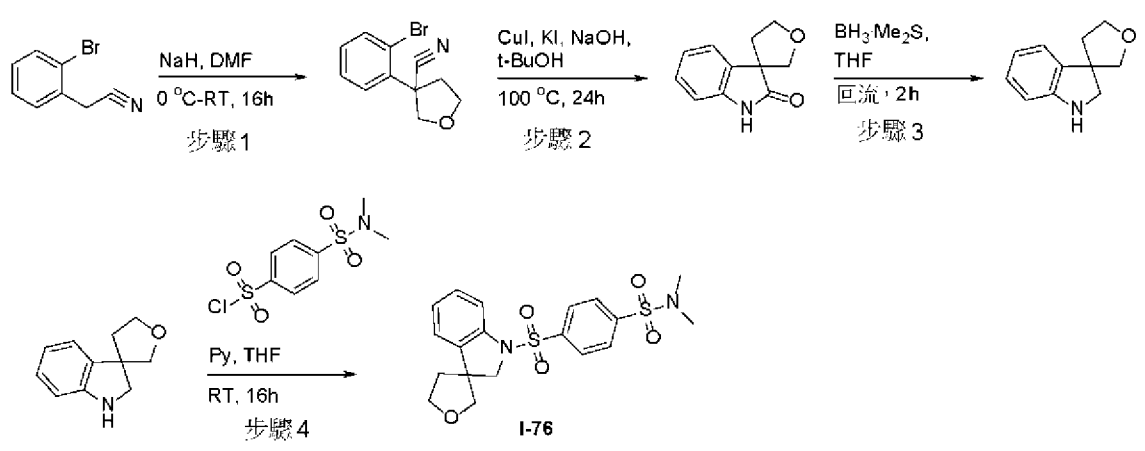
【0243】 將3-甲苯-1-磺醯氯(0.5 g, 2.62 mmol)添加至1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吲哚] (0.453 g, 2.62 mmol)及吡啶(0.310 g, 3.93 mmol)於無水THF (20 mL)中之混合物中。將反應混合物攪拌隔夜且蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級甲醇、氨)，得到1'-(3-甲苯磺醯基)-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吲哚]**I-74**。**產率** : 92.5 mg , 10.2% ; **外觀** : 粉色固體 ; **¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (dt, $J = 18.8, 7.9$ Hz, 3H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.81 – 1.66 (m, 2H), 1.62 (dddd, $J = 19.2, 14.6, 9.9, 5.3$ Hz, 2H), 1.58 – 1.51 (m, 2H), 1.50 – 1.33 (m, 2H) ; **HPLC純度** : 100% ; **C₁₉H₂₁NO₂S**之**LCMS**計算值 : 327.44 ; **實測值** : 328.0 [M+H]⁺。

實例12- 1'-{[1-(3-甲基苯基)-1H-吡啶-4-基]磺醯基}-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吲哚] (I-75)之合成



【0244】 將1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-4-磺醯氯(0.5 g, 1.94 mmol)添加至1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶] (0.34 g, 1.96 mmol)及吡啶(0.23 g, 2.9 mmol)於無水THF (20 mL)中之混合物中。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級甲醇、氨)，得到1'-[1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]磺醯基-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]**I-75**。產率：64.0 mg，8.0%；外觀：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 3H), 7.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.89 – 1.56 (m, 8H)；HPLC純度：100%；C₂₂H₂₃N₃O₂S之LCMS計算值：393.51；實測值：394.2 [M+H]⁺。

實例13-4-({1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-氧雜環戊烷]-1-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-76)之合成



步驟1. 3-(2-溴苯基)氧雜環戊烷-3-甲腈之合成

【0245】 於0℃下將2-(2-溴苯基)乙腈(3 g, 15.3 mmol)逐份添加至氫化鈉(1.83 g, 45.9 mmol, 60w%)於DMF (20 mL)中之懸浮液中。在該溫度下將混合物攪拌30 min且在相同溫度下逐份添加1-溴-2-(氯甲氧基)乙烷(2.65 g, 15.3 mmol)。此後，將混合物升溫至室溫且攪拌隔夜直至完成。於減壓下蒸發溶劑，用水/乙酸乙酯混合物(30 mL/30 mL)處理殘餘物。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發。將粗製產物藉由急速層析(己烷/MTBE)純化，得到3-(2-溴苯基)氧雜環戊烷-3-甲腈(1.6 g, 6.34 mmol, 95%純度, 39.4%產率)。

步驟2. 1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-氧雜環戊烷]-2-酮之合成

【0246】 將碘化鉀(0.105 g, 0.634 mmol)、碘化亞銅(0.120 g, 0.634 mmol)及N-乙醯基甘胺酸(0.0742 g, 0.634 mmol)添加至3-(2-溴苯基)氧雜環戊烷-3-甲腈(1.6 g, 6.34 mmol)及氫氧化鈉(0.76 g, 19 mmol)於第三丁醇(20 mL)中之溶液中。將混合物回流24 h，接著冷卻至室溫，藉助二氧化矽過濾，且將濾液蒸發至乾燥。用水/乙酸乙酯混合物(50 mL/50 mL)處理殘餘物。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發。將粗製產物藉由急速層析(氯仿/MTBE)純化，得到1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-氧雜環戊烷]-2-酮(0.4 g, 2.11 mmol, 95%純度, 31.9%產率)。

步驟3. 1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-氧雜環戊烷]之合成

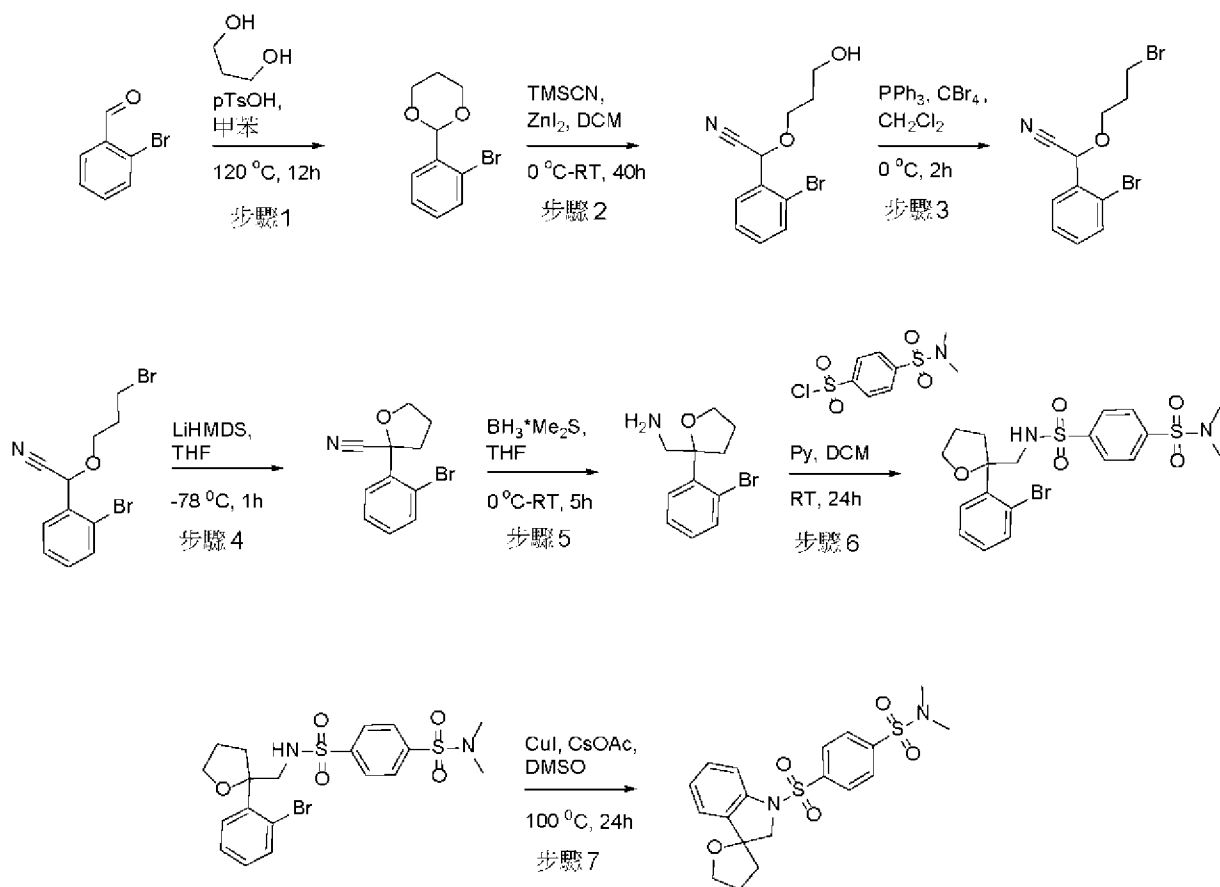
【0247】 將於THF中之10 M二甲硫醚硼烷錯合物溶液(0.63 mL, 0.480 g, 6.32 mmol)添加至1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-氧雜環戊烷]-2-酮(0.4 g, 2.11 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中，將混合物回流2 h且冷卻至室溫。接著逐滴添加甲醇(10 mL)，將混合物回流2 h，冷卻至室溫且於減壓下混合物。用水/乙酸乙酯混合物(20 mL/20 mL)處理殘餘物。將有機層

分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發，得到粗製1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-氧雜環戊烷] (0.3 g, 1.71 mmol, 46.6%純度, 37.6%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟4. 4-({1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-氧雜環戊烷]-1-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺之合成

【0248】 將4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.485 g, 1.71 mmol)添加至1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-氧雜環戊烷] (0.3 g, 1.71 mmol)及吡啶(0.202 g, 2.56 mmol)於無水THF (20 mL)中之混合物中。將反應混合物攪拌隔夜且蒸發至乾燥。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級甲醇)，得到4-({1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-氧雜環戊烷]-1-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺**I-76**。產率：133.7 mg, 17.5%；外觀：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.93 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.88 (dd, *J* = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 3.80 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 6H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.83 (dq, *J* = 12.5, 6.6, 6.0 Hz, 1H)；HPLC純度：100%；C₁₉H₂₂N₂O₅S₂之LCMS計算值：422.52；實測值：423.0 [M+H]⁺。

實例14- 4-({1,2-二氫螺[吲哚-3,2'-氧雜環戊烷]-1-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-77)之合成



步驟1. 2-(2-溴苯基)-1,3-二噁烷之合成

【0249】 將丙烷-1,3-二醇(2.26 g, 29.7 mmol)及對TsOH (0.464 g, 2.7 mmol)添加至2-溴苯甲醛(5g, 27mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液中。用迪安-斯塔克(Dean-Stark)裝置將混合物於120℃下攪拌直至自反應混合物中完全去除水(隔夜)。在冷卻至室溫後，將反應混合物用鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發發得到2-(2-溴苯基)-1,3-二噁烷(6 g，24.6 mmol，100%純度，91.4%產率)。

步驟2. 2-(2-溴苯基)-2-(3-羥基丙氧基)乙腈之合成

【0250】 經10分鐘時段將碘化鋅(1.96 g, 6.15 mmol)添加至2-(2-溴苯基)-1,3-二噁烷(3 g, 12.3 mmol)於DCM (30 mL)中之冰冷溶液中，接著添加三甲基甲矽烷基氰化物(1.82 g, 18.4 mmol)，使溫度保持於0℃。此後去除冷卻且將反應物於室溫下攪拌40小時直至完成(TLC控制)。將混合

物傾倒至水(60 mL)中且用DCM (60 mL×3)萃取，將合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且於真空中濃縮。藉由管柱層析(氯仿/乙腈)純化殘餘物得到2-(2-溴苯基)-2-(3-羥基丙氧基)乙腈(0.5 g, 1.85 mmol, 95%純度, 14.3%產率)。

步驟3. 2-(2-溴苯基)-2-(3-溴丙氧基)乙腈之合成

【0251】 將2-(2-溴苯基)-2-(3-羥基丙氧基)乙腈(0.5 g, 1.85 mmol)及四溴甲烷(1.71 g, 5.18 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液冷卻至0°C且經5分鐘時段逐滴添加三苯基膦(1.35 g, 5.18 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。將反應物於0°C下攪拌2小時，接著升溫至室溫。將醚(50 mL)添加至混合物中且將渾濁溶液藉助矽藻土塞過濾。將濾液於真空中濃縮且藉由急速層析(MTBE/己烷)純化，得到2-(2-溴苯基)-2-(3-溴丙氧基)乙腈(0.55 g, 1.65 mmol, 95%純度, 84.7%產率)。

步驟4. 2-(2-溴苯基)氧雜環戊烷-2-甲腈之合成

【0252】 將2-(2-溴苯基)-2-(3-溴丙氧基)乙腈(0.55 g, 1.65 mmol)於THF (60 mL)中之溶液冷卻至-78°C，接著添加雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰(0.441 g, 2.64 mmol)於THF (2.7 mL)中之1M溶液且將所得混合物於-78°C下攪拌1小時。此後，添加飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)且將混合物升溫至室溫。將反應混合物用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取產物。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮，得到2-(2-溴苯基)氧雜環戊烷-2-甲腈(0.3 g, 1.18 mmol, 95%純度, 72.2%產率)。

步驟5. 1-[2-(2-溴苯基)氧雜環戊烷-2-基]甲胺之合成

【0253】 在氬氛圍下將2-(2-溴苯基)氧雜環戊烷-2-甲腈(0.3 g, 1.22

mmol)於THF (20 mL)中之溶液冷卻至0°C，接著添加於THF中之BH₃二甲基硫醚錯合物(0.268 g, 3.54 mmol)溶液。將所得混合物於室溫下攪拌5 h。接著將混合物冷卻至0°C且添加甲醇(10 mL)以淬滅反應。將所得混合物在回流條件下攪拌0.5 h。於減壓下濃縮後得到1-[2-(2-溴苯基)氧雜環戊烷-2-基]甲胺(0.04 g, 0.156 mmol, 95.78%純度, 12.8%產率)。

步驟6. N4-{[2-(2-溴苯基)氧雜環戊烷-2-基]甲基}-N1,N1-二甲基苯-1,4-二磺醯胺之合成

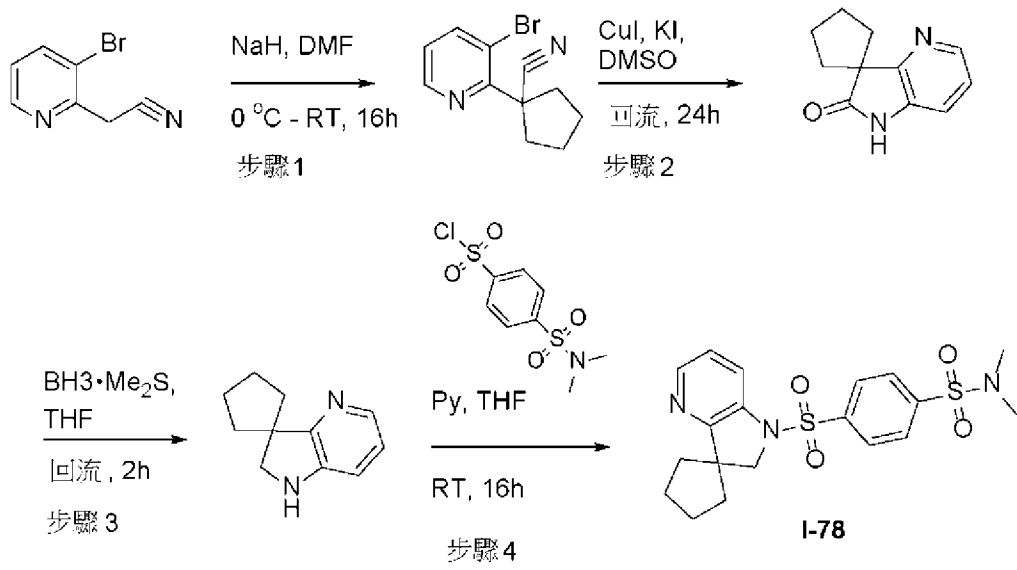
【0254】 將4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.05 g, 0.176 mmol)添加至1-[2-(2-溴苯基)氧雜環戊烷-2-基]甲胺(0.04 g, 0.156 mmol)及吡啶(0.037 g, 0.468 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌24 h。接著將NH₄Cl飽和水溶液(10 mL)添加至反應混合物中且將產物用DCM (10 mL×2)萃取。將合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮，得到N4-{[2-(2-溴苯基)氧雜環戊烷-2-基]甲基}-N1,N1-二甲基苯-1,4-二磺醯胺(0.1 g, 0.168 mmol, 88%純度, 95.2%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟7. 4-{[(3R)-1,2-二氫螺[呋啉-3,2'-氧雜環戊烷]-1-基]磺醯基}-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺之合成

【0255】 將CuI (0.0754 g, 0.396 mmol)、CsOAc (0.264 g, 1.38 mmol)及N4-{[2-(2-溴苯基)氧雜環戊烷-2-基]甲基}-N1,N1-二甲基苯-1,4-二磺醯胺(0.100 g, 0.198 mmol)於10 mL圓底燒瓶中之混合物在高真空下乾燥0.5 h。此後，將燒瓶用氬吹掃，添加無水DMSO (2.0 mL)且將混合物於100°C下在氬氛圍下加熱24 h。此後，將混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且依序用NH₄Cl飽和水溶液(10 mL)及1 M HCl水溶液(10 mL)、鹽水(20

mL)洗滌。將有機層經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到粗製產物，使其經受HPLC純化(去離子水/HPLC級甲醇)，得到4-{[1,2-二氫螺[吡啶-3,2'-氧雜環戊烷]-1-基]磺醯基}-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺**I-77**。產率：32.8 mg，39.2%；外觀：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 – 7.98 (m, 2H), 7.90 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.23 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.96 – 3.80 (m, 2H), 3.72 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H), 2.12 – 1.82 (m, 4H)。HPLC純度：95.43%；C₁₉H₂₂N₂O₅S₂之LCMS計算值：422.52；實測值：423.0 [M-H]⁺。

實例15- N,N-二甲基-4-(螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-*b*]吡啶]-1'(2'H)-基磺醯基)苯磺醯胺(I-78)之合成



步驟1. 1-(3-溴吡啶-2-基)環戊烷甲腈之合成

【0256】 於0°C下將2-(3-溴吡啶-2-基)乙腈(2 g, 10.1 mmol)逐滴添加至氫化鈉(60 w%, 1.21 g, 30.3 mmol)於DMF (20 mL)中之懸浮液中。於該溫度下將混合物攪拌30 min且緩慢添加1,4-二溴丁烷(2.18 g, 10.1 mmol)。將溶液升溫至室溫且攪拌隔夜。此後，於減壓下蒸發溶劑，將殘

餘物用水(30 mL)/乙酸乙酯(30 mL)之混合物處理。將有機層分離，將水層用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發。將殘餘物藉由管柱層析(己烷/MTBE)純化，得到1-(3-溴吡啶-2-基)環戊烷甲腈(1.2 g, 4.77 mmol, 95%純度, 45.0%產率)。

步驟2. 1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-2'-酮之合成

【0257】 將碘化鉀(0.0791 g, 0.477 mmol)、碘化亞銅(0.0908 g, 0.477 mmol)及2-乙醯胺基乙酸(0.0558 g, 0.477 mmol)添加至1-(3-溴吡啶-2-基)環戊烷-1-甲腈(1.2 g, 4.77 mmol)之溶液中，接著添加於t-BuOH (20 mL)中之NaOH (0.571 g, 14.3 mmol)溶液。將混合物回流24 h，接著藉助二氧化矽過濾，於減壓下蒸發。將水(30 mL)添加至殘餘物中，且將產物用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗製產物，將其藉由管柱層析(氯仿/乙酸乙酯)純化，得到1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-2'-酮(0.5 g, 2.65 mmol, 95%純度, 52.9%產率)。

步驟3. 1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]之合成

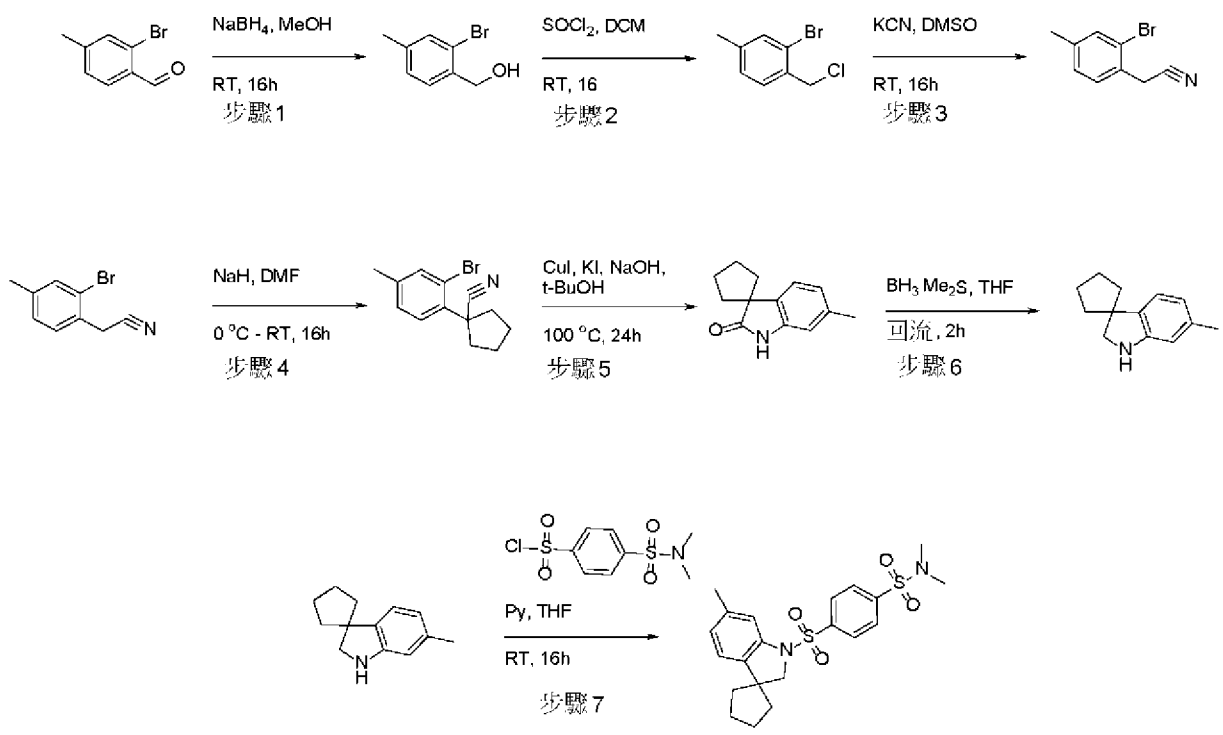
【0258】 將二甲硫醚硼烷錯合物(0.603 g, 7.95 mmol, 0.795 mL, 10 M於THF中之溶液)添加至1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-2'-酮(0.5 g, 2.65 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中。將反應混合物回流直至完成(TLC控制, 2 h)。接著逐滴添加甲醇(10 mL)，將溶劑蒸發，添加水(20 mL)且將產物用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。在急速層析(氯仿-乙酸乙酯)後，獲得1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶](0.3 g, 1.72 mmol, 95%純度, 65%產率)。

步驟4. N,N-二甲基-4-(螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1'(2'H)-基)磺醯

基)苯磺醯胺之合成

【0259】 將4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.488 g, 1.72 mmol)添加至1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-*b*]吡啶] (0.3 g, 1.72 mmol)及吡啶(0.203 g, 2.57 mmol)於無水THF (20 mL)中之混合物中。將反應混合物攪拌隔夜且蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級甲醇)，得到*N,N*-二甲基-4-(螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-*b*]吡啶]-1'(2'*H*)-基磺醯基)苯磺醯胺**I-78**。產率：168.4 mg，21.9%；外觀：米黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (dd, *J* = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 1.79 – 1.55 (m, 6H), 1.37 (s, 2H)。HPLC純度：100%；C₁₉H₂₃N₃O₄S₂之LCMS計算值：421.53；實測值：422.2 [M-H]⁺。

實例16- *N,N*-二甲基-4-((6'-甲基螺[環戊烷-1,3'-吡]啉)-1'-基)磺醯基)苯磺醯胺(I-79)之合成



步驟1. (2-溴-4-甲基苯基)甲醇之合成

【0260】 將硼氫化鈉(0.283 g, 7.45 mmol)逐份添加至2-溴-4-甲基苯甲醛(3 g, 15 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且於減壓下蒸發溶劑。使殘餘物在水/乙酸乙酯(50 mL/50 mL)之間分配。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發，得到(2-溴-4-甲基苯基)甲醇(2.8 g, 13.9 mmol, 90%純度, 83.7%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2. 2-溴-1-(氯甲基)-4-甲苯之合成

【0261】 將亞硫醯氯(1.97 g, 16.6 mmol)逐滴添加至(2-溴-4-甲基苯基)甲醇(2.8 g, 13.9 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中且將混合物於室溫下攪拌隔夜。在反應完成(NMR控制)後，將混合物用水(30 mL×3)洗滌且於真空中濃縮，得到2-溴-1-(氯甲基)-4-甲苯(2.3 g, 10.4 mmol, 85%純度, 63.9%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟3. 2-(2-溴-4-甲基苯基)乙腈之合成

【0262】 將氰化鉀(1.01 g, 15.6 mmol)添加至2-溴-1-(氯甲基)-4-甲苯(2.3 g, 10.4 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中，將混合物攪拌隔夜且用水(40 mL)稀釋。將產物用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發，得到2-(2-溴-4-甲基苯基)乙腈(1.7 g, 8.09 mmol, 90%純度, 70.1%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟4. 1-(2-溴-4-甲基苯基)環戊烷-1-甲腈之合成

【0263】 於0°C下2-(2-溴-4-甲基苯基)乙腈(1.7 g, 8.09 mmol)逐份添加至氫化鈉(0.966 g, 24.2 mmol, 60w%)於DMF (20 mL)中之懸浮液

中。於該溫度下將混合物攪拌30 min且在相同溫度下逐份添加1,4-二溴丁烷(1.74 g, 8.09 mmol)。此後，將混合物升溫至室溫且攪拌隔夜直至完成。於減壓下蒸發溶劑，用水/乙酸乙酯混合物(30 mL/30 mL)處理殘餘物。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發。將粗製產物藉由急速層析(己烷/MTBE)純化，得到1-(2-溴-4-甲基苯基)環戊烷-1-甲腈(0.6 g, 2.27 mmol, 95%純度, 26.7%產率)。

步驟5. 6'-甲基-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮之合成

【0264】 將碘化鉀(0.038 g, 0.228 mmol)、碘化亞銅(0.043 g, 0.225 mmol)及N-乙醯基甘胺酸(0.027 g, 0.230 mmol)添加至1-(2-溴-4-甲基苯基)環戊烷-1-甲腈(0.6 g, 2.27 mmol)及氫氧化鈉(0.272 g, 6.81 mmol)於第三丁醇(20 mL)中之溶液中。將混合物回流24 h，接著冷卻至室溫，藉助二氧化矽過濾，且將濾液蒸發至乾燥。用水/乙酸乙酯混合物(50 mL/50 mL)處理殘餘物。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發。將粗製產物藉由急速層析(氯仿/MTBE)純化，得到6'-甲基-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(0.3 g, 1.49 mmol, 90%純度, 59.2%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟6. 6'-甲基-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]之合成

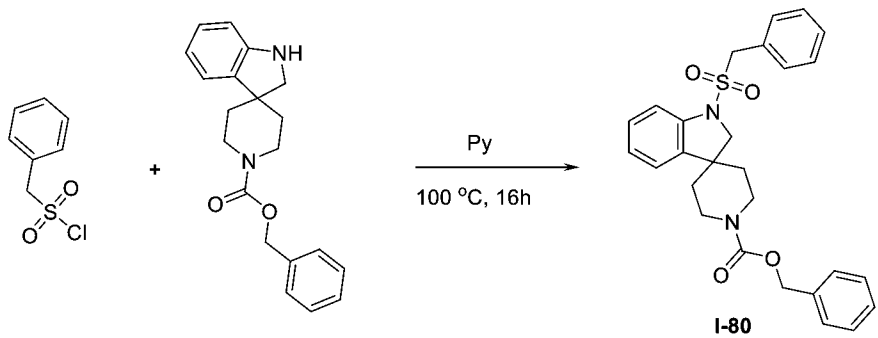
【0265】 將於THF中之10 M二甲硫醚硼烷錯合物溶液(0.45 mL, 0.339 g, 4.47 mmol)添加至6'-甲基-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(0.3 g, 1.49 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中，將混合物回流2 h且冷卻至室溫。接著逐滴添加甲醇(10 mL)，將混合物回流2 h，冷卻至室溫且於減壓下混合物。用水/乙酸乙酯混合物(20 mL/20 mL)處理殘餘物。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發，得到粗製6'-甲基-

1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶] (0.25 g, 1.33 mmol, 75%純度, 67%產率), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟7. *N,N*-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺基)苯-1-磺基胺之合成

【0266】 將4-(二甲基胺磺基)苯-1-磺基氯(0.377 g, 1.33 mmol)添加至6'-甲基螺[環戊烷-1,3'-吡啶] (0.25 g, 1.33 mmol)及吡啶(0.157 g, 1.99 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之混合物中。將反應混合物攪拌隔夜且蒸發至乾燥。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級甲醇), 得到呈粉色固體之產物(0.0596 g, 0.137 mmol, 95%純度, 9.8%產率)。針對該化合物提供之分析資料臨時地支持所提出關於*N,N*-二甲基-4-((6'-甲基螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基)磺基)苯磺基胺I-79之結構。產率: 59.6 mg, 9.8%; 外觀: 粉色固體; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.97 – 7.88 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.73 – 1.54 (m, 4H), 1.48 (dd, $J = 12.8, 6.1$ Hz, 2H), 1.31 (dd, $J = 11.8, 6.5$ Hz, 2H)。HPLC純度: 100%; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ 之LCMS計算值: 434.57; 實測值: 435.2 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

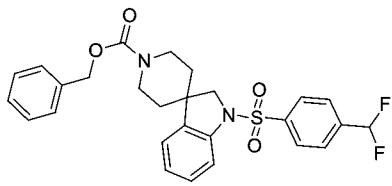
實例17- 1-(苄基磺基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(I-80)之合成



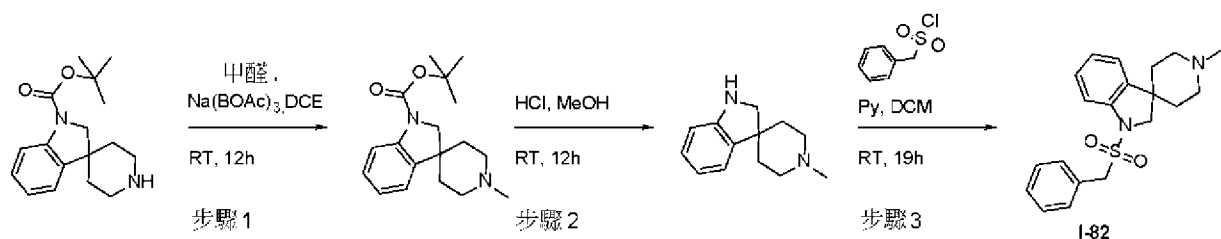
【0267】 將苯基甲磺醯氯(0.066 g, 0.346 mmol)添加至容納於無水吡啶(1 mL)中之1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(0.101 g, 0.313 mmol)之小瓶中。將反應混合物於100°C下在攪拌下加熱16 h。在冷卻至室溫後，將混合物蒸發。將殘餘物溶解於DMSO (2 mL)中，過濾出非可溶性雜質。使所得濾液經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到1-(苄基磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯I-80。產率：28.8 mg，16.6%；外觀：粉色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.42 – 7.23 (m, 10H), 7.13 (dd, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 3H), 7.03 – 6.88 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.71 (td, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 2H), 1.54 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C₂₇H₂₈N₂O₄S₂之LCMS計算值：476.59；實測值：475.0 [M-H]⁻。

實例18

【0268】 使用類似於用於實例17中之標準化學操作及程序來製備以下實例性化合物。

化合物編號	結構	分析資料
I-81		產率：54.3 mg，31.2%；外觀：粉色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 4H), 7.23 – 6.97 (m, 4H), 5.05 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 50.7 Hz, 2H), 1.55 (td, <i>J</i> = 13.1, 4.5 Hz, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₇ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：512.57；實測值：513.2 [M+H] ⁺ 。

實例19- 1'-甲基-1-苯基甲烷磺醯基-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶] (I-82)之合成



步驟1. 1'-甲基-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯之合成

【0269】 將1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯(5 g, 17.3 mmol)及甲醛37%水溶液(5.83 mL, 78.9 mmol)於1,2-二氯乙烷(50 mL)中之混合物於室溫下攪拌20 min，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(8.14 g, 38.5 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌15 h且用1M氫氧化鈉水溶液(100 mL)稀釋。用二氯甲烷(100 mL×2)萃取產物。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發至乾燥，得到1'-甲基-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯(6 g，19.8 mmol，80%純度，91.7%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2. 1'-甲基-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]二鹽酸鹽之合成

【0270】 將1'-甲基-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯(4 g, 13.2 mmol)溶解於存於甲醇(100 mL)中之1M HCl溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌1 h，蒸發至乾燥。將所得殘餘物用醚(100 mL)處理，將所形成之固體濾出，用醚(100 mL)洗滌且風乾，得到呈黃色固體之1'-甲基-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]二鹽酸鹽(3.5 g，12.7 mmol，95%純度，91.4%產率)。

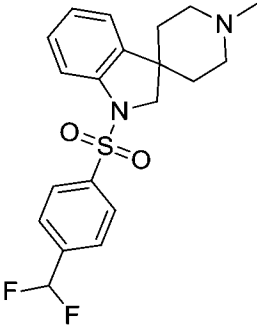
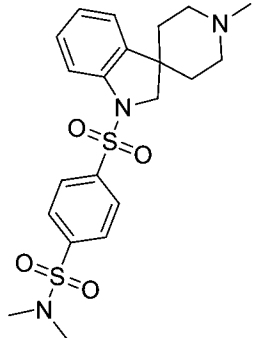
步驟3. 1'-甲基-1-苯基甲烷磺醯基-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]之合成

【0271】 將苯基甲烷磺醯氯(0.434 g, 2.28 mmol)添加至1'-甲基-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]二鹽酸鹽(0.6 g, 2.18 mmol)及吡啶(0.517 g, 6.54 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中，將反應混合物於室溫下攪拌

16 h且用水(10 mL)稀釋。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發。將殘餘物藉由HPLC純化(去離子水/HPLC級甲醇、氨)純化，得到1'-甲基-1-苯基甲烷磺醯基-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]**I-82**。產率：135.0 mg，16.4%；外觀：米黃色固體；¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.29 (dq, *J* = 7.3, 4.8, 3.7 Hz, 5H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 6.96 (ddd, *J* = 7.9, 6.2, 2.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.67 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 – 1.69 (m, 4H), 1.53 – 1.39 (m, 2H)。HPLC純度：100%；C₂₀H₂₄N₂O₂S之LCMS計算值：356.48；實測值：357.4 [M-H]⁺。

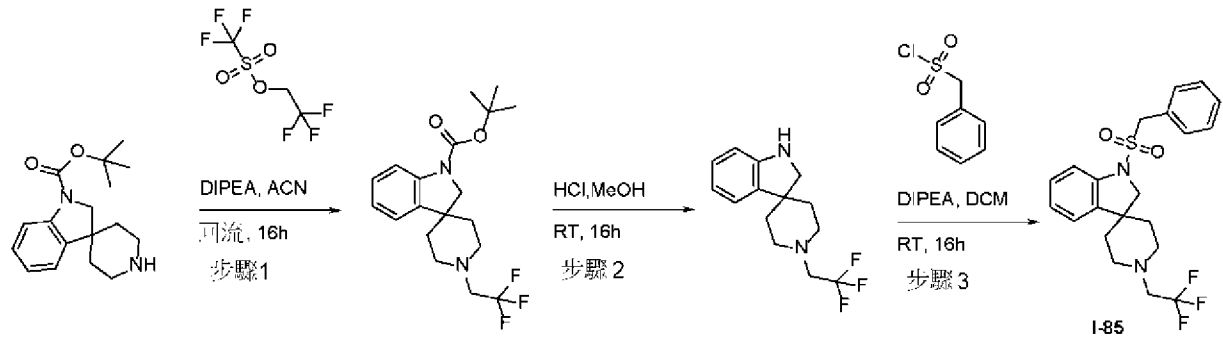
實例20

【0272】 使用類似於用於實例19中之製備之標準化學操作及程序來製備以下化合物。

化合物編號	結構	分析資料
I-83		產率：305.7 mg，33.9%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.23 – 6.97 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.58 (dt, <i>J</i> = 12.3, 3.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.64 (td, <i>J</i> = 13.0, 4.0 Hz, 2H), 1.05 – 0.95 (m, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₀ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₂ S之LCMS計算值：392.46；實測值：393.2 [M+H] ⁺ 。
I-84		產率：250.9 mg，24.2%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 2H), 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.08 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.58 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 8H), 2.16 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H), 1.89 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 0.97 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₄ S ₂ 之LCMS計算值：449.59；實測值：450.2 [M+H] ⁺ 。

實例21- 1-苯基甲烷磺醯基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六

氫吡啶] (I-85)之合成



步驟1. 1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯之合成

【0273】 將三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(1.71 g, 7.37 mmol)添加至螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯鹽酸鹽(2 g, 6.15 mmol)及乙基雙(丙-2-基)胺(2.37 g, 18.4 mmol)於無水乙腈(25 mL)中之混合物中。將反應混合物回流隔夜，冷卻至室溫，傾倒至NaHCO₃飽和水溶液(15 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發，得到1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯(1.9 g, 5.12 mmol, 91%純度, 75.7%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2. 1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]之合成

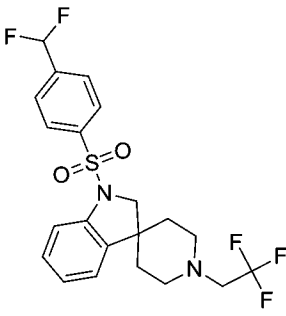
【0274】 將1'-(2,2,2-三氟乙基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯(1.9 g, 5.12 mmol)添加至於MeOH (20 mL)中之經攪拌1.5 M HCl溶液中，將所得混合物攪拌隔夜且蒸發。將粗製殘餘物用NaHCO₃飽和水溶液處理以達到pH = 8且將產物用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發發，得到1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶] (1.1 g, 4.06 mmol, 95%純度, 75.3%產率)。

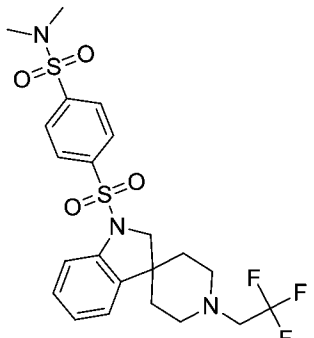
步驟3. 1-苯基甲烷磺醯基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]之合成

【0275】 將苯基甲烷磺醯基(0.192 g, 1.01 mmol)添加至1'-(2,2,2-三氟乙基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶] (0.25 g, 0.924 mmol)及乙基雙(丙-2-基)胺(0.178 g, 1.38 mmol)於無水二氯甲烷(5 mL)中之混合物中。將反應混合物攪拌隔夜，傾倒至NaHCO₃水溶液(15 mL)中且用二氯甲烷(20 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發。將所得固體藉由HPLC (去離子水/HPLC級乙腈)純化，得到1-苯基甲烷磺醯基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]**I-85**。產率：137.2 mg，33.1%；外觀：白色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37 – 7.19 (m, 6H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 6.95 (ddt, *J* = 7.7, 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.14 (q, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.82 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.78 (td, *J* = 12.9, 4.0 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H)。HPLC純度：100%；C₂₁H₂₃F₃N₂O₂S之LCMS計算值：424.48；觀測值：425.2 [M+H]⁺。

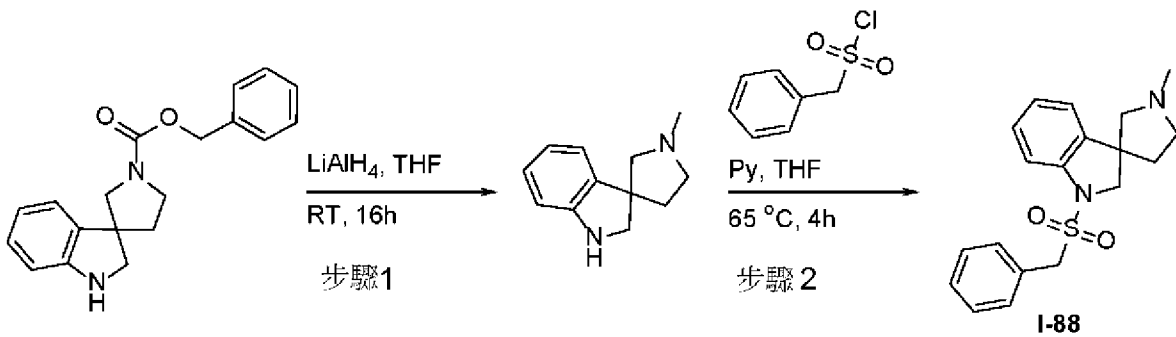
實例22

【0276】 使用類似於用於實例21之製備之標準化學操作及程序來製備以下化合物。

化合物編號	結構	分析資料
I-86		產率：80.8 mg，18.0%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.94 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.21 (dq, <i>J</i> = 7.3, 4.6, 3.2 Hz, 2H), 7.13 – 6.87 (m, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 2H), 3.13 (q, <i>J</i> = 10.7, 10.3 Hz, 2H), 2.74 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 2.37 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.66 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.04 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H)。HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₁ F ₅ N ₂ O ₂ S之LCMS計算值：460.46；實測值：461.2 [M+H] ⁺ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-87		產率：77.2 mg，15.3%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.04 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.15 (q, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 2.74 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.37 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.67 (td, <i>J</i> = 13.0, 4.1 Hz, 2H), 1.00 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H)。HPLC純度：100%；C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ 之LCMS計算值：517.58；實測值：518.2 [M+H] ⁺ 。

實例23- 1'-甲基-1-苯基甲烷磺醯基-1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉] (I-88) 之合成



步驟1. 1'-甲基-1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]之合成

【0277】 將氫化鋁(0.75 g, 19.7 mmol)懸浮於無水THF (20 mL)中。將1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]-1'-甲酸苄酯(1.3 g, 4.21 mmol)於無水THF (5 mL)中之溶液逐滴添加至該懸浮液中，且將反應混合物於室溫下攪拌隔夜。將反應用20%氫氧化鈉水溶液(25 mL)淬滅。將固體藉由過濾去除且用乙酸乙酯(20 mL×2)洗滌。將合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發。將粗製產物藉由HPLC (去離子水/HPLC級甲醇、氨)純化，得到1'-甲基-1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉] (0.34 g，1.8 mmol，95%純度，40.7%產率)。

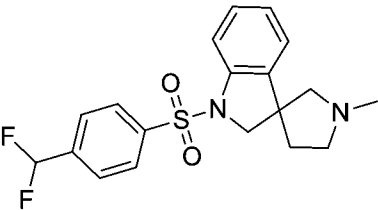
步驟2. 1'-甲基-1-苯基甲烷磺醯基-1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]之合成

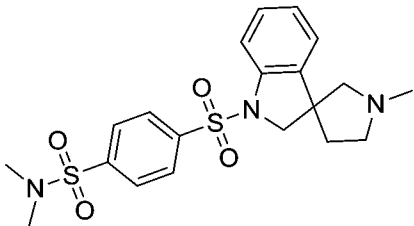
【0278】 將苯基甲烷磺醯氯(0.125 g, 0.655 mmol)添加至1'-甲基-1,2-

二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉] (0.12 g, 0.637 mmol)及吡啶(0.1 g, 1.27 mmol)於無水THF (3 mL)中之混合物中。將反應混合物回流4 h，冷卻至室溫且蒸發至乾燥。將粗製殘餘物藉由HPLC (去離子水/HPLC級乙腈、氨)純化，得到1'-甲基-1-苯基甲烷磺醯基-1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]**I-88**。產率：56.8 mg，24.78%；外觀：黃色油狀物；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.35 – 7.27 (m, 6H), 7.14 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.83 – 3.63 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 2.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08 – 1.87 (m, 2H)；HPLC純度：100%；C₁₉H₂₂N₂O₂S之LCMS計算值：342.46；實測值：343.2 [M+H]⁺。

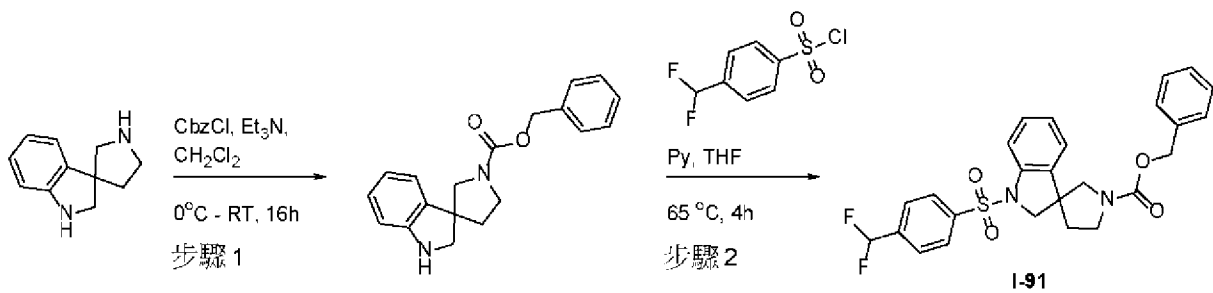
實例24

【0279】 使用類似於用於實例23之製備之標準化學操作及程序來製備以下化合物。

化合物編號	結構	分析資料
I-89		產率：141 mg，55.1%；外觀：粉色油狀物； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.14 – 6.91 (m, 2H), 3.90 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.65 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 2.45 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.24 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 2.18 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 3H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.79 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H)；HPLC純度：100%；C ₁₉ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₂ S之LCMS計算值：378.44；實測值：379.4 [M+H] ⁺ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-90		產率：37.2 mg，12.5%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 7H), 2.42 (dt, <i>J</i> = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 5H), 1.78 (ddd, <i>J</i> = 14.1, 8.8, 5.6 Hz, 1H), 1.66 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 8.2, 5.9 Hz, 1H)；HPLC純度：100%；C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₄ S ₂ LCMS計算值：435.56；實測值：436.2 [M+H] ⁺ 。

實例25- 1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]-1'-甲酸苄酯(I-91)之合成



步驟1. 1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]-1'-甲酸苄酯之合成

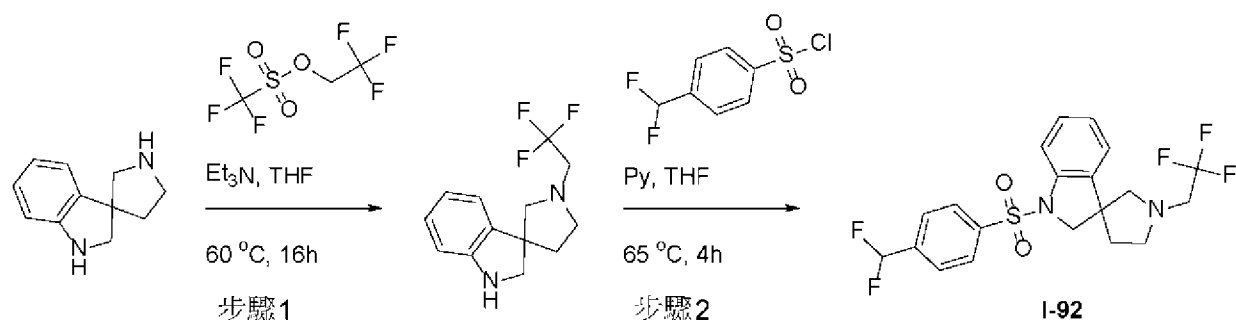
【0280】 將1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]二鹽酸鹽(1.5 g, 6.06 mmol)及三乙胺(2.14 g, 21.2 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)中，將混合物攪拌30 min，冷卻至0°C且向其中逐滴添加氯甲酸苄酯(1.03 g, 6.06 mmol)。將混合物升溫至室溫且攪拌隔夜，接著用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發，得到1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]-1'-甲酸苄酯(1.8 g，5.83 mmol，85%純度，82.2%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2. 1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]-1'-甲酸苄酯之合成

【0281】 將4-(二氟甲基)苯-1-磺醯氯(0.22 g, 0.972 mmol)添加至

1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]-1'-甲酸苄酯(0.3 g, 0.972 mmol)及吡啶(0.230 g, 2.91 mmol)於無水THF (10 mL)中之混合物中。將反應混合物回流4 h，冷卻至室溫且蒸發至乾燥。將粗製殘餘物藉由HPLC (去離子水/HPLC級乙腈)純化，得到1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]-1'-甲酸苄酯**I-91**。產率：88.5 mg，17.3%；外觀：粉色油狀物；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.28 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.15 – 6.98 (m, 2H), 5.08 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 1.93 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.77 (s, 1H)；HPLC純度：100%；C₂₀H₂₅N₃O₄S₂之LCMS計算值：498.54；實測值：499.2[M+H]⁺。

實例26- 1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉] (**I-92**)之合成



步驟1. 1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]之合成

【0282】 將三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(1.87 g, 8.09 mmol)逐滴添加至1,2-二氫螺[吲哚-3,3'-吡咯啉]二鹽酸鹽(2 g, 8.09 mmol)及三乙胺(3.26 g, 32.3 mmol)於THF (30 mL)中之混合物中。將混合物於60°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫且於減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中，將溶液用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減

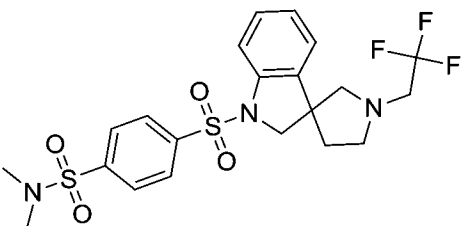
壓下濃縮，得到1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-吡咯啶] (1.65 g, 6.43 mmol, 87%純度, 69%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2. 1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺-[吡啶-3,3'-吡咯啶]之合成

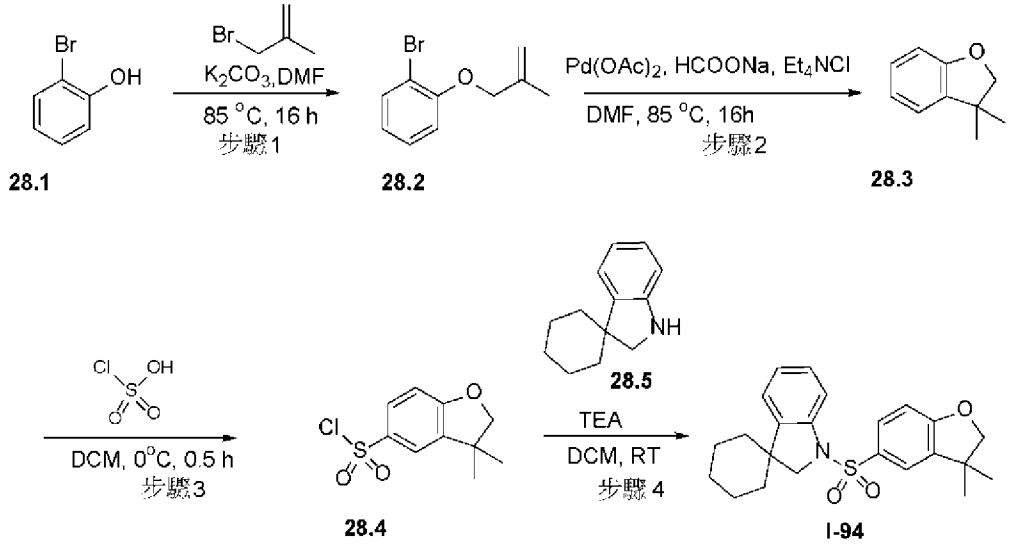
【0283】 將4-(二氟甲基)苯-1-磺醯氯(0.2 g, 0.882 mmol)添加至1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-吡咯啶] (0.22 g, 0.858 mmol)及吡啶(0.203 g, 2.57 mmol)於無水THF (3 mL)中之混合物中。將反應混合物回流4 h，冷卻至室溫且蒸發至乾燥。將粗製殘餘物藉由HPLC (去離子水/HPLC級乙腈)純化，得到1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-吡咯啶]**I-92**。產率：172 mg, 42.5%；外觀：粉色固體；¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 6.95 (m, 4H), 3.93 – 3.76 (m, 2H), 3.23 (qq, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 2H), 2.88 (td, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 2.78 (td, *J* = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 2.49 (s, 2H), 1.85 (ddd, *J* = 13.1, 8.8, 6.4 Hz, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 13.2, 8.2, 5.4 Hz, 1H)。HPLC純度：100%；C₂₀H₁₉F₅N₂O₂S之LCMS計算值：446.43；觀測值：447.2 [M+H]⁺。

實例27

【0284】 使用類似於用於實例26之製備之標準化學操作及程序來製備以下化合物。

化合物編號	結構	分析資料
I-93		產率：71.7 mg，15.7%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 3.23 (ddt, <i>J</i> = 14.8, 10.8, 4.5 Hz, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.78 (td, <i>J</i> = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 2.57 (s, 6H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 1.77 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 8.8, 6.4 Hz, 1H), 1.66 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 8.1, 5.3 Hz, 1H)；HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ 之LCMS計算值：503.56；實測值：504.2 [M+H] ⁺ 。

實例28-1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)磺醯基]-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-呋喃] (I-94)之合成



步驟-1：用於合成1-溴-2-((2-甲基烯丙基)氧基)苯28.2之程序：

【0285】 於室溫下向2-溴苯酚 28.1 (5.0 g, 28.90 mmol, 1.0 eq.)於乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加3-溴-2-甲基丙烯(4.27 g, 31.70 mmol, 1.1 eq.)及碳酸鉀(9.97 g, 72.20 mmol, 2.5 eq.)。將反應混合物加熱至85°C且攪拌16 h。藉由LCMS監測反應進展。將殘餘物過濾且於減壓下濃縮，得到粗製物。將粗製產物藉由矽膠上之管柱層析(0-10%於PE中之EA)純化，得到呈無色油狀物之1-溴-2-((2-甲基烯丙基)氧基)苯28.2 (6.6

g, 100%)。LCMS：227.1 $[M+H]^+$ 。

步驟-2：用於合成3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃28.3之程序

【0286】於室溫下在 N_2 下向1-溴-2-((2-甲基烯丙基)氧基)苯28.2 (3.0 g, 13.20 mmol, 1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中之攪拌溶液中添加甲酸鈉(1.07 g, 15.80 mmol, 1.2 eq.)、乙酸鈉(2.7 g, 33.0 mmol, 2.5 eq)、四乙基氯化銨(2.61 g, 15.80 mmol, 1.2 eq.)及乙酸鈾(296 mg, 1.32 mmol, 0.1 eq.)。將反應混合物加熱至85°C且在 N_2 下攪拌16 h。藉由LCMS監測反應進展。在完成反應後，向殘餘物中添加水且用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且於減壓下濃縮。將粗製產物藉由矽膠上之管柱層析(PE)純化，得到呈無色油狀物之3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃28.3 (1.34 g, 68.7%)。LCMS：149.1 $[M+H]^+$ 。

步驟-3：用於合成螺[環戊烷-1,3'-吡啶]28.4之程序：

【0287】於0°C下向3,3-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃28.3 (188 mg, 1.26 mmol, 1.0 eq.)於DCM (8 mL)中之混合物中逐滴添加氯磺酸 (220 mg, 1.89 mmol, 1.5 eq.)。將所得混合物於該溫度下攪拌20 min。當TLC顯示反應完成時，將所得混合物傾倒至冰-水(100 mL)中且用DCM (100 mL×3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且於真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析(0-10%於PE中之EA)純化，得到呈灰白色固體之3,3-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-磺醯氯 28.4 (69.3 mg, 281 μ mol)。LCMS：243.3 $[M-Cl+MeOH]^+$ 。

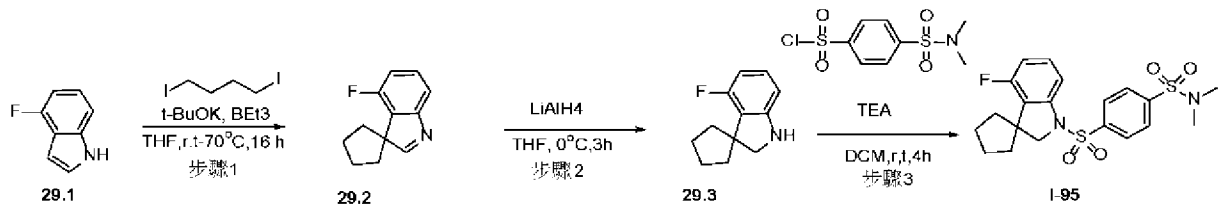
【0288】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H)。

步驟-4：用於合成1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)磺醯基]-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]之程序：

【0289】 於20°C下向1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (30 mg, 160 μ mol, 1.0 eq)、TEA (32.3 mg, 320 μ mol, 2.0 eq.)於DCM (5 mL)中之混合物中逐份添加3,3-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-磺醯氯(39.4 mg, 160 μ mol, 1.0 eq.)。將所得混合物於該溫度下攪拌16 h。接著將溶液傾倒至水中且用DCM (50 mL $\times$ 3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且於真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析(0-30%於PE中之EA)純化，得到1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)磺醯基]-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]I-94。

【0290】 產率：26.5 mg，41.1%；外觀：灰白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H) 3.75 (s, 2H), 1.59-1.70 (m, 3H) 1.35-1.40 (m, 2H), 1.17-1.32 (m, 11H)；HPLC 純度：99.06%；C₂₃H₂₇NO₃S之LCMS計算值：397.17；實測值：398.4 [M+H]⁺。

實例29- 4-({4'-氟-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-95)之合成



步驟-1：用於合成4'-氟螺[環戊烷-1,3'-吡啶] 29.2之程序：

【0291】 向4-氟-1H-吡啶29.1 (500 mg, 3.69 mmol, 1.0 eq.)於THF

(10 mL)中之溶液中添加t-BuOK (910 mg, 8.11 mmol, 2.2 eq.)，將反應混合物於室溫下在N₂下攪拌30 min。將BEt₃ (7.38 mL, 7.38 mmol, 2.0 eq.)添加至混合物中，將混合物繼續攪拌30 min，接著將1,4-二碘丁烷(1.25 g, 4.05 mmol, 1.1 eq.)添加至混合物中。將混合物於70°C下攪拌16 h。將混合物冷卻至r.t，用H₂O (20 mL)稀釋，用EA (30 mL × 3)萃取。將有機層合併，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物用急速管柱層析(於PE中之EA，0%至17%)純化，得到呈黃色固體之4'-氟螺[環戊烷-1,3'-吡啶] 29.2 (300 mg, 43.0%)。LCMS：190.2 [M+H]⁺。

步驟-2：用於合成4'-氟螺[環戊烷-1,3'-吡啶] 29.3之程序：

【0292】 於0°C下向4'-氟螺[環戊烷-1,3'-吡啶] 29.2 (300 mg, 1.59 mmol, 1.0 eq.)於THF (5 mL)中之溶液中緩慢添加LiAlH₄ (120.8 mg, 3.18 mmol, 2.0 eq.)。將反應混合物於0°C下攪拌3 h。將混合物用NH₄Cl (5 mL)淬滅，用EA (15 mL × 3)萃取。將有機層合併，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物用急速管柱層析(於PE中之EA，0%至20%)純化，得到呈黃色油狀物之4'-氟螺[環戊烷-1,3'-吡啶] 29.3 (100 mg, 33%)。LCMS：192.2 [M+H]⁺。

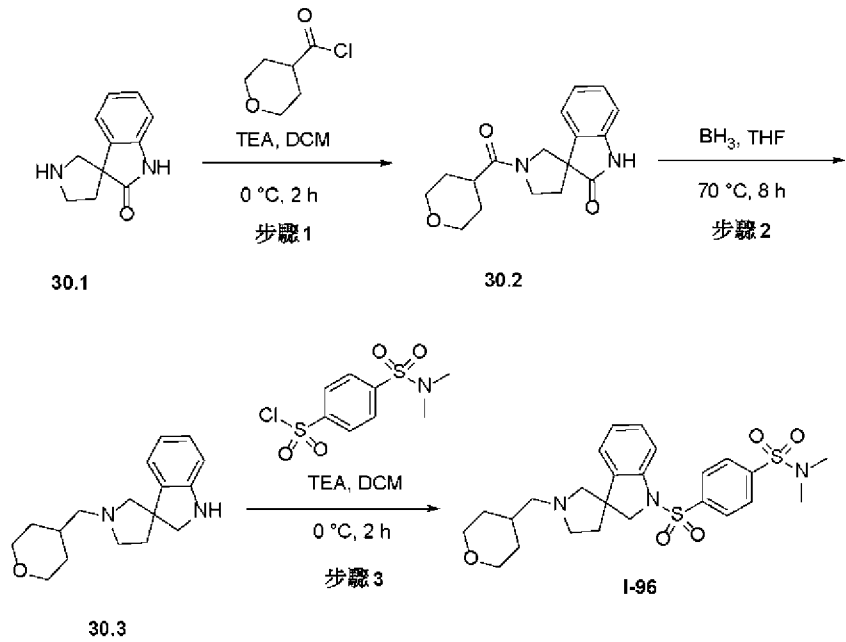
步驟-3：用於合成4-((4'-氟螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基)磺醯基)-N,N-二甲基苯磺醯胺之程序：

【0293】 向4'-氟-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶] (100 mg, 522 μmol, 1.0 eq.)於DCM (2 mL)中之溶液中添加4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(148 mg, 522 μmol, 1.0 eq.)及TEA (157 mg, 1.56 mmol, 3.0 eq.)。將反應混合物於室溫下攪拌4 h。接著將混合物用H₂O (10 mL)稀釋，用DCM (15 mL × 3)萃取。將有機層合併，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃

縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到4-({4'-氟-1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-95)

【0294】 產率：45.9 mg，20.0%；外觀：白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 - 7.95 (m, 2H), 7.88 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.60 (m, 2H), 1.45 - 1.40 (m, 2H)；HPLC純度：95.43%；C₂₀H₂₃FN₂O₄S₂之LCMS計算值：438.11；實測值：439.1[M+H]⁺。

實例30-N,N-二甲基-4-({1-[(氧雜環己烷-4-基)甲基]-1',2'-二氫螺[氮雜環丁烷-3,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺(I-96)之合成



步驟-1：用於合成1'-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)螺[吡啶啉-3,3'-吡咯啉]-2-酮30.2之程序：

【0295】 於0°C下在N₂下向50 mL圓底燒瓶中裝入螺[吡啶啉-3,3'-吡咯啉]-2-酮30.1 (100 mg, 531 μmol, 1 eq.)、噁烷-4-羰基氯(86.7 mg, 584 μmol, 1.1 eq.)、三乙胺(53.7 mg, 531 μmol, 1 eq.)及DCM (20 mL)。將

反應混合物攪拌2 h。LCMS指示SM已消耗，反應物澄清。將反應混合物傾倒至水(20 mL)中。用DCM (20 mL)將水層萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。產物無需進一步純化。獲得產物1'-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)螺[吲哚啉-3,3'-吡咯啉]-2-酮30.2 (230 mg, 719 μmol)。LCMS：301.1 [M+H]⁺。

步驟-2：用於合成1'-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,3'-吡咯啉] 30.3之程序：

【0296】 在N₂下向50 mL圓底燒瓶中裝入1'-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)螺[吲哚啉-3,3'-吡咯啉]-2-酮30.2 200 mg, 665 μmol, 1 eq.)及1 M三氟(氧雜環戊烷-1-鎗-1-基)硼酸鹽(20 mL, 20.0 mmol, 30 eq.)。將反應混合物於70°C下攪拌8 h。LCMS指示SM已消耗。將反應用MeOH (1 mL)淬滅。將反應混合物傾倒至水(20 mL)中。用固體NaHCO₃將pH調整至8-9。用EA (20 mL)將水層萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。於真空下去除溶劑。將殘餘物藉由急速管柱層析(於DCM中之MeOH，2%至10%)純化，得到呈淡黃色固體之1'-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,3'-吡咯啉] 30.3 (95.0 mg, 348 μmol)產物。LCMS：273.0 [M+H]⁺。

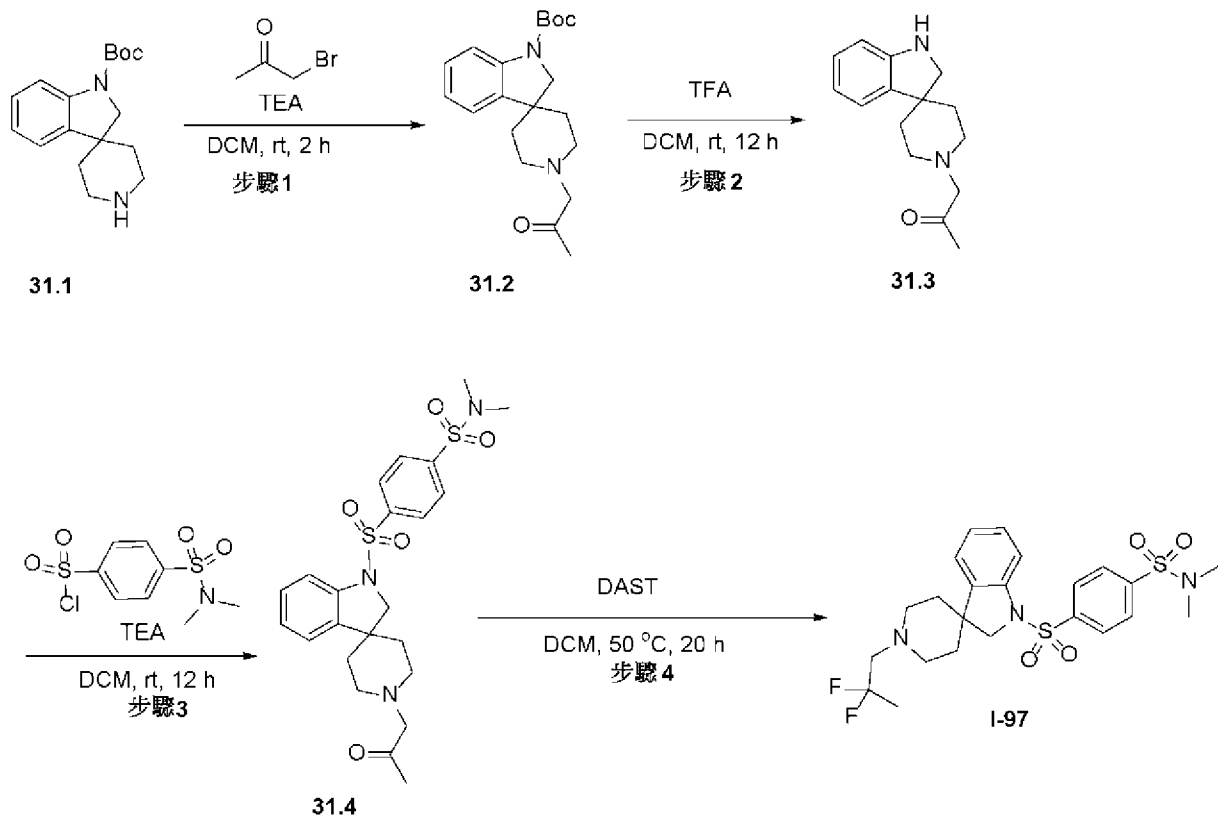
步驟-3：用於合成N,N-二甲基-4-((1'-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,3'-吡咯啉]-1-基)磺醯基)苯磺醯胺之程序：

【0297】 於室溫下向50 mL圓底燒瓶中裝入1'-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,3'-吡咯啉] 30.3 (80 mg, 293 μmol, 1 eq.)、4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(83.1 mg, 293 μmol, 1 eq.)、三乙胺(59.2 mg, 586 μmol, 2 eq.)及DCM (10 mL)。將反應混合物攪拌2 h，此時LCMS揭示起

始材料完全消耗。將反應混合物傾倒至H₂O (20 mL)中。用DCM (25 mL)將水層萃取3次。將有機層合併且用鹽水洗滌，並且經Na₂SO₄乾燥。將粗製產物藉由製備型HPLC純化，得到N,N-二甲基-4-({1'-[(氧雜環己烷-4-基)甲基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,3'-吡咯]-1-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺I-96。

【0298】 產率：31.4 mg，20.5%；**外觀：**白色固體；**¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.04-3.89 (m, 3H), 3.72 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.38 (q, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.57 (s, 1H), 2.36 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.94 (s, 4H), 1.67 (m, 2H)；**HPLC 純度：**100.00%；**C₂₅H₃₃N₃O₅S₂LCMS計算值：**519.19；**實測值：**520.2 [M+H]⁺。

實例31-4-{{1'-[(2,2-二氟丙基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1-基]磺醯基}-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-97)之合成



步驟-1：用於合成1'-(2-側氧基丙基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯31.2之程序：

【0299】 於25°C下向1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯31.1 (HCl鹽，650 mg，1.85 mmol，1.0 eq.)、TEA (935 mg, 9.25 mmol, 5.0 eq.)於DCM (10 mL)中之混合物中逐滴添加1-溴丙-2-酮(260 mg, 1.90 mmol, 1.0 eq.)。將所得混合物於70°C下攪拌1.5 h，接著傾倒至水(30 mL)中。用EA (50 mL×3)萃取混合物。將合併之有機相經Na₂SO₄乾燥且於真空中濃縮，得到呈黃色黏性油狀物之粗製產物1'-(2-側氧基丙基)-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯31.2 (598 mg, 1.73 mmol, 91.4%)。LCMS：345.4 [M+H]⁺。

步驟-2：用於合成1-(螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)丙-2-酮31.3之程序：

【0300】 於室溫下將1'-(2-側氧基丙基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯31.2 (598 mg, 1.73 mmol, 1.0 eq.)、2,2,2-三氟乙醛(55.2 mg, 564 μmol, 0.32 eq.)於DCM (10 mL)中之混合物2 h。將反應溶液濃縮，得到呈褐色油狀物之粗製產物1-(螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)丙-2-酮31.3 (1.2 g，TFA鹽，純度：49.3%)。LCMS：246.2 [M+H]⁺。

步驟-3：用於合成N,N-二甲基-4-((1'-(2-側氧基丙基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1-基)磺醯基)苯磺醯胺31.4之程序：

【0301】 將1-{1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-基}丙-2-酮31.3 (406 mg，TFA鹽，純度：49.3%，818 μmol，1.0 eq.)、4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(232 mg, 818 μmol, 1.0 eq.)及TEA (247 mg, 2.45 mmol, 3.0 eq.)於DCM (10 mL)中之混合物於25°C下攪拌2 h。LCMS指示反應完

成。接著，將反應物用飽和碳酸氫鈉淬滅，用DCM (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮至乾燥。將所得殘餘物藉由矽膠上之管柱層析(PE/EA= 2/1)純化，得到呈白色固體之*N,N*-二甲基-4-((1'-(2-側氧基丙基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1-基)磺醯基)苯磺醯胺 31.4 (110 mg，純度：90%，223 μmol)。LCMS：492.3 [M+H]⁺。

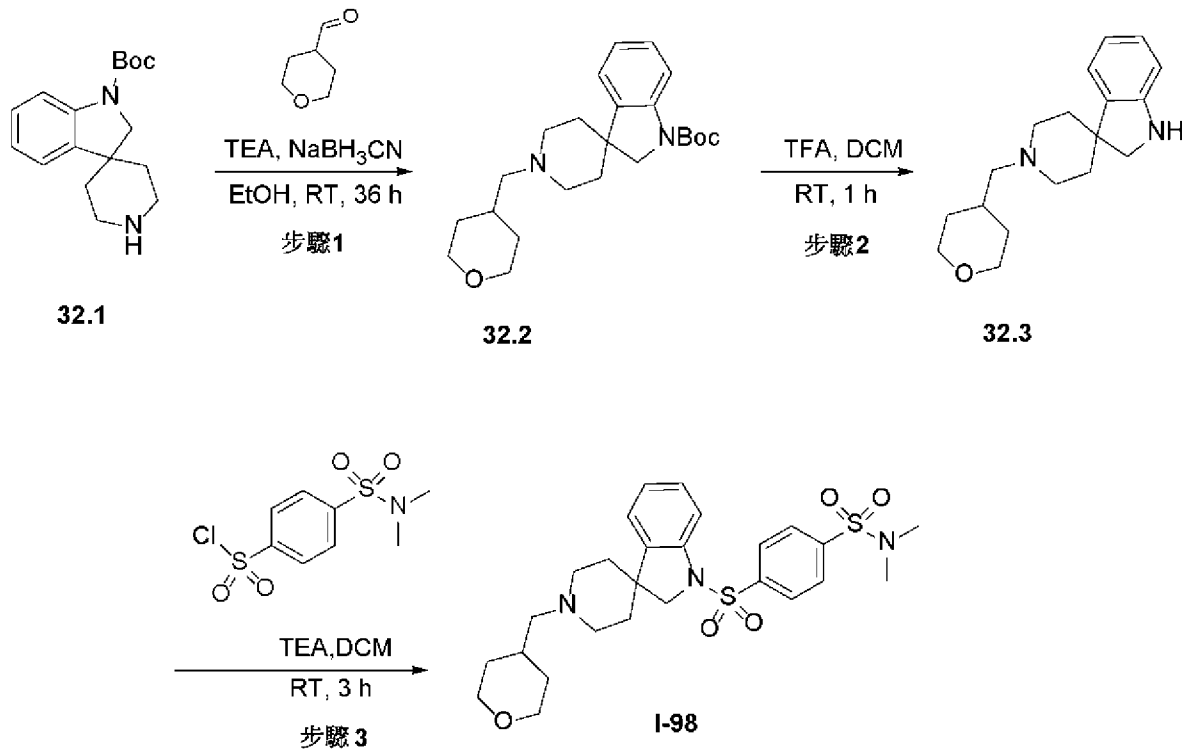
步驟-4：用於合成4-((1'-(2,2-二氟丙基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1-基)磺醯基)-*N,N*-二甲基苯磺醯胺之程序：

【0302】 於50°C下向*N,N*-二甲基-4-{{1'-(2-側氧基丙基)-1,2-二氫螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1-基}磺醯基}苯-1-磺醯胺 31.4 (110 mg, 223 μmol) 於DCM (5 mL)中之混合物添加DAST (178 mg, 1.11 mmol, 5.0 eq.)，保持20 h。接著，向反應物中添加水(20 mL)，用DCM (3×30 mL)萃取，將合併之有機層用飽和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮至乾燥。將所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到產物4-{{1'-(2,2-二氟丙基)-1,2-二氫螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1-基}磺醯基}-*N,N*-二甲基苯-1磺醯胺 I-97。

【0303】 產率：20.4 mg，17.8%；外觀：白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 20.5 Hz, 8H), 2.32-2.16 (m, 2H), 1.83 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.66 (d, *J* = 18.7 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C₂₃H₂₉F₂N₃O₄S₂LCMS計算值：513.16；實測值：514.1 [M+H]⁺。

實例32-*N,N*-二甲基-4-({1'-[(氧雜環己烷-4-基)甲基]-1,2-二氫螺[吲哚-

3,4'-六氫吡啶]-1-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺(I-98)之合成



步驟-1：用於合成1'-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯32.2之程序：

【0304】向1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯32.1 (200 mg, 693 μ mol, 1 eq.)及噁烷-4-甲醛(157 mg, 1.38 mmol, 2 eq.)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(70.1 mg, 693 μ mol, 1 eq.)。此後，將混合物於RT下攪拌6小時，添加氰基硼(3⁺)氫化鈉(217 mg, 3.46 mmol, 5 eq.)且將所得混合物攪拌12 h。將混合物傾倒至水(20 mL)中。用EA (20 mL)將水層萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。於真空中去除溶劑。不進一步純化，獲得產物1'-[(氧雜環己烷-4-基)甲基]-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯(338 mg, 875 μ mol) 32.2。LCMS：387.3 [M+H]⁺。

步驟-2：用於合成1'-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶] 32.3之程序：

【0305】 向50 mL圓底燒瓶中裝入1'-[(氧雜環己烷-4-基)甲基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1-甲酸第三丁酯32.2 (268 mg, 693 μ mol, 1 eq.)、三氟乙酸(790 mg, 6.93 mmol, 10 eq.)及二氯甲烷(15 mL)。將反應混合物於室溫下攪拌1 h。LCMS指示SM已完全消耗。將反應混合物濃縮至乾燥。用水性NaHCO₃將混合物之pH調整至8-9。用DCM (20 mL)將水層萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。無需進一步純化。獲得產物1'-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶] 32.3 (149 mg, 520 μ mol)。LCMS : 287.2 [M+H]⁺。

步驟-3：用於合成N,N-二甲基-4-((1'-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1-基)磺醯基)苯磺醯胺之程序：

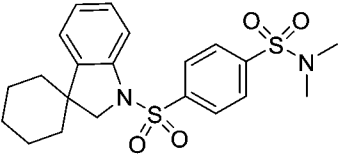
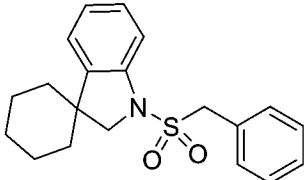
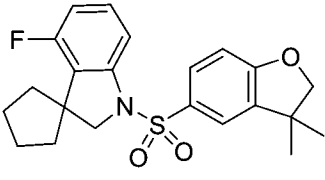
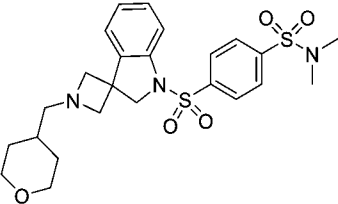
【0306】 於RT下向50 mL圓底燒瓶中裝入1'-[(氧雜環己烷-4-基)甲基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶] (181.9 mg, 631 μ mol)、4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯32.3 (196 mg, 694 μ mol, 1 eq.)、三乙胺(127 mg, 1.26 mmol, 1.8 eq.)及二氯甲烷(15 mL)。將反應混合物攪拌3 h。LCMS指示SM已消耗，反應物澄清。將反應混合物傾倒至水(20 mL)中。用DCM (20 mL)將水層萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。將粗製產物藉由製備型HPLC純化，得到N,N-二甲基-4-({1'-[(氧雜環己烷-4-基)甲基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺**I-98**。

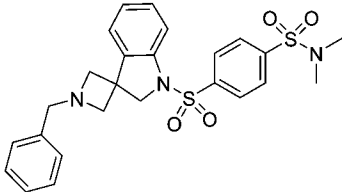
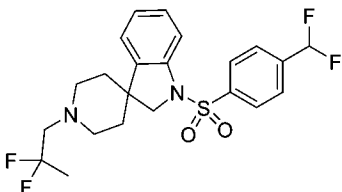
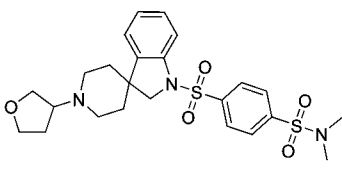
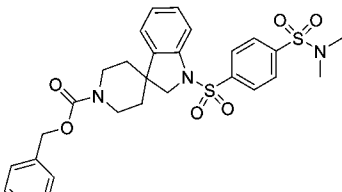
【0307】 產率：39.3 mg，11.6%；外觀：白色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.07 (td, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 0.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H),

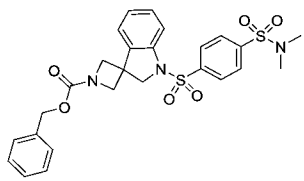
3.31-3.10 (m, 2H), 2.65 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.91 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.22-1.05 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H) ; **HPLC**純度 : 99.28% ; **C₂₆H₃₅N₃O₅S₂**LCMS計算值 : 533.20 ; 實測值 : 534.3 [M+H]⁺ 。

實例33

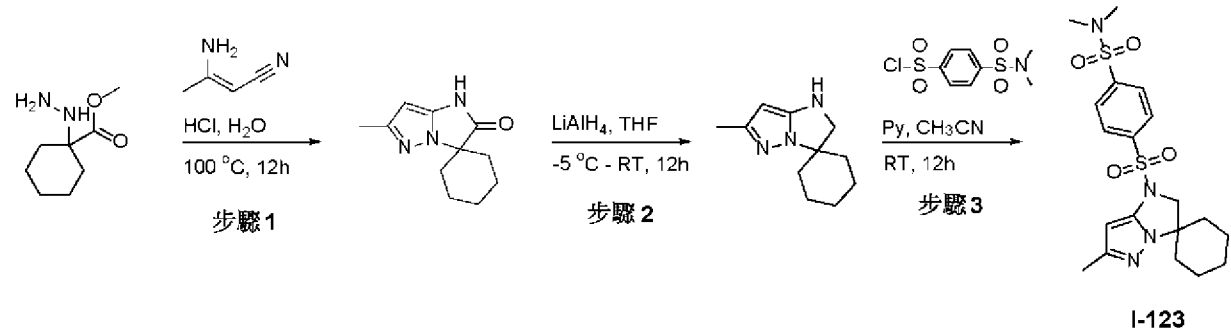
【0308】 使用類似於用於實例32之製備之標準化學操作及程序來製備以下化合物。

化合物編號	結構	分析資料
I-99		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.70 (s, 6H), 1.62 (m, 3H), 1.48-1.37 (m, 3H), 1.19-1.28 (m, 5H) ; HPLC 純度 : 99.00% ; C₂₁H₂₆N₂O₄S₂ 之LCMS計算值 : 434.13 ; 實測值 : 435.3 [M+H] ⁺ 。
I-121		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.30-7.35 (m, 5H), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.80-1.38 (m, 7H), 1.15-1.30 (m, 3H) ; HPLC 純度 : 99.39% ; C₂₀H₂₃NO₂S 之LCMS計算值 : 341.14 ; 實測值 : 342.2 [M+H] ⁺ 。
I-100		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.58 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 2H), 1.28 (s, 6H) ; HPLC 純度 : 100% ; C₂₂H₂₄FN₂O₃S 之LCMS計算值 : 401.15 ; 實測值 : 402.4 [M+H] ⁺ 。
I-101		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96-7.88 (m, 4H), 7.53 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.5$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (dd, $J = 11.3$ Hz, 2.8

化合物 編號	結構	分析資料
		Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.52 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.47-1.26 (m, 1H), 1.15-1.04 (m, 2H) ; HPLC純度 : 99.17% ; C24H31N3O5S2 之LCMS計算值 : 505.17 ; 實測值 : 506.1 [M+H] ⁺ 。
I-102		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.96-7.86 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 7H), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.29 (s, 4H), 2.64 (s, 6H) ; HPLC純度 : 99.45% ; C25H27N3O4S2 之LCMS計算值 : 497.14 ; 實測值 : 498.1 [M+H] ⁺ 。
I-122		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 15.8, 8.4$ Hz, 2H), 6.65 (t, $J = 55.9$ Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.67 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H) ; HPLC純度 : 99.56% ; C22H24F4N2O2S 之LCMS計算值 : 456.15 ; 實測值 : 457.1 [M+H] ⁺ 。
I-103		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34-7.15 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.64 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 8.4$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.59 (s, 6H), 2.55 (s, 1H), 2.11-1.86 (m, 3H), 1.76-1.63 (m, 3H), 1.03 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H) ; HPLC純度 : 96.24% ; C24H31N3O5S2 之LCMS計算值 : 505.17 ; 實測值 : 506.1 [M+H] ⁺ 。
I-104		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.00-7.97 (m, 2H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 2H) ; HPLC純度 : 100% ; C28H31N3O6S2 之LCMS計算值 : 569.17 ; 實測值 : 570.1 [M+H] ⁺ 。

化合物 編號	結構	分析資料
I-105		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03-7.75 (m, 4H), 7.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.43-7.29 (m, 6H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.55 (s, 6H); HPLC純度：100.00%；C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₆ S ₂ 之LCMS計算值：541.13；實測值：542.0 [M+H] ⁺ 。

實例34- N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺(I-123)之合成



步驟1. 6'-甲基螺[環己烷-1,3'-咪唑并[1,2-b]吡啶]-2'(1'H)-酮之合成

【0309】 將(2Z)-3-胺基丁-2-烯腈(0.35 g, 4.25 mmol)添加至1-胼基環己烷-1-甲酸甲酯二鹽酸鹽(1.04 g, 4.25 mmol)於3M HCl/H₂O混合物(1/3, 12 mL)中之懸浮液中，且將所得混合物在回流下加熱12小時。接著將其冷卻至室溫且用2.5M氫氧化鈉水溶液中中和。用二氯甲烷(30 mL×3)萃取懸浮液。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且於真空中蒸發，得到呈白色固體之6'-甲基螺[環己烷-1,3'-咪唑并[1,2-b]吡啶]-2'(1'H)-酮(0.35 g, 1.70 mmol, 100%純度, 40%產率)。

步驟2. 6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]之合成

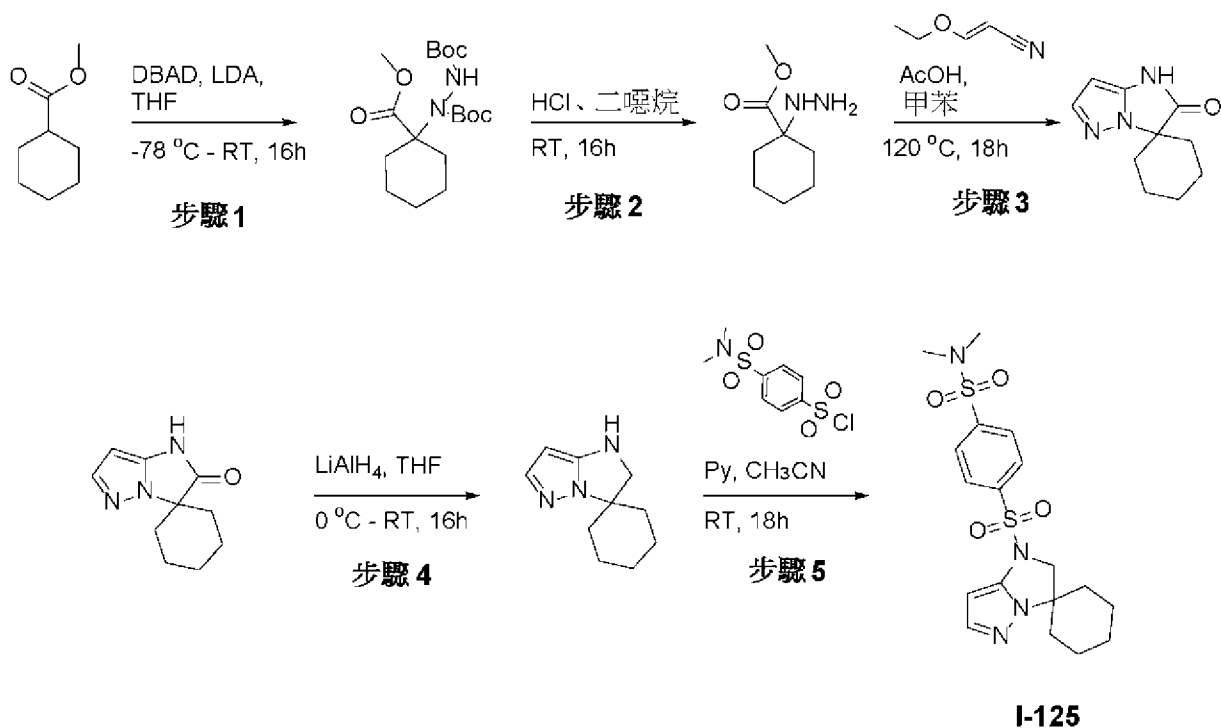
【0310】 於-5°C下將6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-2'-酮(0.35 g, 1.70 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液逐滴添加至氫化鋁鋁(0.079 g, 2.03 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之懸浮液中。在添加後，將溶液升溫至室溫且攪拌12小時。將溶液用水/四氫呋喃(1/1, 5 mL)

之混合物淬滅。將所得混合物過濾且將濾液於減壓下蒸發，得到6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑] (0.11 g, 0.575 mmol, 100%純度, 33.8%產率)。

步驟3. N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺之合成

【0311】 將4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.179 g, 0.630 mmol)添加至6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑] (0.11 g, 0.575 mmol)及吡啶(0.454 g, 5.75 mmol)於無水乙腈(25 mL)中之混合物中。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)苯-1-磺醯胺I-123。產率：33.1 mg, 12.4%；外觀：白色固體；¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 2H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 5.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 2.11 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.60 (dt, J = 13.8, 4.2 Hz, 2H), 1.51 (ddd, J = 15.2, 11.6, 3.8 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.30 – 1.21 (m, 2H), 1.16 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 13.0 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C₁₉H₂₆N₄O₄S₂之LCMS計算值：438.56；實測值：439.2[M+H]⁺。

實例35- 4-({1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-125)之合成



步驟1. 1-[[[(第三丁氧基)羰基]([[(第三丁氧基)羰基]胺基))胺基]-環己烷-1-甲酸甲酯之合成

【0312】 在氬氛圍下於-10℃下將於己烷(19.6 mL)中之2.5M正丁基鋰(3.14 g, 49.1 mmol)溶液逐滴添加至雙(丙-2-基)胺(5.32 g, 52.6 mmol)於無水四氫呋喃(500 mL)中之攪拌溶液中且將反應混合物於0℃下攪拌0.5 h。接著，於-78℃下添加環己烷甲酸甲酯(5 g, 35.1 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之溶液，且將反應混合物於-70℃下攪拌1.5 h。接著，於-78℃下添加(E)-N-[[[(第三丁氧基)羰基]亞胺基](第三丁氧基)甲醯胺 (12.1 g, 52.6 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之溶液，此後將反應混合物升溫且於室溫下攪拌隔夜。接著將其傾倒於水(500 mL)中且用乙酸乙酯(250 mL×3)萃取。將有機層用水(250 mL)、鹽水(250 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下濃縮。獲得呈米色油狀物之1-[[[(第三丁氧基)羰基]([[(第三丁氧基)羰基]胺基))胺基]環己烷-1-甲酸甲酯(10 g，26.8 mmol，80%純度，61.5%產率)且將其不進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2. 1-肼基環己烷-1-甲酸甲酯二鹽酸鹽之合成

【0313】 將1-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]胺基})胺基}環己烷-1-甲酸甲酯(10 g, 21.4 mmol)添加至於無水二噁烷(200 mL)中之攪拌HCl飽和溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。將所形成之固體過濾且用MTBE (50 mL×3)洗滌，得到呈白色固體之1-肼基環己烷-1-甲酸甲酯二鹽酸鹽(3 g, 12.2 mmol, 95%純度, 54.3%產率)。

步驟3. 1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-2'-酮之合成

【0314】 將1-肼基環己烷-1-甲酸甲酯二鹽酸鹽(1 g, 4.07 mmol)及(2E)-3-乙氧基丙-2-烯腈(0.473 g, 4.07 mmol)添加至乙酸(50 mL)中。將反應混合物於120°C下攪拌18 h，冷卻至室溫，於減壓下濃縮。將殘餘物傾倒於10%碳酸鉀水溶液(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。將有機層用水(300 mL)、鹽水(300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下濃縮。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到呈米色固體之1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-2'-酮(0.2455 g, 1.28 mmol, 95%純度, 29.9%產率)。

步驟4. 1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]之合成

【0315】 於0°C下將1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-2'-酮(0.2455 g, 1.28 mmol)添加至氫化鋰鋁(0.0651 g, 0.754 mmol)於無水THF (50 mL)中之漿液中且將反應混合物升溫且於室溫下攪拌16 h。接著，將其傾倒於10%氫氧化鈉水溶液(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。將有機層用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下濃縮，得到呈米色油狀物之1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑](0.18 g, 0.944 mmol, 100%純度, 79.6%產率)。

率)。

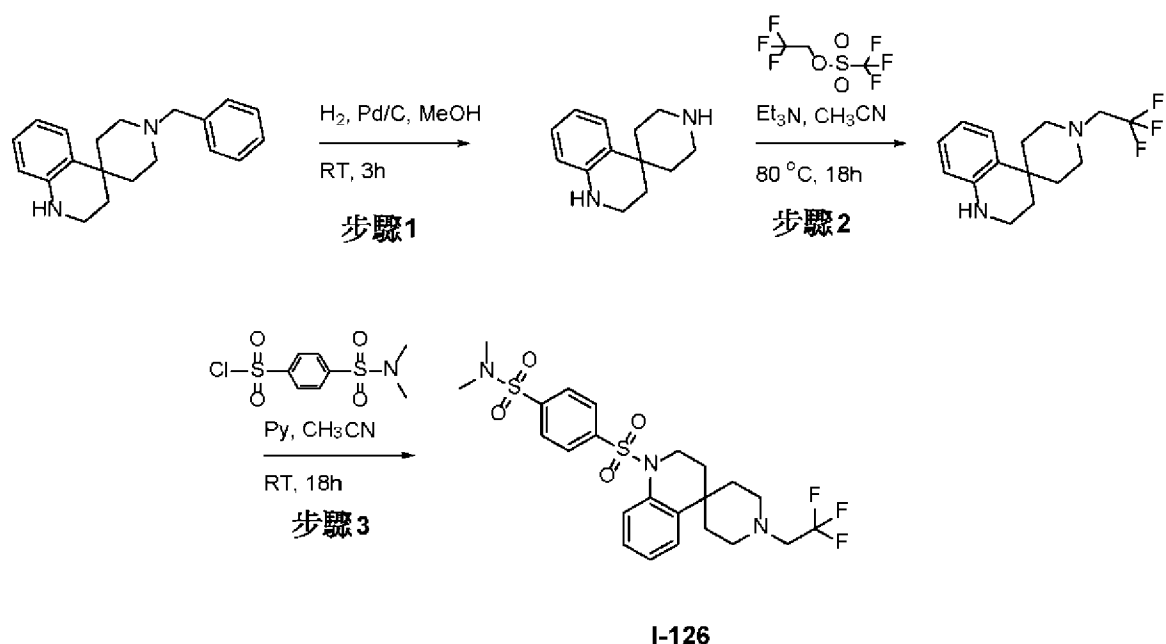
步驟5. 4-({1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺之合成

【0316】 將吡啶(0.149 g, 1.88 mmol)及4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.149 g, 0.525 mmol)添加至1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑] (0.078 g, 0.440 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。於減壓下去除溶劑且使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到呈白色固體之4-({1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(0.0401 g, 0.0944 mmol, 95%純度, 20.4%產率)。針對該化合物提供之分析資料臨時地支持所提出關於4-({1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺I-125之結構。產率：40.1 mg, 20.4%；外觀：白色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 2H), 8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.60 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 1.54 (tt, J = 24.6, 9.5 Hz, 5H), 1.40 – 1.05 (m, 5H)；HPLC純度：96.75%；C₁₈H₂₄N₄O₄S₂之LCMS計算值：424.54；實測值：425.2[M+H]⁺。

【0317】 使用類似於用於前一實例之製備之標準化學操作及程序來製備以下實例：

化合物編號	結構	分析資料
I-124		產率：293.8 mg，23.3%；外觀：橙色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.60 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 1.71 (s, 2H), 1.55 (d, J = 14.4 Hz, 6H)；HPLC純度：97.3%；C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂ 之LCMS計算值：410.51；實測值：411.2[M+H] ⁺ 。

實例36- N,N-二甲基-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[六氫吡啶-4,4'-喹啉]-1'-基)磺醯基)苯磺醯胺(I-126)之合成



步驟1. 2',3'-二氫-1'H-螺[六氫吡啶-4,4'-喹啉]之合成

【0318】 將10% Pd/C (0.2 g)添加至1-苄基-2',3'-二氫-1'H-螺[六氫吡啶-4,4'-喹啉] (0.8 g, 2.73 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中且將反應混合物於環境壓力及室溫下氫化直至反應完成(3 h)。此後，將混合物過濾，將所形成之沈澱用甲醇(50 mL)洗滌。將合併之濾液於減壓下濃縮，得到呈無色油狀物之2',3'-二氫-1'H-螺[六氫吡啶-4,4'-喹啉](0.453 g，2.3 mmol，91%純度，74.6%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2. 1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[六氫吡啶-4,4'-喹啉]之合成

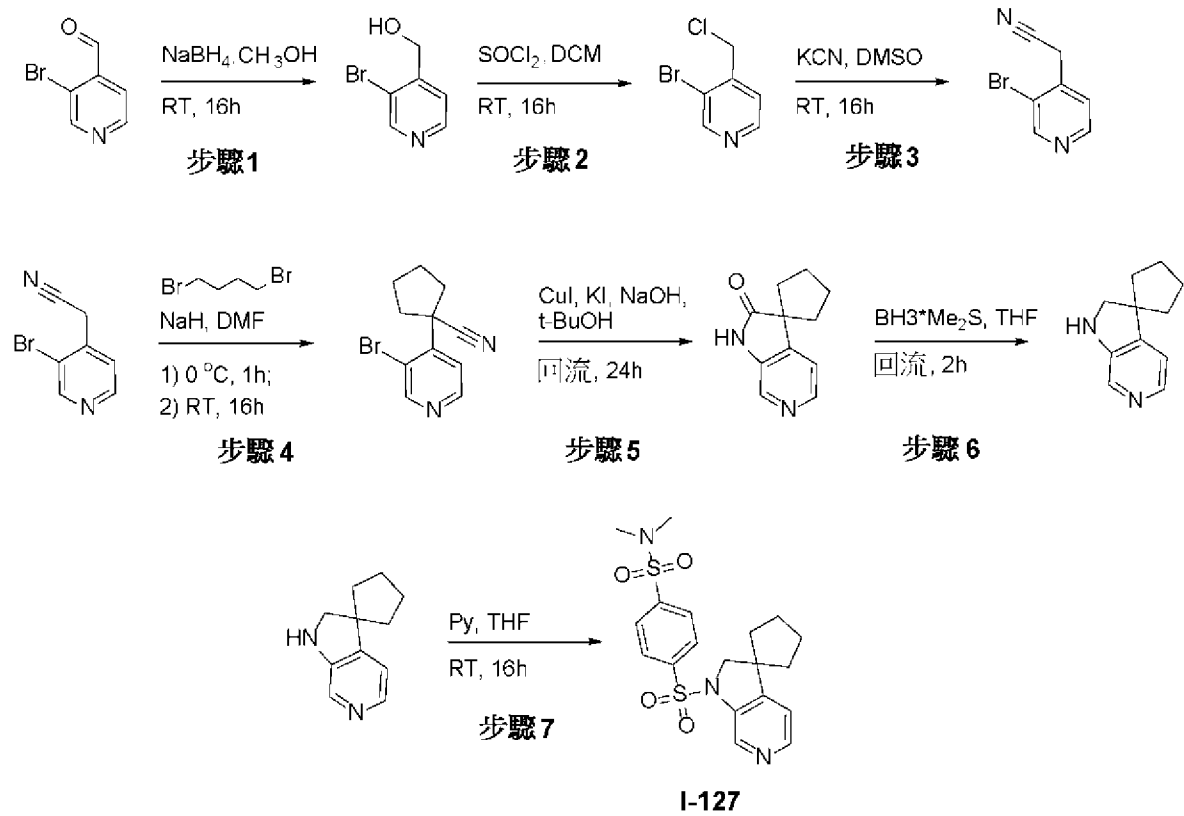
【0319】 將三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.568 g, 2.45 mmol)添加至2',3'-二氫-1'H-螺[六氫吡啶-4,4'-喹啉] (0.453 g, 2.23 mmol)及三乙胺(0.337 g, 3.34 mmol)於乙腈(15 mL)中之溶液中。將混合物於80°C下攪拌18 h，冷卻至室溫，且過濾。將濾液於減壓下蒸發，得到1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[六氫吡啶-4,4'-喹啉] (0.58 g, 2.03 mmol, 91%純度, 83.1%產率)。針對該化合物提供之分析資料臨時地支持所提出關於1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[六氫吡啶-4,4'-喹啉]之結構。

步驟3. N,N-二甲基-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[六氫吡啶-4,4'-喹啉]-1'-基)磺醯基)苯磺醯胺之合成

【0320】 將吡啶(192 mg, 2.43 mmol)及4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(632 mg, 2.23 mmol)添加至1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[六氫吡啶-4,4'-喹啉] (0.58 g, 2.03 mmol)於乙腈(25 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌18 h直至完成(TLC控制)且於減壓下去除溶劑。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到N,N-二甲基-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[六氫吡啶-4,4'-喹啉]-1'-基)磺醯基)苯磺醯胺I-126。產率：46.8 mg, 4.37%；外觀：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69 – 7.56 (m, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 1H), 7.25 (hept, J = 5.5 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 7.6, 3.9 Hz, 2H), 3.14 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 15.5 Hz, 8H), 2.38 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.81 (td, J = 13.1, 4.4 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 13.2 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C₂₃H₂₈F₃N₃O₄S₂之LCMS計算值：431.61；實測值：432.0[M+H]⁺。

實例37- 4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1'-基}磺醯基)-

N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-127)之合成



步驟1. (3-溴吡啶-4-基)甲醇之合成

【0321】 將硼氫化鈉(2.53 g, 67 mmol)逐份添加至3-溴吡啶-4-甲醛(25 g, 134 mmol)於甲醇(200 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且於減壓下蒸發溶劑。使殘餘物在水/乙酸乙酯(200 mL/200 mL)之間分配。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發，得到(3-溴吡啶-4-基)甲醇(17 g, 90.4 mmol, 95%純度, 64.1%產率)。

步驟2. 3-溴-4-(氯甲基)吡啶之合成

【0322】 將亞硫醯氯(12.8 g, 108 mmol)逐滴添加至(3-溴吡啶-4-基)甲醇(17 g, 90.4 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中且將混合物於室溫下攪拌隔夜。在反應完成(NMR控制)後，將混合物用 NaHCO_3 飽和水溶液洗滌，於真空中濃縮，得到3-溴-4-(氯甲基)吡啶(12 g, 58.1 mmol, 64.5%產率)，其不進一步純化即用於下一步驟中。

步驟3. 2-(3-溴吡啶-4-基)乙腈之合成

【0323】 將氰化鉀(5.67 g, 87.1 mmol)添加至3-溴-4-(氯甲基)吡啶(12 g, 58.1 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液中，將混合物攪拌隔夜且用水(100 mL)稀釋。將產物用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發，得到粗製產物，將其藉由急速層析(氯仿/MTBE)純化，得到2-(3-溴吡啶-4-基)乙腈(8 g, 40.6 mmol, 95%純度，66.6%產率)。

步驟4. 1-(3-溴吡啶-4-基)環戊烷-1-甲腈之合成

【0324】 於0℃下將2-(3-溴吡啶-4-基)乙腈(8 g, 40.6 mmol)逐份添加至氫化鈉(1.62 g, 40.6 mmol, 60w%)於DMF (20 mL)中之懸浮液中。將混合物於該溫度下攪拌30 min且在相同溫度下逐份添加1,4-二溴丁烷(8.76 g, 40.6 mmol)。此後，將混合物升溫至室溫且攪拌隔夜直至完成。於減壓下蒸發溶劑，用水/乙酸乙酯混合物(30 mL/30 mL)處理殘餘物。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發。將粗製產物藉由急速層析(己烷/MTBE)純化，得到1-(3-溴吡啶-4-基)環戊烷甲腈(4 g, 15.9 mmol, 95%純度，37.6%產率)。

步驟5. 螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-2'(1'H)-酮之合成

【0325】 將碘化鉀(0.066 g, 0.398 mmol)、碘化亞銅(0.076 g, 0.398 mmol)及N-乙醯基甘胺酸(0.047 g, 0.398 mmol)添加至1-(3-溴吡啶-4-基)環戊烷甲腈(1 g, 3.98 mmol)及氫氧化鈉(0.475 g, 11.9 mmol)於第三丁醇(20 mL)中之溶液中。將混合物回流24 h，接著冷卻至室溫，藉助二氧化矽過濾，且將濾液蒸發至乾燥。用水/乙酸乙酯混合物(50 mL/50 mL)處理殘餘物。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發。將粗

製產物藉由急速層析(氯仿/MTBE)純化，得到螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-2'(1'H)-酮(0.4 g, 2.12 mmol, 95%純度, 50.7%產率)。

步驟6. 1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]之合成

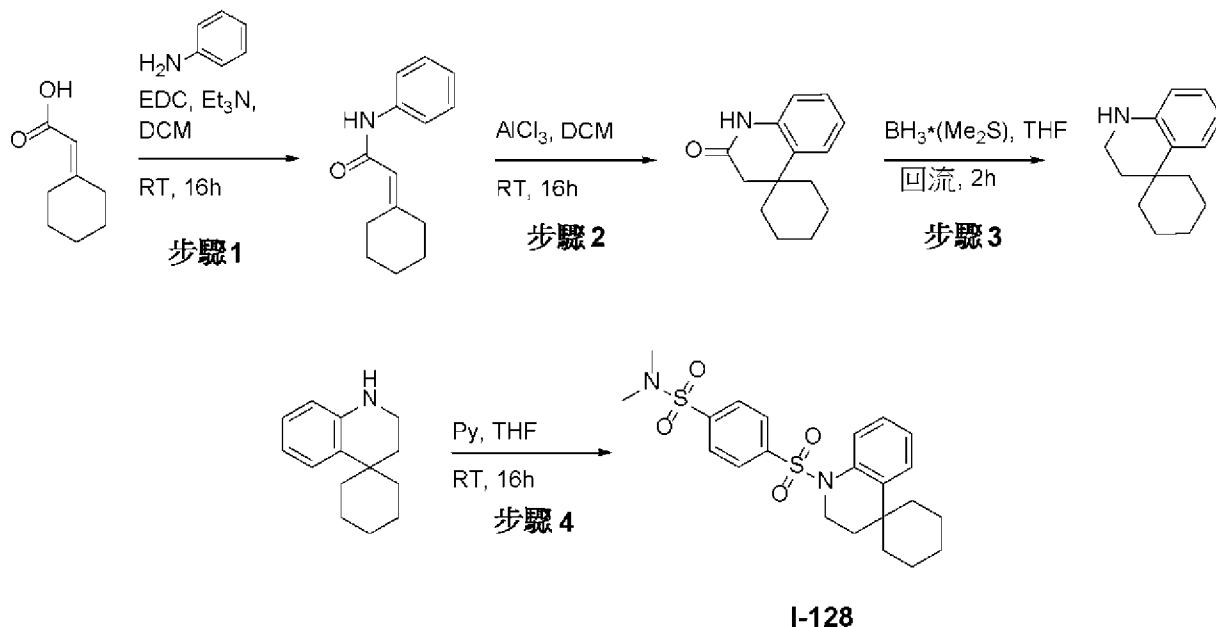
【0326】 將於THF中之10 M二甲硫醚硼烷錯合物溶液(0.636 mL, 0.483 g, 6.36 mmol)添加至螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-2'(1'H)-酮(0.4 g, 2.12 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中，將混合物回流2 h且冷卻至室溫。接著逐滴添加甲醇(10 mL)，將混合物回流2 h，冷卻至室溫且於減壓下蒸發。用水/乙酸乙酯混合物(20 mL/20 mL)處理殘餘物。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發，得到粗製1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶] (0.2 g, 1.14 mmol, 50%純度, 27.1%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟7. 4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺之合成

【0327】 將4-(N,N-二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.323 g, 1.14mmol)添加至1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶] (0.2 g, 1.14 mmol)及吡啶(0.135 g, 1.71 mmol)於無水THF (20 mL)中之混合物中。將反應混合物攪拌隔夜且蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到4-({1',2'-二氫螺[環戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺**I-127**。產率：21.5 mg, 4.24%；外觀：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 2H), 7.98 – 7.89 (m, 2H), 7.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.59 (s, 6H), 1.81 – 1.58 (m, 4H), 1.54 (q, J = 5.8, 5.0 Hz, 2H), 1.41 (dd, J = 11.4, 6.2 Hz, 2H)；HPLC純度：

100% ； $C_{19}H_{23}N_3O_4S_2$ 之 LCMS 計算值：421.53 ；實測值：422.2[M+H]⁺。

實例38- 4-({2',3'-二氫-1'H-螺[環己烷-1,4'-喹啉]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-128)之合成



步驟1. 2-亞環己基-N-苯基乙醯胺之合成

【0328】 於5°C下將三乙胺(5.41 g, 53.5 mmol)逐滴添加至2-亞環己基乙酸(3 g, 21.4 mmol)、苯胺(1.99 g, 21.4 mmol)、EDC鹽酸鹽(4.5 g, 23.5 mmol)、1H-1,2,3-苯并三唑-1-醇(3.17 g, 23.5 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之懸浮液中。將混合物攪拌隔夜，接著用水(100 mL)稀釋。將有機層分離，於減壓下濃縮。使殘餘物經受急速層析(己烷/乙酸乙酯)，得到2-亞環己基-N-苯基乙醯胺(2.1 g, 9.75 mmol, 95%純度, 43.2%產率)。

步驟2. 2',3'-二氫-1'H-螺[環己烷-1,4'-喹啉]-2'-酮之合成

【0329】 於室溫下將三氯氫化鋁(3.89 g, 29.2 mmol)添加至2-亞環己基-N-苯基乙醯胺(2.1 g, 9.75mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中，將混合物攪拌隔夜。接著向其中添加水(50 mL)，將有機層分離且於減壓下

濃縮。對殘餘物之急速層析(氯仿/MTBE)得到2',3'-二氫-1'H-螺[環己烷-1,4'-喹啉]-2'-酮(2.1 g, 9.75 mmol, 90%純度, 90.4%產率)。

步驟3. 2',3'-二氫-1'H-螺[環己烷-1,4'-喹啉]之合成

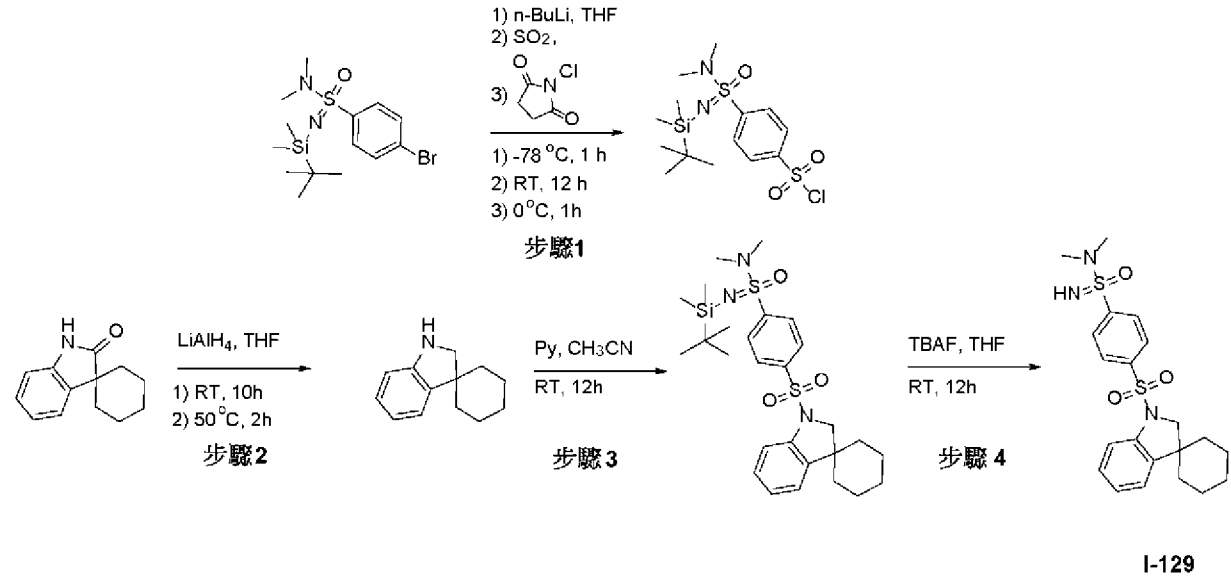
【0330】 將於THF中之10 M二甲硫醚硼烷錯合物溶液(5.1 mL, 3.86 g, 50.9 mmol)添加至2',3'-二氫-1'H-螺[環己烷-1,4'-喹啉]-2'-酮(1.1 g, 5.1 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中。將混合物回流2 h且冷卻至室溫。接著逐滴添加甲醇(20 mL), 將混合物回流2 h, 冷卻至室溫且於減壓下蒸發。用水/乙酸乙酯混合物(20 mL/20 mL)處理殘餘物。將有機層分離, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且於減壓下蒸發, 得到粗製2',3'-二氫-1'H-螺[環己烷-1,4'-喹啉] (0.8 g, 3.97 mmol, 90%純度, 70.5%產率), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟4. 4-({2',3'-二氫-1'H-螺[環己烷-1,4'-喹啉]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺之合成

【0331】 將4-(N,N-二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(1.12 g, 3.97 mmol)添加至2',3'-二氫-1'H-螺[環己烷-1,4'-喹啉] (0.8 g, 3.97 mmol)及吡啶(0.47 g, 5.95 mmol)於無水THF (20 mL)中之混合物中。將反應混合物攪拌隔夜且蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級甲醇), 得到4-({2',3'-二氫-1'H-螺[環己烷-1,4'-喹啉]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺**I-128**。產率: 110.8 mg, 5.89%; 外觀: 米黃色固體; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 2H), 3.76 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 1.5 Hz, 6H), 1.52 (dd, J = 19.5, 7.9 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.22 (q, J = 11.3, 8.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J =

13.0 Hz, 2H) ; **HPLC**純度 : 100% ; **C₂₂H₂₈N₂O₄S₂**之**LCMS**計算值 : 448.6 ; 實測值 : 449.0[M+H]⁺。

實例39- N,N-二甲基-4-(螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基磺醯基)苯磺醯亞胺基磺醯胺(I-129)之合成



步驟1. 4-[(第三丁基二甲基甲矽烷基)二甲基-S-胺基磺亞胺醯基]苯-1-磺醯氯之合成

【0332】 於-78℃下在氬氛圍下將於己烷(2.38 mL)中之2.5M正丁基鋰(0.382 g, 5.97 mmol)添加至4-溴-N'-(第三丁基二甲基甲矽烷基)-N,N-二甲基苯磺醯亞胺基醯胺(1.88 g, 4.98 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液中且將混合物於-78℃下攪拌1 h。此後，在相同溫度下將SO₂(0.954 g, 14.9 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液添加至所得混合物中。接著，去除冷卻浴，且將混合物升溫至室溫且攪拌12 h。於真空中蒸發溶液，將殘餘物溶解於二氯甲烷(20 mL)中且添加N-氯琥珀醯亞胺(0.797 g, 5.97 mmol)，將反應混合物溫度維持於0℃下。將混合物攪拌30分鐘，用乙酸乙酯(20 mL)及水(20 mL)稀釋。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且將濾液於真空中蒸發，得到呈深色樹脂之4-[(第三丁基二甲基甲矽烷基)

二甲基-S-胺基磺亞胺基]苯-1-磺醯氯(1.76 g, 4.43 mmol, 58.66%純度, 52.2%產率), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2. 螺[環己烷-1,3'-吡啶]之合成

【0333】 將氫化鋁鋁(0.751 g, 19.8 mmol)逐份添加至螺[環己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(2 g, 9.93 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌10 h。接著將其加熱至50°C保持2 h, 此後冷卻至室溫且用水(2 mL)及6N NaOH水溶液(2 mL)淬滅。用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且於減壓下蒸發, 得到呈白色固體之螺[環己烷-1,3'-吡啶] (1.8 g, 9.61 mmol, 100%純度, 97.2%產率)。

步驟3. N'-(第三丁基二甲基甲矽烷基)-N,N-二甲基-4-(螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基磺醯基)苯磺醯亞胺基醯胺(benzenesulfonimidamide)之合成

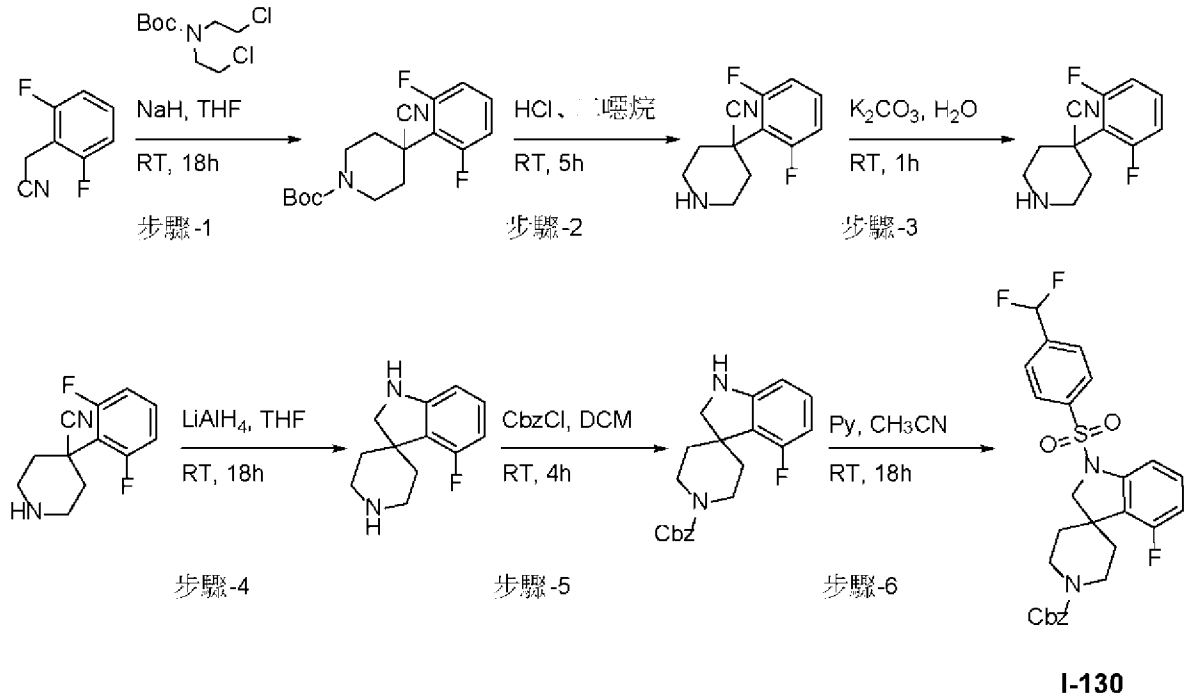
【0334】 將4-[(第三丁基二甲基甲矽烷基)二甲基-S-胺基磺亞胺基]苯-1-磺醯氯(1.69 g, 4.27 mmol)添加至1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶](0.8 g, 4.27 mmol)及吡啶(0.982 g, 12.4 mmol)於無水乙腈(20 mL)中之混合物中。將反應混合物攪拌12h且於真空中蒸發, 得到呈深色樹脂之N'-(第三丁基二甲基甲矽烷基)-N,N-二甲基-4-(螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基磺醯基)苯磺醯亞胺基醯胺(1.8 g, 藉由NMR確定大約20%純度, 0.657 mmol, 15.4%產率), 其不純化即用於下一步驟中。

步驟4. N,N-二甲基-4-(螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基磺醯基)苯磺醯亞胺基醯胺之合成

【0335】 在氬氛圍下將TBAF於THF中之1M溶液(0.857 g, 3.28 mmol, 3.28 mL)添加至N-(第三丁基二甲基甲矽烷基)-4-({1',2'-二氫螺[環

己烷-1,3'-吡啶]-1'-基}磺醯基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯亞胺基醯胺(1.8 g, 3.28 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌12 h且於真空中蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到N,N-二甲基-4-(螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基磺醯基)苯磺醯亞胺基醯胺I-129。產率：70.5 mg，4.71%；外觀：橙色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 1.35 (dddt, J = 70.4, 45.3, 24.2, 12.0 Hz, 8H), 0.96 (t, J = 12.4 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C₂₁H₂₆N₃O₃S₂之LCMS計算值：433.59；實測值：434.2[M+H]⁺。

實例40-1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-4-氟-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(I-130)之合成



步驟-1. 4-氰基-4-(2,6-二氟苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯之合成：

【0336】 於室溫下經30 min將2-(2,6-二氟苯基)乙腈(15 g, 97.9 mmol)添加至氫化鈉(60%w/w; 9.75 g, 244 mmol)於無水四氫呋喃(500 mL)中之漿液中。將反應混合物攪拌1 h，經15 min添加N,N-雙(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁酯(25.9 g, 107 mmol)，且將反應混合物於室溫下攪拌18 h。接著，將其傾倒至水(1000 mL)中且用乙酸乙酯(250 mL×3)萃取。將有機層用水(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮。使殘餘物經受矽膠層析純化(己烷/MTBE)，得到呈無色油狀物之4-氰基-4-(2,6-二氟苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(12 g, 37.2 mmol, 95%純度, 38%產率)。

步驟-2. 4-(2,6-二氟苯基)六氫吡啶-4-甲腈鹽酸鹽之合成：

【0337】 將4-氰基-4-(2,6-二氟苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(5.3 g, 14.6 mmol)添加至飽和氯化氫溶液於無水二噁烷(250 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。將固體過濾且用MTBE重複洗滌，接著風乾，得到呈白色固體之4-(2,6-二氟苯基)六氫吡啶-4-甲腈鹽酸鹽(3.8 g, 14.6 mmol, 100%純度, 89.6%產率)。

步驟-3. 4-(2,6-二氟苯基)六氫吡啶-4-甲腈之合成：

【0338】 於15°C下將碳酸鉀(2.1 g, 14.6 mmol)添加至4-(2,6-二氟苯基)六氫吡啶-4-甲腈鹽酸鹽(3.8 g, 14.6 mmol)於水(250 mL)中之攪拌溶液中。將混合物用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取。將有機層用水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮，得到呈白色固體之4-(2,6-二氟苯基)六氫吡啶-4-甲腈(2.8 g, 12.5 mmol, 95%純度, 82%產率)。

步驟-4. 4-氟螺[吡啶啉-3,4'-六氫吡啶]之合成：

【0339】 於0°C下將4-(2,6-二氟苯基)六氫吡啶-4-甲腈(1.8 g, 8.09 mmol)逐份添加至氫化鋁鋁(0.820 g, 24.2 mmol)於無水四氫呋喃(100 mL)中之漿液中，且將反應混合物升溫至50°C並且攪拌18小時。接著，將反應混合物冷卻至0°C，用水(40 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將有機層分離，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮，得到4-氟螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶] (0.8 g, 3.29 mmol, 85%純度, 40.9%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-5. 4-氟-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯之合成：

【0340】 於室溫下將三乙胺(0.809 mL, 5.80 mmol)及氯甲酸苄酯(0.725 g, 4.25 mmol)添加至4-氟螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶] (0.8 g, 3.87 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中。將混合物於室溫下攪拌5 h直至完成(TLC控制)。接著將反應混合物於減壓下蒸發，得到呈無色油狀物之4-氟-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(1.2 g, 3.27 mmol, 93%純度, 84.7%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

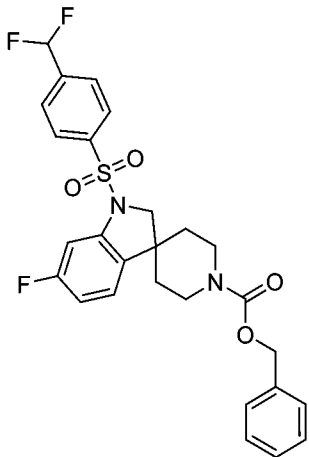
步驟-6. 1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-4-氟-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯之合成：

【0341】 將吡啶(0.417 g, 5.28 mmol)及4-(二氟甲基)苯-1-磺醯氯(0.417 g, 3.52 mmol)添加至4-氟-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(1.2 g, 3.52 mmol)於乙腈(100 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。於減壓下去除溶劑且使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-4-氟-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(I-130)。產率：210 mg, 10.6%；外觀：米黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H),

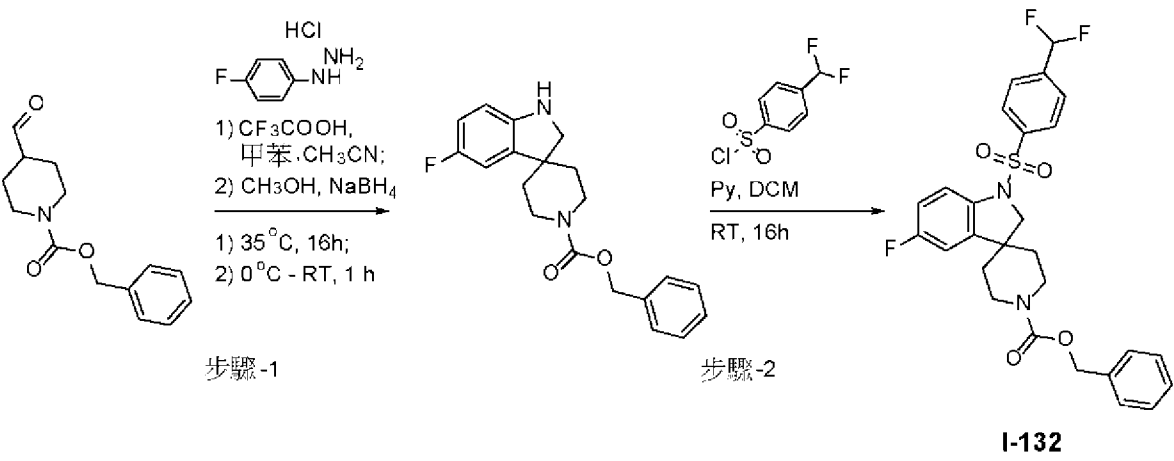
7.92 – 7.71 (m, 2H), 7.50 – 7.13 (m, 8H), 6.93 – 6.82 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.94 – 3.82 (m, 2H), 3.06 – 2.82 (m, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 2H), 1.36 – 1.08 (m, 2H) ; **HPLC**純度 : 100% ; **C₂₇H₂₅F₃N₂O₄S**之**LCMS**計算值 : 530.56 ; 實測值 : 532.2[M+H]⁺ 。

實例41

【0342】 使用類似於用於前一實例之製備之標準化學操作及程序來製備以下化合物。

化合物編號	結構	分析資料
I-131		產率 : 19 mg , 4% ; 外觀 : 白色固體 ; ¹H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.21 – 7.01 (m, 1H), 6.89 – 6.82 (m, 1H), 5.12 – 4.96 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.04 – 2.82 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 2H), 1.08 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H). ; HPLC 純度 : 100% ; C₂₇H₂₅F₃N₂O₄S 之 LCMS 計算值 : 530.56 ; 實測值 : 531.2[M+H] ⁺ 。

實例42-1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-5-氟-1,2-二氫螺[呔啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸酯(I-132)之合成



步驟-1. 5-氟-1,2-二氫螺[呔啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯之合成：

【0343】 將(4-氟苯基)肼(3 g, 23.7 mmol)及三氟乙酸(6.0 mL)於甲

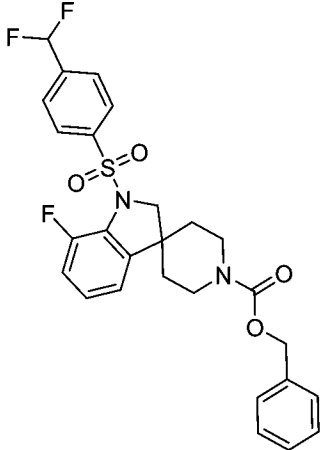
苯/乙腈混合物(49/1, 100 mL)中之溶液加熱至35°C，接著逐滴添加4-甲醯基-六氫吡啶-1-甲酸苄酯(5.31 g, 21.5 mmol)於甲苯/乙腈混合物(49/1, 40 mL)中之溶液。將混合物於35°C下攪拌16 h，接著冷卻至0°C且用冷甲醇(10 mL)稀釋。將NaBH₄ (1.22 g, 32.3 mmol)緩慢添加至混合物中，且將其再攪拌45 min。此後，將反應混合物用水性NH₄OH (6%, 50 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發至乾燥。將粗製殘餘物藉由管柱層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈黃色固體之5-氟-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(1.75 g, 5.14 mmol, 95%純度，23.9%產率)。

步驟-2. 1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-5-氟-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸酯之合成：

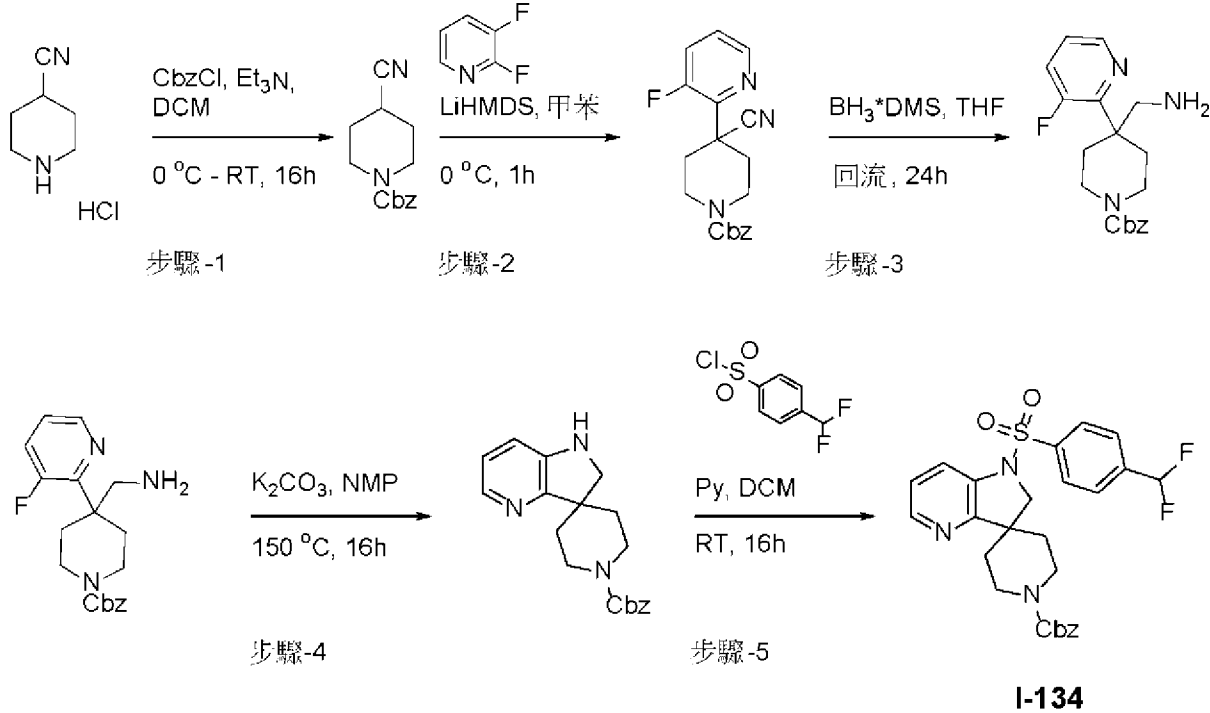
【0344】 將4-(二氟甲基)苯-1-磺醯氯(0.0729 g, 322 μmol)添加至5-氟-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(0.1 g, 0.293 mmol)及吡啶(0.0463 g, 0.586 mmol)於無水二氯甲烷(25 mL)中之混合物中。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-5-氟-1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸酯(I-132)。產率：82.9 mg，50.7%；外觀：黃色油狀物固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 5H), 7.20 – 6.99 (m, 3H), 5.05 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 53.0 Hz, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C₂₇H₂₅F₃N₂O₄S之LCMS計算值：530.56；實測值：531.0[M+H]⁺。

實例43

【0345】 使用類似於用於前一實例之製備之標準化學操作及程序來製備以下化合物。

化合物編號	結構	分析資料
I-133		產率：285.3 mg，58%；外觀：褐色油狀物； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 5H), 7.24 – 7.02 (m, 4H), 5.07 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.93 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.07 – 2.85 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₇ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：530.56；實測值：[M+H] ⁺ 。

實例44-1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-甲酸苄酯(I-134)之合成



步驟-1. 4-氰基六氫吡啶-1-甲酸苄酯之合成：

【0346】 將4-氰基六氫吡啶鹽酸鹽(7.00 g, 47.7 mmol)及三乙胺(6.63 g, 47.7 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液冷卻至0°C，且向其中

第 223 頁(發明說明書)

逐滴添加氯甲酸苄酯(8.52 g, 50.0 mmol)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌16小時。此後，將混合物用水(100 mL)稀釋且用二氯甲烷(150 mL×2)萃取。將合併之有機層用檸檬酸飽和水溶液(150 mL)及碳酸氫鈉飽和水溶液(150 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下蒸發，得到4-氰基六氫吡啶-1-甲酸苄酯(10 g, 38.8 mmol, 95%純度, 81.8%產率)。

步驟-2. 4-氰基-4-(3-氟吡啶-2-基)六氫吡啶-1-甲酸苄酯之合成：

【0347】 於0°C下在氬氛圍下將六甲基二矽氮烷鉀(37.5 mL, 40.9 mmol, 1.05 M於甲苯中之溶液)緩慢添加至2,3-二氟吡啶(4.70 g, 40.9 mmol)及4-氰基六氫吡啶-1-甲酸苄酯(10 g, 40.9 mmol)於甲苯(200 mL)中之溶液中。將混合物於0°C下攪拌1小時。此後，將反應混合物用1N HCl水溶液(100 mL)淬滅。用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於真空中濃縮，得到粗製產物，其未經純化即使用。

步驟-3. 4-(胺基甲基)-4-(3-氟吡啶-2-基)六氫吡啶-1-甲酸苄酯之合成：

【0348】 將於四氫呋喃中之10 M硼烷二甲基硫醚錯合物溶液(17.2 mL, 172 mmol)添加至4-氰基-4-(3-氟吡啶-2-基)六氫吡啶-1-甲酸苄酯(8.4 g, 17.3 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中，且將混合物於回流下攪拌24小時。此後，將反應混合物用甲醇(10 mL)及乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將有機層分離，用檸檬酸飽和水溶液(100 mL)及碳酸氫鈉飽和水溶液(100 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下蒸發，得到粗製4-(胺基甲基)-4-(3-氟吡啶-2-基)六氫吡啶-1-甲酸苄酯(8.8 g, 8.84 mmol, 34.5%純度, 51%產率)，其未經進一步純化即使用。

步驟-4. 1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-甲酸苄酯之合

成：

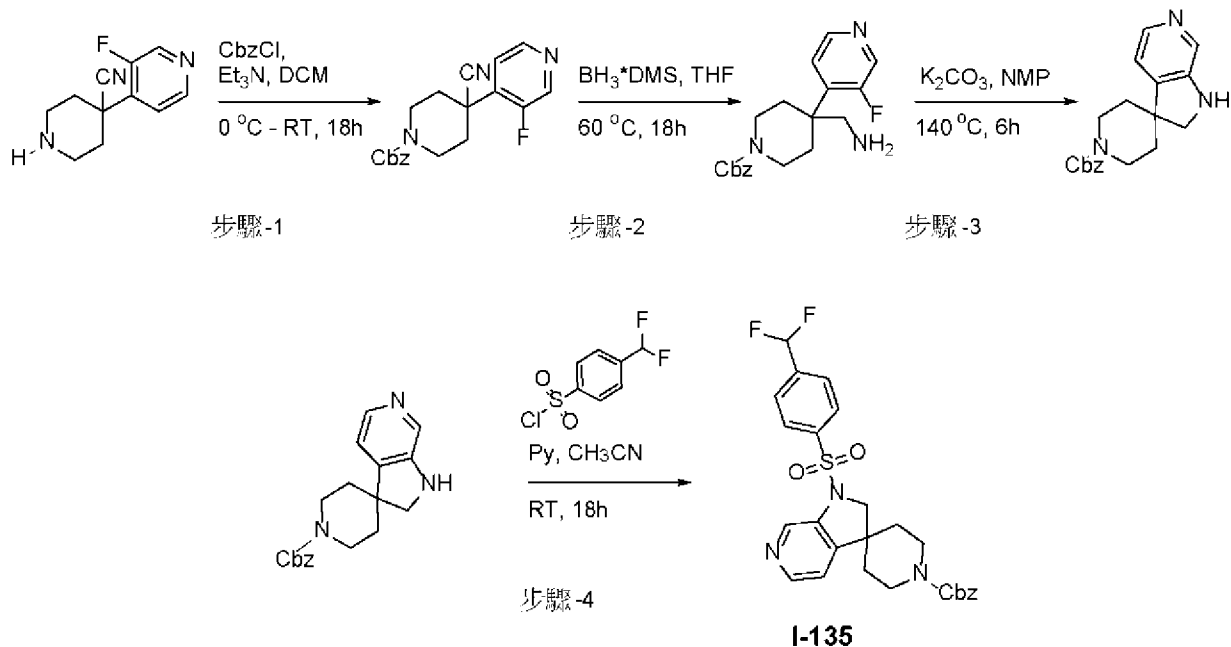
【0349】 將4-(胺基甲基)-4-(3-氟吡啶-2-基)六氫吡啶-1-甲酸苄酯(8.8 g, 8.82 mmol)溶解於NMP (150 mL)中。添加碳酸二鉀(12.1 g, 88.2 mmol)，且將混合物於150°C下加熱隔夜。此後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用檸檬酸飽和水溶液(100 mL)及碳酸氫鈉飽和水溶液(100 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下蒸發，得到1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-甲酸苄酯(9 g, 7.68 mmol, 25%純度, 78.9%產率)。對該粗製產物之急速層析(氯仿/乙腈)得到1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-甲酸苄酯(3 g, 4.63 mmol, 50%純度, 52.6%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-5. 1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-甲酸苄酯之合成：

【0350】 將4-(二氟甲基)苯-1-磺醯氯(0.768 g, 3.39 mmol)添加至1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-甲酸苄酯(2 g, 3.09 mmol, 50%純度)及吡啶(0.488 g, 6.18 mmol)於無水二氯甲烷(25 mL)中之混合物中。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-甲酸苄酯(I-134)。產率：251 mg, 15%；外觀：米黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.86 – 7.72 (m, 3H), 7.41 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 6.93 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.86 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.20 – 2.96 (m, 2H), 1.60 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.21 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H).；HPLC純度：%；

$C_{26}H_{25}F_2N_3O_4S$ 之LCMS計算值：513.56；實測值：514[M+H]⁺。

實例45-1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-甲酸苄酯(I-135)之合成



步驟-1. 六氫吡啶-1,4-二甲酸1-苄酯4-甲酯之合成：

【0351】於0°C下將三乙胺(1.74 mL, 12.6 mmol)及氯甲酸苄酯(1.97 g, 11.6 mmol)添加至4-(3-氟吡啶-4-基)六氫吡啶-4-甲腈(2 g, 9.74 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中。將混合物於室溫下攪拌18 h直至完成(TLC控制)。此後，將反應混合物用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且藉助二氧化矽過濾。將二氧化矽用二氯甲烷(250 mL)洗滌，且將合併之濾液於減壓下蒸發，得到呈無色油狀物之六氫吡啶-1,4-二甲酸1-苄酯4-甲酯(2.7 g, 6.52 mmol, 82%純度, 66.9%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-2. 4-(胺基甲基)-4-(3-氟吡啶-4-基)六氫吡啶-1-甲酸苄酯之合成：

【0352】於室溫下將於四氫呋喃中之10 M (甲基硫烷基)甲烷硼烷溶液(3.23 mL, 32.4 mmol)添加至4-氰基-4-(3-氟吡啶-4-基)六氫吡啶-1-甲酸

苄酯(2.2 g, 5.30 mmol, 82%純度)於無水四氫呋喃(150 mL)中之溶液中。將反應混合物升溫且於60°C下攪拌18小時。接著，將其冷卻至15°C且用甲醇(50 mL)淬滅。將混合物再攪拌1 h。此後，將其於減壓下濃縮，得到呈無色油狀物之4-(胺基甲基)-4-(3-氟吡啶-4-基)六氫吡啶-1-甲酸苄酯(2.5 g, 5.82 mmol, 80%純度, 90%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-3. 1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-甲酸苄酯之合成：

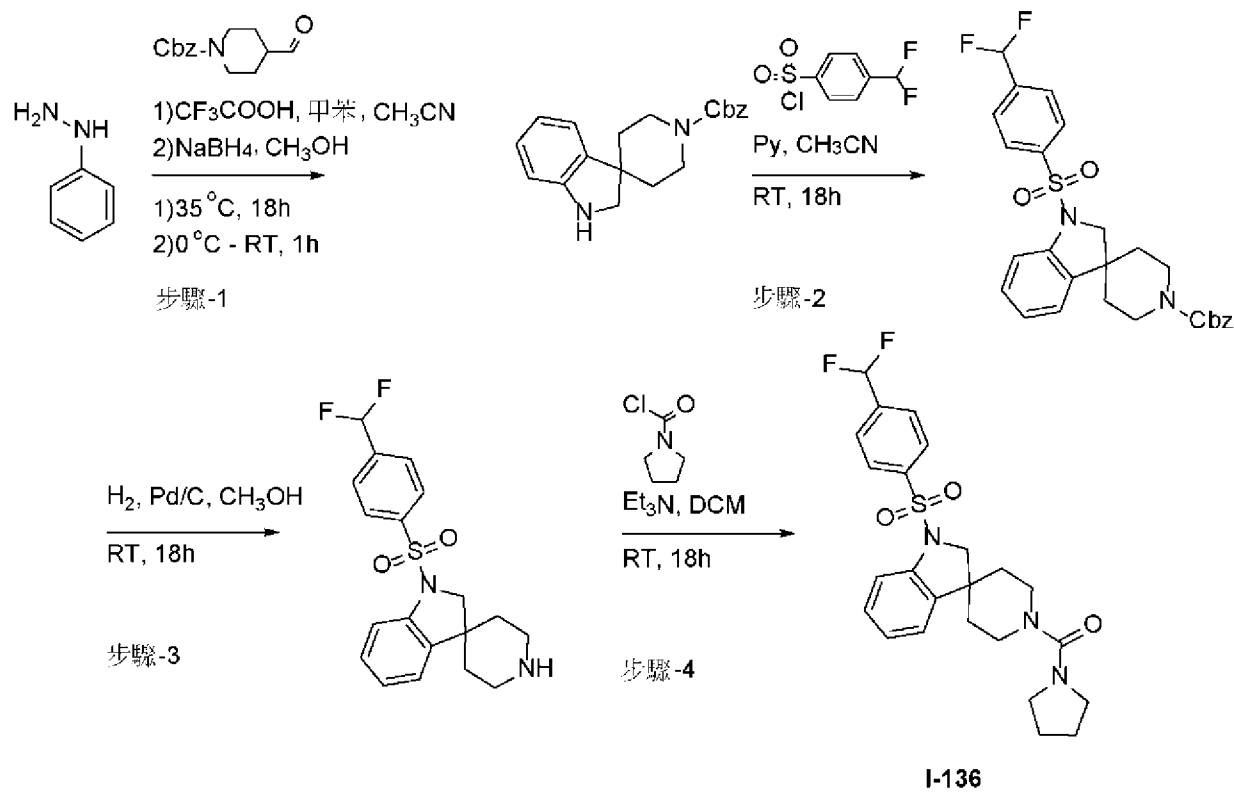
【0353】 將4-(胺基甲基)-4-(3-氟吡啶-4-基)六氫吡啶-1-甲酸苄酯(2.5 g, 5.82 mmol, 80%純度)添加至碳酸二鉀(1.60 g, 11.6 mmol)於無水NMP (50 mL)中之攪拌溶液中。將混合物於140°C下攪拌6小時。接著，將其冷卻至室溫，傾倒至水(100 mL)中，且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。將有機層用水(100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到呈米色油狀物之1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-甲酸苄酯(0.0339 g, 89.1 μmol, 85%純度, 1.53%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-4. 1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-甲酸苄酯之合成：

【0354】 將吡啶(0.0123 g, 0.156 mmol)及4-(二氟甲基)苯-1-磺醯氯(0.0281 g, 0.124 mmol)添加至1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-甲酸苄酯(0.0339 g, 0.104 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。於減壓下去除溶劑且使殘餘物經受HPLC

純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-甲酸苄酯，(二氟甲基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-甲酸酯(I-135)。產率：19 mg，4%；外觀：黃色固體；¹H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.93 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.83 – 6.49 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.27 – 4.00 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.98 – 2.79 (m, 2H), 1.79 – 1.58 (m, 3H), 1.36 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C₂₆H₂₅F₂N₃O₄S 之 LCMS 計算值：513.56；實測值：514.2[M+H]⁺。

實例46-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)(吡咯啶-1-基)甲酮(I-136)之合成



步驟-1. 1,2-二氫螺[吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯之合成：

【0355】 於35°C下將4-甲醯基六氫吡啶-1-甲酸苄酯(27 g, 109 mmol)於甲苯/乙腈(49/1, 100 mL)中之溶液逐滴添加至苯基胍(12.9 g, 102 mmol)及三氟乙酸(30 mL)於甲苯/乙腈(49/1, 500 mL)中之混合物中。將反應混合物於35°C下攪拌隔夜。接著，將反應混合物冷卻至0°C且用甲醇(50 mL)稀釋。將硼酸鈉(6.19 g, 163 mmol)緩慢添加至反應混合物中。將混合物攪拌45 min，接著用6% NH₄OH水溶液(250 mL)及鹽水(300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發。將殘餘物藉由急速層析(氯仿/MTBE)純化，得到呈白色固體之1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(22 g, 64.8 mmol, 95%純度, 63.7%產率)。

步驟-2. 1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯之合成：

【0356】 將吡啶(2.57 g, 32.5 mmol)及4-(二氟甲基)苯-1-磺醯氯(5.89 g, 26.0 mmol)添加至1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(7 g, 21.7 mmol)於乙腈(200 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。於減壓下蒸發溶劑。對殘餘物之急速層析(己烷/氯仿/MTBE)純化得到呈米色固體之1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(10.5 g, 20.4 mmol, 100%純度, 94.5%產率)。

步驟-3. 1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]之合成：

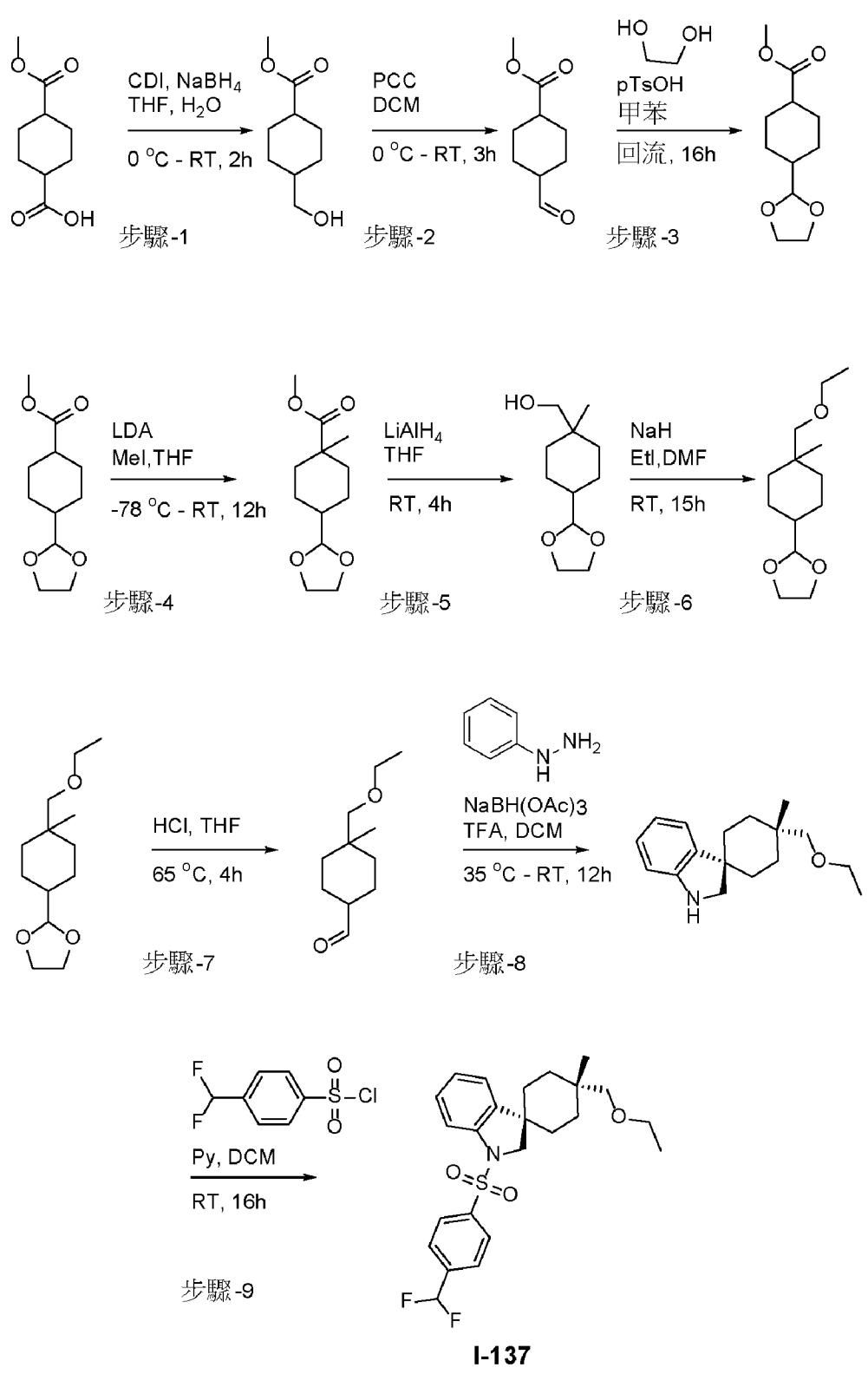
【0357】 將苄基1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'(7.5 g, 14.6 mmol)溶解於MeOH/四氫呋喃混合物(1/1, 300 mL)中。將Pd/C (20%, 3 g)添加至溶液中，接著將黑色懸浮液於環境壓力及室溫下氫化18 h。接著，將混合物過濾，將沈澱用四氫呋喃(200 mL)洗滌，且將合

併之濾液於減壓下濃縮，得到呈米色油狀物之1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶](3.65 g, 9.25 mmol, 96%純度, 63.4%產率)。

步驟-4. (1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)(吡咯啉-1-基)甲酮]之合成：

【0358】 將三乙胺(0.217 μ L, 1.57 mmol)及吡咯啉-1-羧酸氯(0.168 g, 1.26 mmol)添加至1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4 (0.4 g, 1.05 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。於減壓下去除溶劑，且使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-基)(吡咯啉-1-基)甲酮] (I-136)。產率：166 mg, 31.4%；外觀：白色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 – 6.95 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.52 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.25 (d, *J* = 13.0 Hz, 4H), 2.78 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 4H), 1.61 (td, *J* = 12.9, 4.0 Hz, 2H), 1.12 – 1.02 (m, 2H)；HPLC純度：100%；C₂₄H₂₇F₂N₃O₃S之LCMS計算值：475.55；實測值：476.2[M+H]⁺。

實例47-(1r,4r)-1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-4-(乙氧基甲基)-4-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (I-137)之合成



步驟-1. 4-(羥基甲基)環己烷-1-甲酸甲酯之合成：

【0359】 於0℃下將1-(1H-咪唑-1-羰基)-1H-咪唑(5.20 g, 32.1 mmol)添加至4-(甲氧基羰基)環己烷-1-甲酸(5 g, 26.8 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物於0℃下攪拌1 h，接著添加硼氫

第 231 頁(發明說明書)

化鈉(1.51 g, 40.1 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1 h。藉由TLC監測反應進展。在完成後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。將合併之有機萃取物用檸檬酸(50 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮，提供4-(羥基甲基)環己烷-1-甲酸甲酯(3.5 g, 12.2 mmol, 90%純度，68%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-2. 4-甲醯基環己烷-1-甲酸甲酯之合成：

【0360】 將4-(羥基甲基)環己烷-1-甲酸甲酯(3.3 g, 19.1 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中。將溶液冷卻至0°C，且添加氯鉻酸吡啶鎊(chlorochromiumoyl; pyridine) (5.34 g, 24.8 mmol)。將反應混合物升溫至室溫，攪拌3 h直至完成(TLC控制)，且藉助矽藻土墊過濾。於減壓下蒸發濾液。將粗製殘餘物溶解於乙醚(100 mL)中且藉助矽藻土過濾。將濾液蒸發，提供4-甲醯基環己烷-1-甲酸甲酯(2.4 g, 12.6 mmol, 90%純度，66.4%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-3. 4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)環己烷-1-甲酸甲酯之合成：

【0361】 將4-(甲氧基羰基)-環己烷甲醛(4 g, 23.5 mmol)、1,2-乙二醇(2.91 g, 47.0 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(0.201 g, 1.17 mmol)於苯(100 mL)中之溶液在迪安-斯塔克分水器下回流隔夜。將混合物冷卻至室溫，用醚(100 mL)稀釋且用水(100 mL×3)洗滌，接著用NaHCO₃飽和水溶液(100 mL)洗滌。將有機相經硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮，得到4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)環己烷-1-甲酸甲酯(3.8 g, 14.1 mmol, 80%純度，60.4%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-4. 4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-1-甲基環己烷-1-甲酸甲酯之合成：

【0362】 於0°C下將2.5M於己烷中之n-BuLi溶液(2.7 mL, 6.71 mmol)添加至雙(丙-2-基)胺(1.02 mL, 7.28 mmol)於20 mL無水四氫呋喃中之溶液中。將混合物於0°C下攪拌20 min。此後逐滴添加環己烷-1-甲酸4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)酯(1.2 g, 5.60 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。接著將混合物於0°C下攪拌1 h。接著，將混合物冷卻至-78°C，且逐滴添加碘甲烷(1.58 g, 11.2 mmol)。在添加完成後，將混合物於-78°C下再攪拌1 h，接著升溫至15°C且攪拌12 h。將所得混合物傾倒至飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)中且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於真空中濃縮，得到4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-1-甲基環己烷-1-甲酸甲酯(1.2 g, 4.20 mmol, 80%純度, 75.5%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-5. [4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-1-甲基環己基]甲醇之合成：

【0363】 將於四氫呋喃(3 mL)中之4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-1-甲基環己烷-1-甲酸甲酯(1.2 g, 5.25 mmol)溶液添加至LiAlH₄(0.196 g, 5.8 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌4 h。接著，將其用水(0.8 mL)及6N NaOH水溶液(0.2 mL)淬滅。將混合物過濾，且將濾餅用四氫呋喃(10 mL × 2)洗滌。將合併之濾液於減壓下蒸發，得到[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-1-甲基環己基]甲醇(1.05 g, 4.71 mmol, 90%純度, 90%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-6. 2-[4-(乙氧基甲基)-4-甲基環己基]-1,3-二氧雜環戊烷之合成：

【0364】 將氫化鈉(0.230 g, 5.76 mmol, 60 w%於礦物油中之分散液)添加至[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-1-甲基環己基]甲醇(1.05 g, 5.24 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之冰冷卻溶液中。將反應混合物升溫至室

溫。在3 h後，添加碘乙烷(1.22 g, 7.86 mmol)，且將反應混合物於室溫下攪拌12 h。將過量氫化鈉用甲醇(5 mL)淬滅，且將反應混合物於減壓下濃縮，得到2-[4-(乙氧基甲基)-4-甲基環己基]-1,3-二氧雜環戊烷(1.2 g，4.20 mmol，80%純度，80.6%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-7. 4-(乙氧基甲基)-4-甲基環己烷-1-甲醛之合成：

【0365】 將2-[4-(乙氧基甲基)-4-甲基環己基]-1,3-二氧雜環戊烷(1.2 g, 4.2 mmol)及1N水性HCl (14 mL)於四氫呋喃(45 mL)中之溶液於65°C下加熱4 h。將反應混合物冷卻至室溫，用水(40 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(80 mL×2)萃取。將合併之有機萃取物用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮，提供4-(乙氧基甲基)-4-甲基環己烷-1-甲醛(0.8 g，3.03 mmol，70%純度，57.9%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

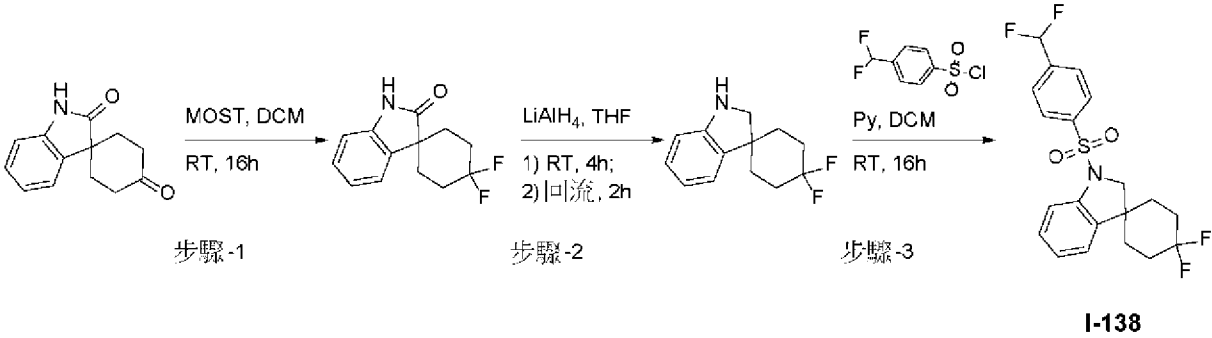
步驟-8. 4-(乙氧基甲基)-4-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]之合成：

【0366】 將4-(乙氧基甲基)-4-甲基環己烷-1-甲醛(0.8 g, 4.34 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液逐滴添加至苯基肼(0.469 g, 4.34 mmol)及三氟乙酸(4.94 g, 43.4 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中。將混合物於35°C下攪拌隔夜。接著將混合物冷卻至0°C，且緩慢添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.75 g, 13.0 mmol)，接著於室溫下攪拌4小時。接著將混合物用6% NH₄OH水溶液(25 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發至乾燥。將粗製殘餘物藉由急速層析(己烷/MTBE)純化，提供4-(乙氧基甲基)-4-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (0.17 g，0.589 mmol，90%純度，13.6%產率)。

步驟-9. (1r,4r)-1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-4-(乙氧基甲基)-4-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]之合成：

【0367】 將4-(二氟甲基)苯-1-磺醯氯(0.178 g, 0.786 mmol)添加至4-(乙氧基甲基)-4-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (0.17 g, 0.655 mmol)及吡啶(0.258 g, 3.27 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之冰冷卻溶液中。將反應混合物升溫至室溫且攪拌直至完成(隔夜，NMR控制)。接著將反應混合物用水(10 mL)稀釋，且將有機層分離，經硫酸鎂乾燥，過濾，且於真空中濃縮。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到(1r,4r)-1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-4-(乙氧基甲基)-4-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (I-137)。產率：95.6 mg，30.8%；外觀：粉色固體；¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 6.97 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 1.19 – 1.11 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 0.87 (s, 3H)；HPLC純度：97.86%；C₂₄H₂₉F₂NO₃S之LCMS計算值：449.55；實測值：450.2[M+H]⁺。

實例48-1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-4,4-二氟-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (I-138)之合成



步驟-1. 4,4-二氟-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮之合成：

【0368】 將嗎啉代三氟化硫(12.1 g, 69.6 mmol)添加至1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-2',4-二酮(5 g, 23.2 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中。將所得混合物攪拌隔夜且蒸發至乾燥。將粗製殘餘物用飽和碳酸鈉水溶液處理，且將混合物用二氯甲烷(30 mL×2)萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮。將粗製殘餘物藉由急速層析(己烷/乙酸乙酯)純化，提供4,4-二氟-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(0.92 g, 3.87 mmol, 95%純度, 15.8%產率)。

步驟-2. 4,4-二氟-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]之合成：

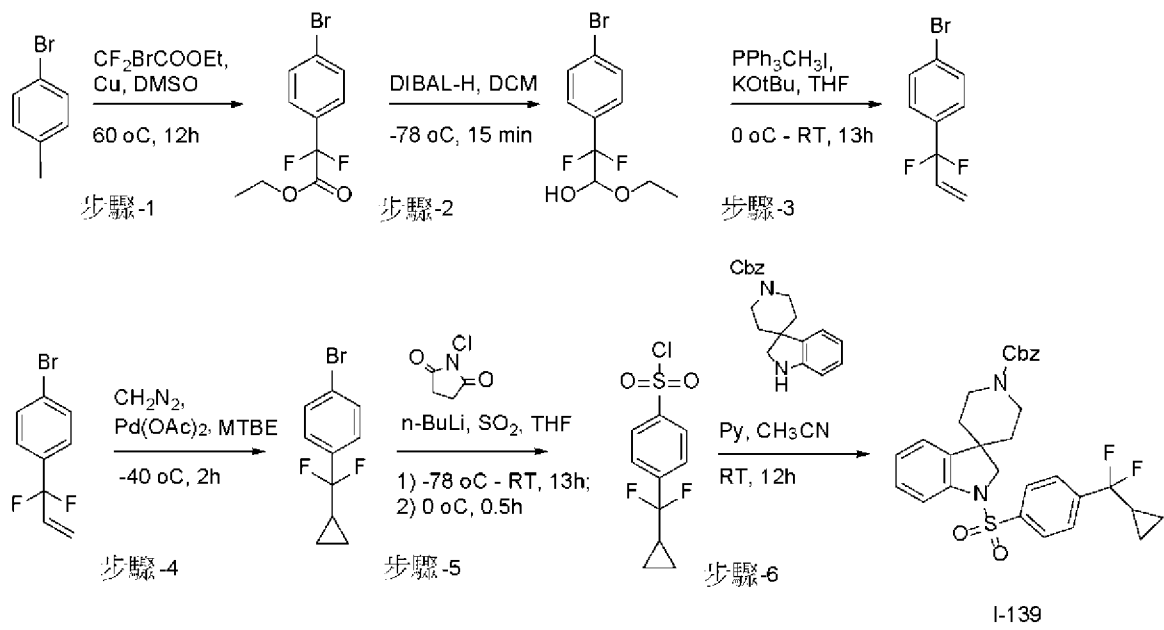
【0369】 將4,4-二氟-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(0.92 g, 3.87 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液添加至LiAlH₄ (0.196 g, 5.8 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌4 h。接著將其回流2 h，冷卻至室溫，且用水(0.8 mL)及6N NaOH水溶液(0.2 mL)淬滅。將混合物過濾，且將濾餅用四氫呋喃(10 mL × 2)洗滌。將合併之濾液於減壓下蒸發，得到4,4-二氟-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (0.8 g, 3.58 mmol, 95%純度, 87.9%產率)。

步驟-3. 1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-4,4-二氟-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]之合成：

【0370】 將4-(二氟甲基)苯-1-磺醯氯(0.222 g, 0.984 mmol)添加至4,4-二氟-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (0.2 g, 0.895 mmol)及吡啶(0.353 g, 4.47 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之冰冷卻溶液中。將反應混合物升溫至室溫且攪拌直至完成(隔夜，NMR控制)。此後，將反應混合物用水(10 mL)稀釋，且將有機層分離，經硫酸鎂乾燥，過濾，且於真空中濃縮。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級甲醇)，得到1'-[4-(二氟

甲基)苯磺醯基]-4,4-二氟-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (I-138)。產率：22.7 mg，5.81%；外觀：粉色固體；¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 31.4, 24.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.00 (t, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 3H), 1.66 (td, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C₂₀H₁₉F₄NO₂S 之 LCMS 計算值：413.3；實測值：414.0[M+H]⁺。

實例49-1-((4-(環丙基二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(I-139)之合成



步驟-1. 2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯之合成：

【0371】在氬氛圍下將1-溴-4-碘苯(20 g, 70.6 mmol)及2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(15.7 g, 77.6 mmol)添加至活化銅粉末(11.6 g, 183 mmol)於DMSO (200 mL)中之懸浮液中且將混合物於60℃下攪拌12 h。此後，將混合物傾倒至冰(400 g)及NH₄Cl飽和水溶液(200 mL)中之混合物中，且

將產物用MTBE (200 mL×3)萃取。將合併之MTBE層用NH₄Cl飽和水溶液(400 mL)及鹽水(400 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下蒸發。將殘餘物藉由管柱層析(己烷/氯仿)純化，得到呈淺黃色油狀物之2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(14.2 g，48.3 mmol，95%純度，68%產率)。

步驟-2. 2-(4-溴苯基)-1-乙氧基-2,2-二氟乙醇之合成：

【0372】 於-78℃下在氬氛圍下將DIBAL (8.66 g, 60.9 mmol)於環己烷(60.9 mL)中之1 M溶液逐滴添加至2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(14.2 g, 50.8 mmol)於無水二氯甲烷(150 mL)中之溶液中。將反應混合物於-78℃下攪拌15 min，接著傾倒至10% HCl水溶液(150 mL)中。用二氯甲烷(150 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下蒸發，獲得呈白色固體之2-(4-溴苯基)-1-乙氧基-2,2-二氟乙醇(11.9 g，42.3 mmol，97%純度，80.9%產率)。

步驟-3. 1-溴-4-(1,1-二氟烯丙基)苯之合成：

【0373】 在氬氛圍下將甲基三苯基溴化磷(59.8 g, 148 mmol)懸浮於無水四氫呋喃(200 mL)中，且於0℃下經30 min添加(第三丁氧基)鉀(16.6 g, 148 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h。接著，添加2-(4-溴苯基)-1-乙氧基-2,2-二氟乙醇(11.9 g, 42.3 mmol)，且將混合物於室溫下攪拌12 h。此後，將反應物用水(200 mL)稀釋。用MTBE (200 mL×2)萃取產物。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且於真空中蒸發。將粗製產物藉由急速層析(己烷/氯仿)純化，得到呈無色油狀物的1-溴-4-(1,1-二氟烯丙基)苯(6.85 g，27.9 mmol，95%純度，65.9%產率)。

步驟-4. 1-溴-4-(環丙基二氟甲基)苯之合成：

【0374】 於-40℃下將重氮甲烷(6.13 g, 146 mmol)於MTBE (182 mL)中之0.8 M溶液添加至1-溴-4-(1,1-二氟烯丙基)苯(6.85 g, 29.3 mmol)及Pd(OAc)₂ (0.327 g, 1.46 mmol)於無水MTBE (200 mL)中之混合物中。將混合物於-40℃下攪拌直至氣體逸出停止(持續2 h)。接著將混合物過濾，且將濾液於真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析(己烷/MTBE)純化，得到呈無色油狀物之1-溴-4-(環丙基二氟甲基)苯(3.5 g, 13.6 mmol, 96.39%純度，46.6%產率)。

步驟-5. -(環丙基二氟甲基)苯-1-磺醯氯之合成：

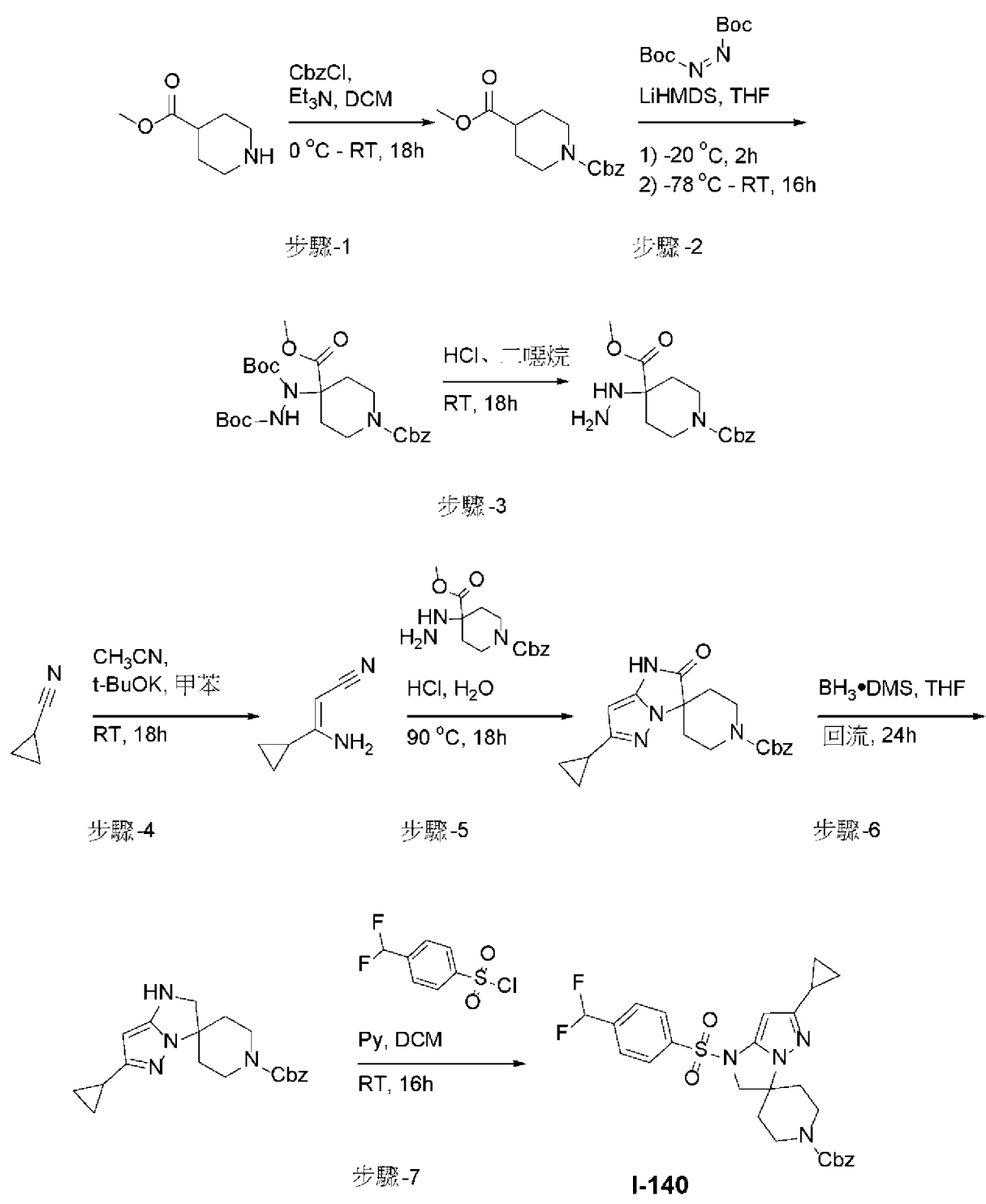
【0375】 於-78℃下在氬氛圍下將於己烷(2.4 mL)中之2 M正丁基鋰(384 mg, 6 mmol)添加至1-溴-4-(環丙基二氟甲基)苯(1.23 g, 5 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液中，且將混合物於該溫度下攪拌1 h。於-78℃下將SO₂ (0.96 g, 15 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液添加至所得混合物中。將混合物升溫至室溫且攪拌12 h。於真空中蒸發溶液。將殘餘物溶解於二氯甲烷(20 mL)中且逐份添加N-氯琥珀醯亞胺(0.801 g, 6 mmol)，將混合物溫度維持於0℃下。將混合物攪拌30分鐘，用水(50 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥且過濾，且將濾液於真空中蒸發。將殘餘物藉由急速層析(己烷/CHCl₃)純化，得到呈無色油狀物之4-(環丙基二氟甲基)苯-1-磺醯氯(0.18 g, 0.674 mmol, 91%純度，12.2%產率)。

步驟-6. 1-((4-(環丙基二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯之合成：

【0376】 將4-(環丙基二氟甲基)苯-1-磺醯氯(0.18 g, 0.674 mmol)添

加至螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(0.217 g, 0.674 mmol)及吡啶(0.266 g, 3.37 mmol)於無水乙腈(20 mL)中之混合物中。將反應混合物攪拌12 h且於真空中蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到1-((4-(環丙基二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸苄酯(I-139)。產率：45.1 mg, 11.5%；外觀：粉色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 6H), 7.31 – 7.19 (m, 3H), 7.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.86 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.03 (s, 2H), 0.63 (d, *J* = 11.6 Hz, 4H)；HPLC 純度；100%；C₃₀H₃₀F₂N₂O₄S 之 LCMS 計算值：552.64；實測值：554.2 [M+H]⁺。

實例50-1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[3,2-*b*]吡啶]-1-甲酸苄酯(I-140)之合成



步驟-1. 六氫吡啶-1,4-二甲酸1-苄酯4-甲酯之合成：

【0377】 於0℃下將三乙胺(15.7 g, 156 mmol)及氯甲酸苄酯(23.0 g, 135 mmol)添加至六氫吡啶-4-甲酸甲酯(15 g, 104 mmol)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液中。將混合物於室溫下攪拌18 h直至完成(TLC控制)。此後，將反應混合物用水(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾

燥，且藉助二氧化矽過濾。將二氧化矽用二氯甲烷(250 mL)洗滌，將合併之濾液於減壓下蒸發。將殘餘物藉由急速層析(己烷/MTBE)純化，得到呈無色油狀物之六氫吡啶-1,4-二甲酸1-苄酯4-甲酯(28.8 g，103 mmol，95%純度，91.3%產率)。

步驟-2. 4-{[(第三丁氧基)羰基]([[(第三丁氧基)羰基]-胺基))胺基}六氫吡啶-1,4-二甲酸1-苄酯4-甲酯之合成：

【0378】 在氬氛圍下於-30°C下將雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰於四氫呋喃(21.6 mL, 21.6 mmol)中之1 M溶液逐滴添加至六氫吡啶-1,4-二甲酸1-苄酯4-甲酯(5 g, 18.0 mmol)於無水四氫呋喃(100 mL)中之攪拌溶液中，且將反應混合物於-20°C下攪拌2 h。接著，於-78°C下添加(E)-N-{[(第三丁氧基)羰基]亞胺基}(第三丁氧基)甲醯胺(5.38 g, 23.4 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之溶液。此後，將反應混合物升溫且於室溫下攪拌隔夜。接著將其傾倒於水(250 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。將有機層用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮，得到呈米色油狀物之4-甲基4-{[(第三丁氧基)羰基]([[(第三丁氧基)羰基]胺基))胺基}六氫吡啶-1,4-二甲酸1-苄酯(10.2 g，13.6 mmol，68%純度，76.9%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-3. 4-肼基六氫吡啶-1,4-二甲酸1-苄酯4-甲酯二鹽酸鹽之合成：

【0379】 將4-{[(第三丁氧基)羰基]([[(第三丁氧基)羰基]胺基))胺基}六氫吡啶-1,4-二甲酸1-苄酯4-甲酯(10.2 g，13.6 mmol，68%純度)添加至於無水二噁烷(100 mL)中之攪拌HCl飽和水溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。將殘餘物於減壓下濃縮，得到呈米色油狀物之4-甲基4-肼基六氫吡啶-1,4-二甲酸1-苄酯二鹽酸鹽(7.3 g，5.75 mmol，30%純

度，42.3%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-4. (2Z)-3-胺基-3-環丙基丙-2-烯腈之合成：

【0380】 將(第三丁氧基)鉀(25 g, 223 mmol)添加至環丙烷甲腈(10 g, 149 mmol)及乙腈(9.15 g, 223 mmol)於無水甲苯(300 mL)中之攪拌溶液中。將混合物於室溫下攪拌18 h。此後，將反應混合物傾倒至水(500 mL)中且用乙酸乙酯(250 mL×3)萃取。將有機層用水(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮，得到呈白色油狀物之(2Z)-3-胺基-3-環丙基丙-2-烯腈(4.5 g, 20.8 mmol, 50%純度，13.9%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-5. 6'-環丙基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸苄酯之合成：

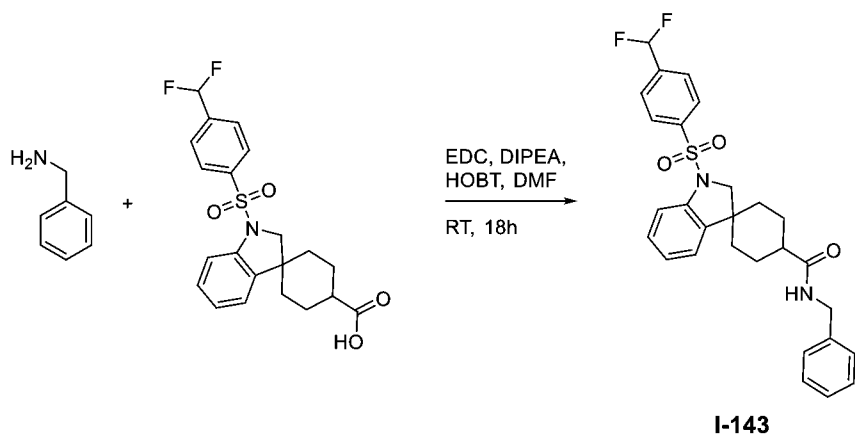
【0381】 將4-胍基六氫吡啶-1,4-二甲酸1-苄酯4-甲酯二鹽酸鹽(7.3 g, 5.75 mmol, 30%純度)及(2Z)-3-胺基-3-環丙基丙-2-烯腈(1.86 g, 8.62 mmol, 30%純度)添加至10% HCl水溶液(100 mL)中。將反應混合物於90°C下攪拌18 h，冷卻至室溫，且於減壓下濃縮。將殘餘物傾倒至10%碳酸鉀水溶液(200 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。將有機層用水(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮。使殘餘物經受急速層析(己烷/MTBE)純化，得到呈米色固體之6'-環丙基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸苄酯(0.2 g, 316 μmol, 53%純度，5.04%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-6. 6'-環丙基-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸苄酯之合成：

【0382】 將於四氫呋喃中之10 M硼烷二甲基硫醚錯合物(0.1 mL, 1.09 mmol)添加至6'-環丙基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸苄酯(0.2 g, 0.289 mmol, 53%純度)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中，且將混合物回流24 h。此後，將其用甲醇(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。將合併之有機層用檸檬酸飽和水溶液(50 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發，得到6'-環丙基-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸苄酯(0.13 g, 0.265 mmol, 72%純度, 92.6%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

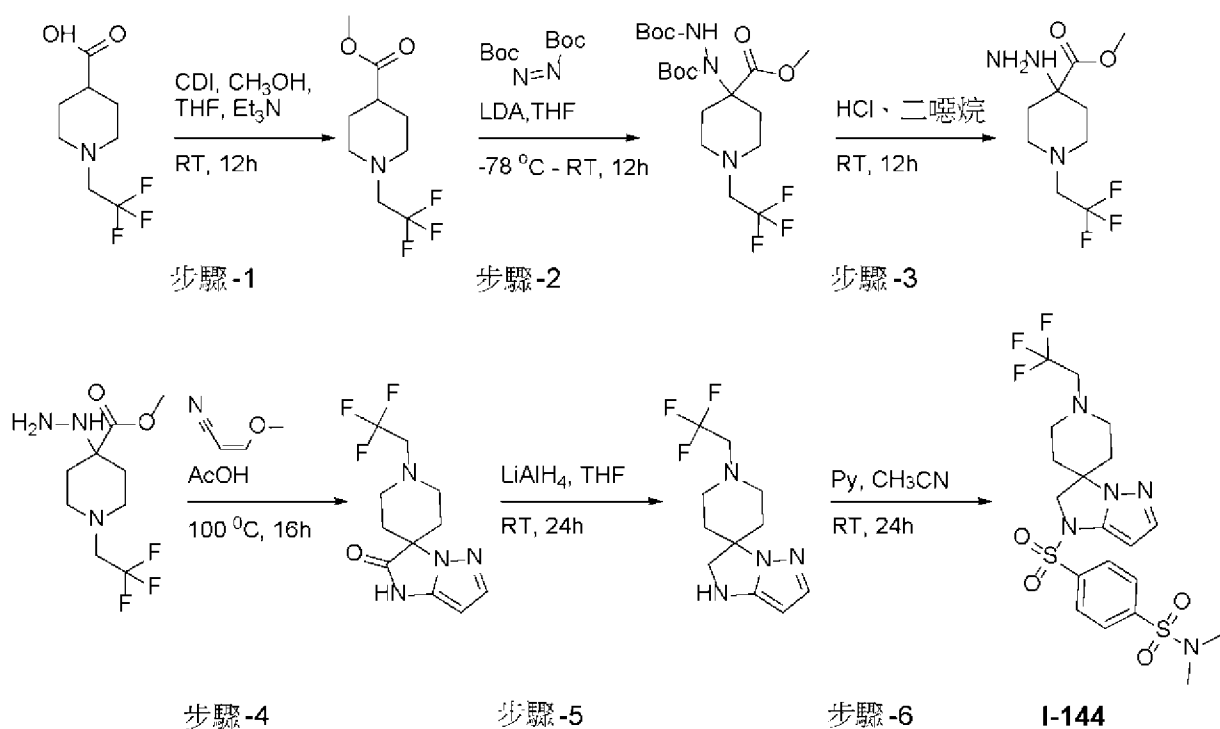
步驟-7. 1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-甲酸苄酯之合成：

【0383】 將4-(二氟甲基)苯-1-磺醯氯(0.06 g, 0.268 mmol)添加至6'-環丙基-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸苄酯(0.13 g, 0.265 mmol, 72%純度)及吡啶(0.2 g, 2.68 mmol)於無水二氯甲烷(25 mL)中之混合物中。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到6'-環丙基-1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸苄酯(I-140)。產率：31.8 mg, 20.8%；外觀：白色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 6.98 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 2H), 3.29 – 3.13 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.46 – 1.37 (m, 2H), 0.88 – 0.77 (m, 2H), 0.70 – 0.59 (m, 2H).；HPLC純度：100%；C₂₇H₂₈F₂N₄O₄S之LCMS計算值：



【0386】 將1-苄基甲胺(0.02 g, 1.1 eq.)、1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲酸(0.072 g, 1 eq.)、N,N-二異丙基乙胺(0.055 g, 2.5 eq.)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(0.029 g, 1.05 eq.)及1-羥基-7-氮雜苯并三唑(0.024 g, 1.1 eq.)於無水DMF (1 mL)中混合。將反應混合物於環境溫度下攪拌18小時。接著，於減壓下蒸發溶劑且將殘餘物溶解於DMSO (1 mL)中。將溶液過濾，藉由LCMS分析，且經受HPLC純化(去離子水/HPLC級甲醇)，得到N-苄基-1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]-4-甲醯胺(I-143)。**產率**：30.3 mg，30.2%；**外觀**：黃色固體；**¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 8.14 – 8.06 (m, 1H), 7.98 – 7.86 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 6H), 7.18 – 6.79 (m, 3H), 4.32 – 4.23 (m, 2H), 3.83 – 3.65 (m, 2H), 2.41 – 2.12 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.77 – 1.42 (m, 5H), 1.32 – 1.15 (m, 2H).；**HPLC 純度**：100%；**C₂₈H₂₈F₂N₂O₃S**之LCMS計算值：510.6；**實測值**：511.2[M+H]⁺。

實例54–N,N-二甲基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基]磺醯基}苯-1-磺醯胺(I-144)之合成



步驟-1. 1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-甲酸甲酯之合成：

【0387】 將羰基二咪唑(3.58 g, 22.1 mmol)添加至三乙胺(6.10 g, 60.3 mmol)及1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-甲酸鹽酸鹽(5 g, 20.1 mmol)於無水THF (100 mL)中之溶液中。將混合物回流2小時。此後，將甲醇(6.44 g, 201 mmol)添加至沸騰混合物中且再繼續回流6小時。接著將混合物於減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(150 mL)中且過濾。將濾液用水(150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮，得到1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-甲酸甲酯(4 g, 17.7 mmol, 99.98%純度，88.2%產率)。

步驟-2. 4-[[[(第三丁氧基)羰基]([[(第三丁氧基)羰基]胺基))胺基]-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-甲酸甲酯之合成：

【0388】 於-78℃下將2.5 M於己烷中之n-BuLi溶液(7.76 mL, 19.4 mmol)添加至二異丙基胺(1.96 g, 19.4 mmol)於無水THF (100 mL)中之溶液中。將混合物攪拌10 min，且在相同溫度下向其中逐滴添加1-(2,2,2-三

氟乙基)六氫吡啶-4-甲酸甲酯(4 g, 17.7 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液。將混合物於-78°C下攪拌3 h。此後，添加偶氮二甲酸二第三丁酯(4.46 g, 19.4 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液。將反應混合物升溫至室溫，攪拌隔夜，且於減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(150 mL)中且過濾。將濾液用水(150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮，得到4-{[(第三丁氧基)羰基]([[(第三丁氧基)羰基]胺基))胺基}-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-甲酸甲酯(7 g, 15.3 mmol, 80%純度，69.4%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-3. 4-胼基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-甲酸甲酯三鹽酸鹽之合成：

【0389】 將HCl於二噁烷(31 mL)中之4 M溶液添加至4-{[(第三丁氧基)羰基]([[(第三丁氧基)羰基]胺基))胺基}-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-甲酸甲酯(7 g, 12.2 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液中，且將混合物於室溫下攪拌24 h。此後，將其於減壓下濃縮，得到4-胼基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-甲酸甲酯三鹽酸鹽(4 g, 10.9 mmol, 75%純度，96.4%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-4. 1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-2'-酮之合成：

【0390】 將(2E)-3-甲氧基丙-2-烯腈(0.972 g, 11.7 mmol)添加至4-胼基-1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-甲酸甲酯三鹽酸鹽(4 g, 11.7 mmol)於乙酸(50 mL)中之懸浮液中，且將所得混合物在回流下加熱12小時。此後，將反應混合物冷卻至室溫且於真空中蒸發至乾燥。將粗製產物藉由急速層析(氯仿/乙腈)純化，得到呈白色固體之1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氫

螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-2'-酮(0.4 g, 1.45 mmol, 90%純度, 11.2%產率)。

步驟-5. 1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]之合成：

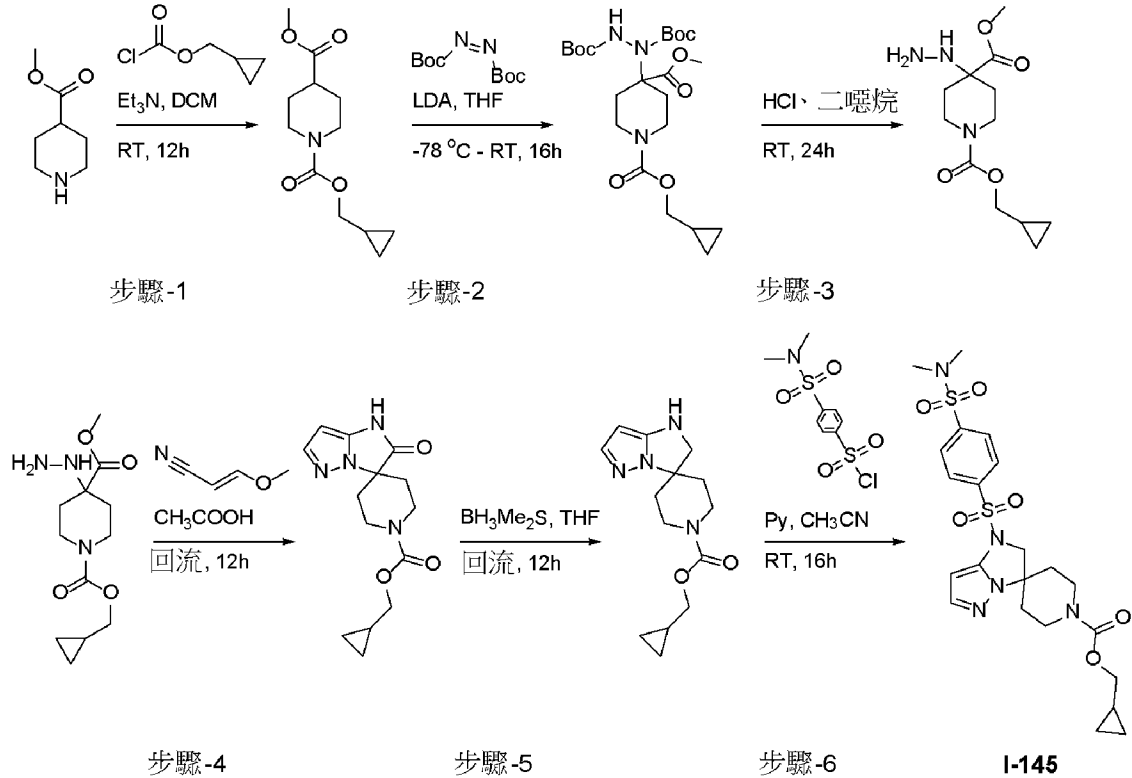
【0391】 於-5°C下將1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-2'-酮(0.4 g, 1.31 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液逐滴添加至氫化鋰鋁(0.099 g, 2.62 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之懸浮液中。在添加後，將溶液升溫至室溫且攪拌12小時。將溶液用水/四氫呋喃(1/1.5 mL)之混合物淬滅。所得混合物過濾，且將濾液於減壓下蒸發，得到1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑] (0.35 g, 1.34 mmol, 91.35%純度, 93.8%產率)。

步驟-6. N,N-二甲基-4-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1'-基]磺醯基]苯-1-磺醯胺之合成：

【0392】 將4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.417 g, 1.47 mmol)添加至1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑] (0.35 g, 1.22 mmol)及吡啶(0.965 g, 12.2 mmol)於無水乙腈(50 mL)中之混合物中。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到產物N,N-二甲基-4-[[1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1'-基]磺醯基]苯-1-磺醯胺(I-144)。產率：40.6 mg, 6.21%；外觀：米黃色固體；¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.25 (s, 9H)；HPLC純度：100%；

C₁₉H₂₄F₃N₅O₄S₂之LCMS計算值：507.55；實測值：508.2[M+H]⁺。

實例55-1'-[4-(二甲基胺磺醯基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸環丙基甲酯(I-145)之合成



步驟-1. 六氫吡啶-1,4-二甲酸1-環丙基甲酯4-甲酯之合成：

【0393】 將氯甲酸環丙基甲酯(5.15 g, 38.3 mmol)添加至三乙胺(3.87 g, 38.3 mmol)及六氫吡啶-4-甲酸甲酯(5 g, 34.9 mmol)於無水二氯甲烷(100 mL)中之溶液中。將混合物於室溫下攪拌12小時。此後，將混合物於減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(150 mL)中且過濾，且將濾液用水(150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮，得到六氫吡啶-1,4-二甲酸1-環丙基甲酯4-甲酯(8 g, 33.1 mmol, 100%純度，95.0%產率)。

步驟-2. 4-{[(第三丁氧基)羰基]([[(第三丁氧基)羰基]胺基))胺基}六氫吡啶-1,4-二甲酸4-甲酯之合成：

【0394】 於-78℃下將2.5 M於己烷中之n-BuLi溶液(14.5 mL, 36.4 mmol)添加至二異丙基胺(3.68 g, 36.4 mmol)於無水THF (100 mL)中之溶液中。將混合物攪拌10 min，且在相同溫度下向其中逐滴添加六氫吡啶-1,4-二甲酸1-環丙基甲酯4-甲酯(8 g, 33.1 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液。將混合物於-78℃下攪拌3 h。接著，添加偶氮二甲酸二第三丁酯(7.99 g, 34.7 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液。將反應混合物升溫至室溫，攪拌隔夜，且於減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(150 mL)中且過濾，且將濾液用水(150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮，得到4-{[(第三丁氧基)羰基]([[(第三丁氧基)羰基]胺基))胺基}六氫吡啶-1,4-二甲酸1-環丙基甲酯4-甲酯(12 g, 25.4 mmol, 90%純度，69.2%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-3. 4-胼基六氫吡啶-1,4-二甲酸4-甲酯雙鹽酸鹽之合成：

【0395】 將HCl於二噁烷(50 mL)中之4 M溶液添加至4-{[(第三丁氧基)羰基]([[(第三丁氧基)羰基]胺基))胺基}六氫吡啶-1,4-二甲酸1-環丙基甲酯4-甲酯(12 g, 22.9 mmol)於二噁烷(100 mL)中之溶液中，且將混合物於室溫下攪拌24 h。接著，將其於減壓下濃縮，得到4-胼基六氫吡啶-1,4-二甲酸1-環丙基甲酯4-甲酯雙鹽酸鹽(7 g, 12.2 mmol, 60%純度，53.3%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-4. 2'-側氧基-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸環丙基甲酯之合成：

【0396】 將(2E)-3-甲氧基丙-2-烯腈(1.27 g, 15.4 mmol)添加至4-胼基六氫吡啶-1,4-二甲酸1-環丙基甲酯4-甲酯(7 g, 15.4 mmol)於乙酸(100 mL)中之懸浮液中，且將所得混合物在回流下加熱12小時。接著，將其冷

卻至室溫且於真空中蒸發至乾燥。將粗製產物藉由急速層析(氯仿/乙腈)純化，得到呈白色固體之2'-側氧基-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸環丙基甲酯(0.8 g, 15.4 mmol, 95%純度, 17.0%產率)。

步驟-5. 1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸環丙基甲酯之合成：

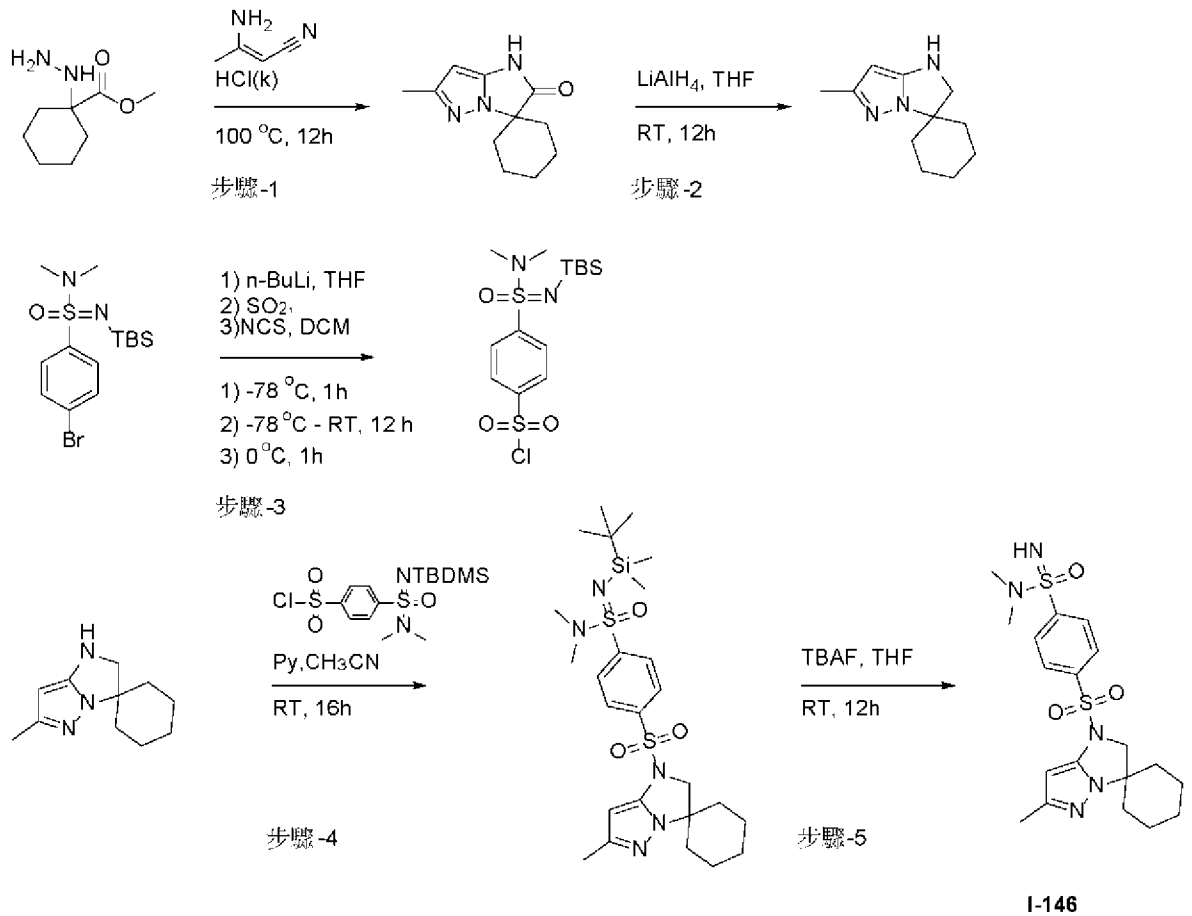
【0397】 於-5°C下將2'-側氧基-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸環丙基甲酯(0.8 g, 2.61 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液逐滴添加至硼烷二甲硫醚錯合物(0.587 g, 7.83 mmol)中。在添加後，將溶液升溫至室溫且回流12小時。將溶液冷卻至室溫，用甲醇(5 mL)淬滅，且過濾，且將濾液於減壓下蒸發，得到1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸環丙基甲酯(0.3 g, 1.08 mmol, 100%純度, 41.6%產率)。

步驟-6. 1'-[4-(二甲基胺磺醯基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸環丙基甲酯之合成：

【0398】 將4-(二甲基胺磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.169 g, 0.596 mmol)添加至1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸環丙基甲酯(0.15 g, 0.542 mmol)及吡啶(0.213 g, 2.7 mmol)於無水乙腈(50 mL)中之混合物中。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到產物1'-[4-(二甲基胺磺醯基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[六氫吡啶-4,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1-甲酸環丙基甲酯(I-145)。產率：21.6 mg, 7.24%；外觀：無色油狀物；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.83 (d,

$J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.67 (d, $J = 14.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.63 (s, 6H), 1.54 (dd, $J = 9.0, 4.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.06 (q, $J = 6.2, 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 0.52 – 0.42 (m, 2H), 0.23 (dt, $J = 6.3, 3.1 \text{ Hz}$, 2H) ; **HPLC**純度 : 100% ; **C₂₂H₂₉N₅O₆S₂** 之 **LCMS** 計算值 : 523.63 ; 實測值 : 524.4 $[M+H]^+$ 。

實例56-N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)苯-1-磺醯亞胺基醯胺(I-146)之合成



步驟-1.6'-甲基螺[環己烷-1,3'-咪唑并[1,2-b]吡唑]-2'(1'H)-酮之合成：

【0399】 將(2Z)-3-胺基丁-2-烯腈(1.05 g, 12.75 mmol)添加至1-胍基環己烷-1-甲酸甲酯二鹽酸鹽(3.12 g, 12.75 mmol)於3 M HCl/H₂O混合物(1/3, 36 mL)中之懸浮液中，且將所得混合物在回流下加熱12小時。接著將其冷卻至室溫且用2.5M氫氧化鈉水溶液中和。用二氯甲烷(30 mL×3)

萃取懸浮液。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且於真空中蒸發，得到呈白色固體之6'-甲基螺[環己烷-1,3'-咪唑并[1,2-b]吡啶]-2'-(1'H)-酮(1.05 g, 5.10 mmol, 100%純度, 40%產率)。

步驟-2. 6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]之合成：

【0400】 於-5°C下將6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-2'-酮(1.05 g, 5.10 mmol)於四氫呋喃(75 mL)中之溶液逐滴添加至氫化鋰鋁(0.237 g, 6.09 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之懸浮液中。在添加後，將溶液升溫至室溫且攪拌12小時。將溶液用水/四氫呋喃(3/4.5 mL)之混合物淬滅。所得混合物過濾，且將濾液於減壓下蒸發，得到6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑] (0.33 g, 1.725 mmol, 100%純度, 33.8%產率)。

步驟-3. 4-[(第三丁基二甲基甲矽烷基)二甲基-S-胺基磺亞胺基]苯-1-磺醯氯之合成：

【0401】 於-78°C下在氬氛圍下將正丁基鋰(0.382 g, 5.97 mmol)於己烷(2.38 mL)中之2.5 M溶液添加至4-溴-N'-(第三丁基二甲基甲矽烷基)-N,N-二甲基苯磺醯亞胺基磺胺(1.88 g, 4.98 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液中且將混合物於-78°C下攪拌1 h。此後，在相同溫度下將SO₂ (0.954 g, 14.9 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液添加至所得混合物中。接著，去除冷卻浴，且將混合物升溫至室溫且攪拌12 h。接著於真空中蒸發溶液。將殘餘物溶解於二氯甲烷(20 mL)中且添加N-氯琥珀醯亞胺(0.797 g, 5.97 mmol)，將反應混合物溫度維持於0°C下。將混合物攪拌30分鐘，接著用乙酸乙酯(20 mL)及水(20 mL)稀釋。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，且過濾，且將濾液於真空中蒸發，得到呈深色樹脂之4-[(第三丁

基二甲基甲矽烷基)二甲基-S-胺基磺亞胺基]苯-1-磺醯氯(1.76 g, 4.43 mmol, 58.66%純度, 52.2%產率), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟-4. N-(第三丁基二甲基甲矽烷基)-N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺醯基)苯-1-磺醯亞胺基醯胺之合成：

【0402】 將4-(二氟甲基)苯-1-磺醯氯(0.387 g, 1.71 mmol)添加至6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑] (0.3 g, 1.56 mmol)及吡啶(0.6 g, 7.80 mmol)於無水乙腈(25 mL)中之混合物中。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈), 得到呈白色固體之1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑] (0.2882 g, 0.755 mmol, 95%純度, 45.8%產率)。針對該化合物提供之分析資料臨時地支持所提出關於1'-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-a]咪唑]之結構。

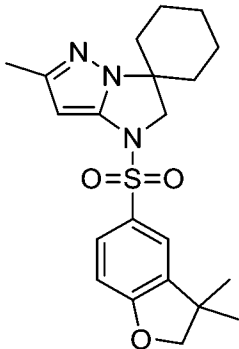
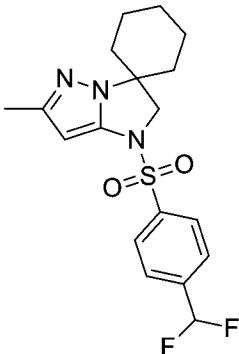
步驟-5. N,N-二甲基-4-((6'-甲基螺[環己烷-1,3'-咪唑并[1,2-b]吡啶]-1'(2'H)-基)磺醯基)苯磺醯亞胺基醯胺之合成：

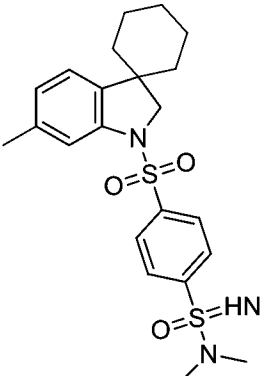
【0403】 在氬氛圍下將TBAF於THF中之1 M溶液(1.55 mL, 0.405 g, 1.55 mmol)添加至N'-(第三丁基二甲基甲矽烷基)-N,N-二甲基-4-((6'-甲基螺[環己烷-1,3'-咪唑并[1,2-b]吡啶]-1'(2'H)-基)磺醯基)苯磺醯亞胺基醯胺(0.86 g, 1.55 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中。將反應混合物攪拌12 h且於真空中蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈), 得到N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶并[1,5-

a]咪唑]-1'-基}磺醯基)苯-1-磺醯亞胺基醯胺(I-146)。產率：81 mg，11.3%；外觀：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.50 (q, *J* = 18.7, 15.1 Hz, 3H), 1.20 (dq, *J* = 54.3, 13.2, 12.4 Hz, 5H)；HPLC純度：100%；C₁₉H₂₇N₅O₃S₂：437.58；實測值之LCMS計算值：438.2 [M+H]⁺。

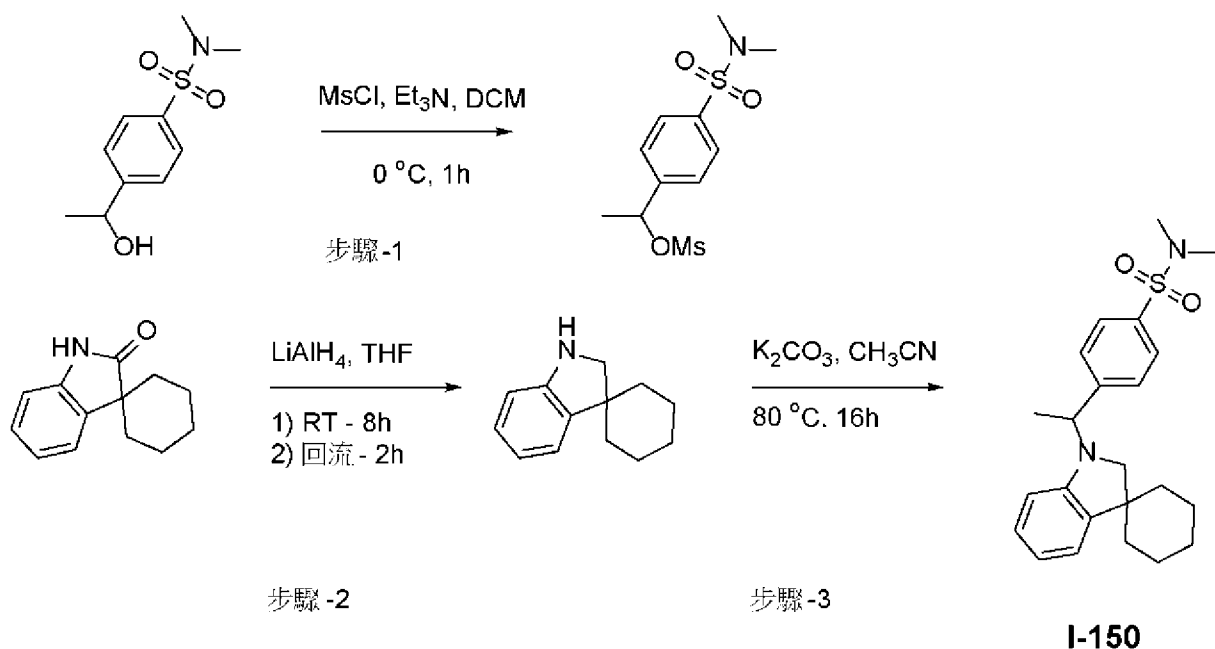
實例57

【0404】 使用類似於用於前一實例之製備之標準化學操作及程序來製備以下化合物。

化合物編號	結構	分析資料
I-147		產率：108.6 mg，16.4%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.72 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.60 (dt, <i>J</i> = 13.5, 4.0 Hz, 2H), 1.50 (td, <i>J</i> = 12.4, 3.9 Hz, 2H), 1.46 – 1.42 (m, 1H), 1.25 (s, 8H), 1.15 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₃ S之LCMS計算值：401.21；實測值：402.2 [M+H] ⁺ 。
I-148		產率：288.2 mg，45.8%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (t, <i>J</i> = 55.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.61 (dt, <i>J</i> = 13.9, 4.3 Hz, 2H), 1.52 (td, <i>J</i> = 12.3, 3.9 Hz, 2H), 1.47 – 1.42 (m, 1H), 1.31 – 1.21 (m, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 3H)；HPLC純度：100%；C ₁₈ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₂ S之LCMS計算值：381.44；實測值：382.2 [M+H] ⁺ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-149		產率：356.7 mg，36.6%；外觀：黃色固體； ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.06 – 7.86 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.41 – 1.06 (m, 5H), 0.94 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H)； HPLC純度：100%；C₂₂H₂₉N₃O₃S₂之LCMS計算值：447.61；實測值：448.2 [M+H]⁺。

實例58-4-(1-{1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}乙基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(I-150)之合成



步驟-1. 甲磺酸1-[4-(二甲基胺磺醯基)苯基]乙酯之合成：

【0405】 將三乙胺(0.164 g, 1.63 mmol)添加至4-(1-羟基乙基)-N,N-二甲基苯磺醯胺(0.250 g, 1.09 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。將溶液於冰-水浴中冷卻且逐滴添加甲磺醯氯(0.148 g, 1.30 mmol)。將混合物於0°C下攪拌1 h且傾倒至水(20 mL)中。分離各層且用二氯甲烷(10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物相繼用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下蒸發，得到呈淺黃色固體之甲磺酸1-[4-(二甲基胺磺醯基)苯基]乙酯(0.325 g，1.05

mmol，95%純度，91.9%產率)。

步驟-2. 1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]之合成：

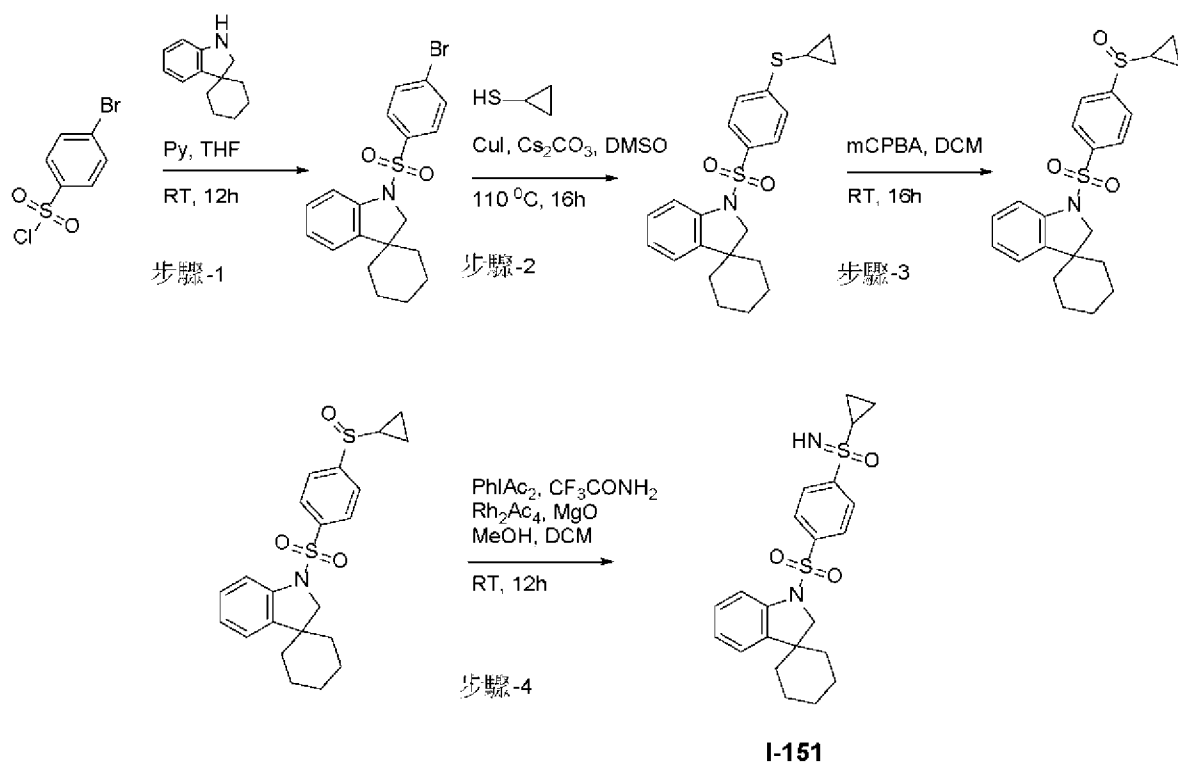
【0406】 將 1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮 (0.55 g, 2.73 mmol) 於 THF (1 mL) 中之溶液添加至 LiAlH_4 (0.117 g, 3.09 mmol) 於 THF (10 mL) 中之懸浮液中。將反應混合物於室溫下攪拌 8 h，接著回流 2 h。將混合物冷卻至室溫且小心地用 H_2O (0.12 mL)，接著用 6 N NaOH 水溶液 (0.12 mL) 淬滅。接著將混合物用水 (5 mL) 稀釋。將所得漿液過濾；將濾液於減壓下濃縮且溶解於乙酸乙酯 (20 mL) 中。將有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮，得到 1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (0.51 g, 2.58 mmol, 95%純度，94.7%產率)。

步驟-3. 4-[(3-環己基-4-氟-1H-吡啶-1-基)磺醯基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺之合成：

【0407】 將二碳酸鉀 (0.439 g, 3.18 mmol) 添加至 1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (0.2 g, 1.06 mmol) 及甲磺酸 1-[4-(二甲基胺磺醯基)苯基]乙酯 (0.325 g, 1.06 mmol) 於乙腈 (10 mL) 中之溶液中。將反應混合物於 80°C 下攪拌 16 h。在完成 (TLC 控制) 後，將反應混合物用水 (10 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取。將合併之有機萃取物用水 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮。將粗製產物藉由 HPLC (去離子水/HPLC 級乙腈、氨) 純化，提供 4-(1-{1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基}乙基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺 (I-150)。產率：67.6 mg, 15.2%；外觀：黃色固體； ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.70 (dd, $J = 9.1, 7.4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.96 (dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.88 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.55 – 6.47 (m, 1H), 6.29 (d, $J =$

7.8 Hz, 1H), 4.84 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 2.57 (s, 6H), 1.66 – 1.53 (m, 6H), 1.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.44 (tt, $J = 13.0, 6.3$ Hz, 1H), 1.36 – 1.18 (m, 3H); **HPLC純度**：100%；**C₂₃H₃₀N₂O₂S之LCMS計算值**：398.56；**實測值**：399.4 [M+H]⁺。

實例59-環丙基(亞胺基)(4-(螺[環己烷-1,3'-吡啶]-1'-基磺醯基)苯基)-λ⁶-硫烷酮(sulfanone) (I-151)之合成



步驟-1. 苄基1'-(4-溴苯磺醯基)-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]之合成：

【0408】將吡啶(0.471 mL, 5.84 mmol)及4-溴苯-1-磺醯氯(1 g, 3.91 mmol)添加至苄基1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (0.805 g, 4.3 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌12小時。於減壓下蒸發溶劑。對殘餘物之急速層析純化(己烷/氯仿/MTBE)得到苄基1'-(4-溴苯磺醯基)-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (1.4 g, 3.1 mmol, 90%純度, 79.7%產率)。

步驟-2. 1'-((4-(環丙基硫代)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]之合成：

【0409】 將1'-(4-溴苯磺醯基)-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (0.5 g, 1.23 mmol)、環丙烷硫醇(0.136 g, 1.84 mmol)、碳酸二鉍(1+) (0.8 g, 2.46 mmol)及碘化亞銅(0.0584 g, 0.307 mmol)於DMSO (20 mL)中之混合物於110°C下攪拌隔夜。接著將反應混合物冷卻至室溫，用水(40 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。將合併層經硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下蒸發。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到1'-((4-(環丙基硫代)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吡啶] (0.2 g, 0.5 mmol, 100%純度, 26%產率)。

步驟-3. 1'-[4-(環丙烷亞磺醯基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶]之合成：

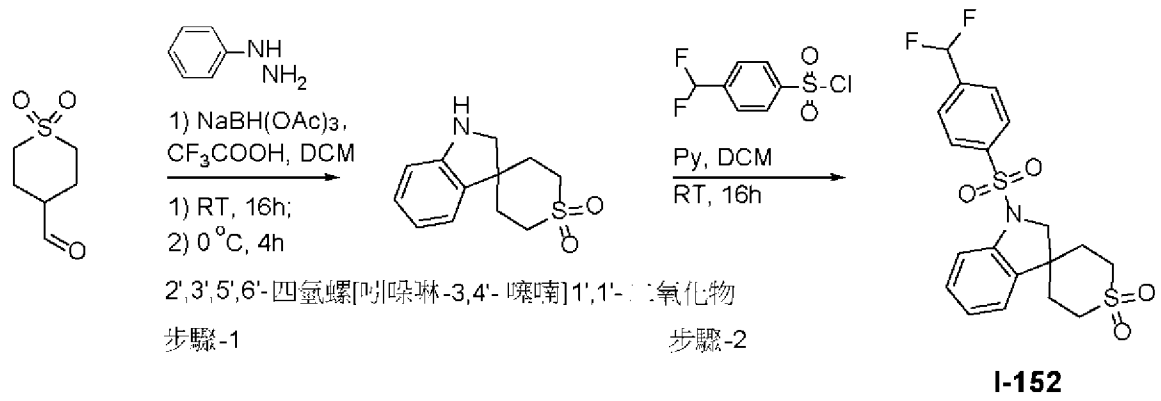
【0410】 將3-氯苯-1-過氧甲酸(0.0862 g, 0.5 mmol)添加至1'-[4-(環丙基硫烷基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (0.2 g, 0.5 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。將混合物攪拌隔夜，接著用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)洗滌且蒸發至乾燥。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到1'-[4-(環丙烷亞磺醯基)苯磺醯基]-1',2'-二氫螺[環己烷-1,3'-吡啶] (0.074 g, 0.178 mmol, 100%純度, 35.8%產率)。

步驟-4. 1'-((4-(環丙烷磺亞胺醯基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吡啶]之合成：

【0411】 將1'-((4-(環丙基亞磺醯基)苯基)磺醯基)螺[環己烷-1,3'-吡啶] (0.0743 g, 0.178 mmol)、三氟乙醯胺(0.0441 g, 0.391 mmol)、二乙酸碘苯(0.0943 g, 0.293 mmol)及氧化鎂(0.0315 g, 0.783 mmol)於甲醇/二氯甲烷混合物(1/1, 30mL)中混合。將混合物攪拌5分鐘，用乙酸鉍(II)二聚物(0.0039 g, 0.0089 mmol)處理，且於室溫下攪拌12小時。接著，將

懸浮液用甲醇(25 mL)稀釋，用飽和碳酸鉀溶液(30 mL)處理，且於室溫下攪拌4小時。此後，將混合物用水(50 mL)處理，且將有機相分離並藉助矽藻土過濾。用二氯甲烷(30 mL×3)萃取水相。於減壓下蒸發溶劑且使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到1'-((4-(環丙烷磺亞胺基)苯基)磺基)螺[環己烷-1,3'-吡啶啉] (I-151)。產率：6.7 mg，8.3%；外觀：無色油狀物；¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.08 – 7.96 (m, 4H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 8.3, 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.55 (tt, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.68 – 1.62 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 3H), 1.32 – 1.22 (m, 5H), 1.20 – 1.14 (m, 1H), 1.13 – 1.07 (m, 1H), 0.95 (dtd, *J* = 8.9, 7.5, 5.2 Hz, 1H)；HPLC純度：100%；C₂₂H₂₆N₂O₃S₂之LCMS計算值：430.58；實測值：431.2 [M+H]⁺。

實例60-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺基)-2',3',5',6'-四氫螺[吡啶啉-3,4'-噻喃] 1',1'-二氧化物(I-152)之合成



步驟-1. 1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-[1 λ⁶]硫雜環己烷]-1',1'-二酮之合成：

【0412】 將1,1-二側氧基-[1 λ⁶-硫雜環己烷-4-甲醛] (1 g, 6.16 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液逐滴添加至苯基肼(0.9 g, 8.31 mmol)及三氟乙酸(7 g, 61.6 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物中。將混合物於

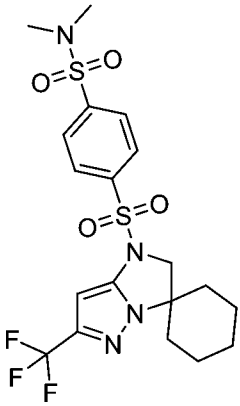
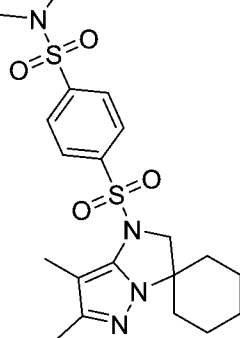
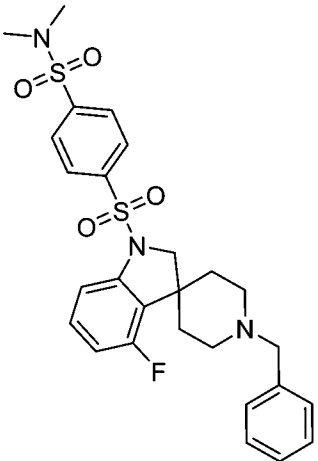
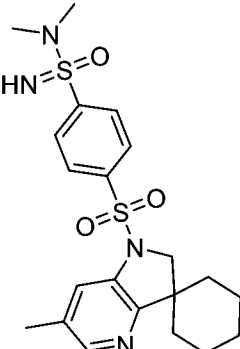
35°C下攪拌隔夜。接著將反應混合物冷卻至0°C，且將三乙醯氧基硼氫化鈉(3.89 g, 18.4 mmol)緩慢添加至溶液中，接著於RT下攪拌4小時。此後，將混合物用6% NH₄OH水溶液(25 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發至乾燥，得到1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-[1λ⁶]硫雜環己烷]-1',1'-二酮(1.3 g, 5.47 mmol, 100%純度, 89%產率)。

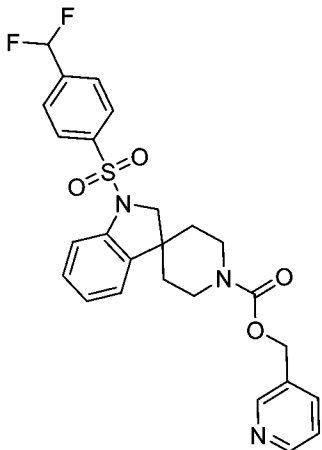
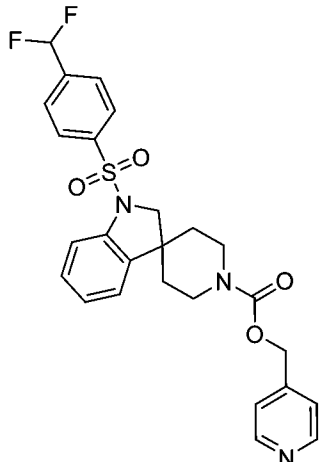
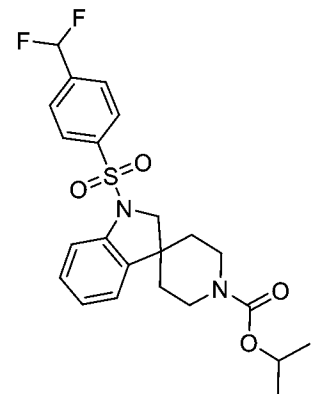
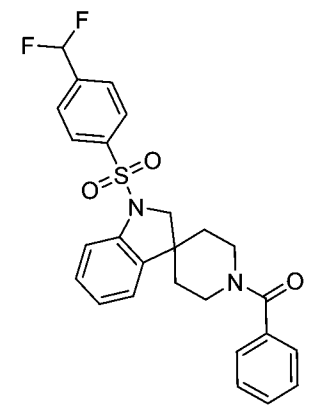
步驟-2. 1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-[1λ⁶]硫雜環己烷]-1',1'-二酮之合成：

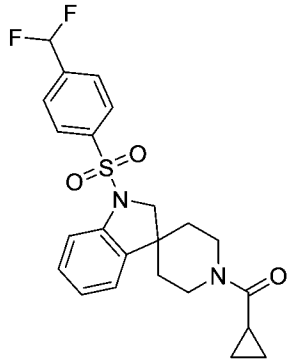
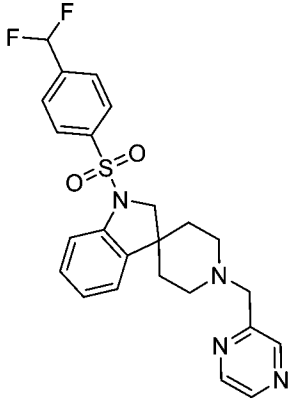
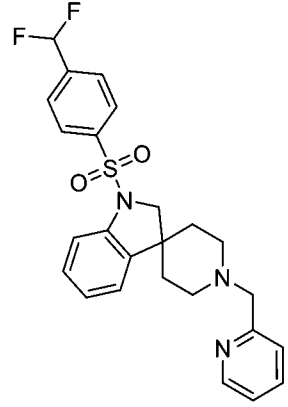
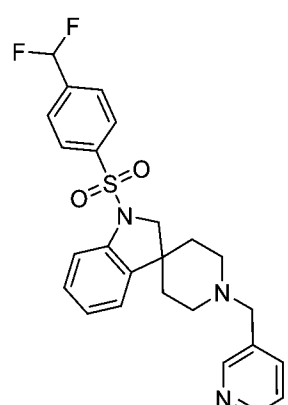
【0413】 將4-(二氟甲基)苯-1-磺醯氯(0.251 g, 1.11 mmol)添加至1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-[1λ⁶]硫雜環己烷]-1',1'-二酮(0.24 g, 1.01mmol)及吡啶(0.399 g, 5.05 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之冰冷卻溶液中。將反應混合物升溫至室溫且攪拌直至完成(隔夜, NMR控制)。此後，將反應混合物用水(10 mL)稀釋，且將有機層分離，經硫酸鎂乾燥，過濾，且於真空中濃縮。使殘餘物經受HPLC純化(去離子水/HPLC級乙腈)，得到1-[4-(二氟甲基)苯磺醯基]-1,2-二氫螺[吡啶-3,4'-[1λ⁶]硫雜環己烷]-1',1'-二酮(I-152)。產率：192.3 mg, 42.2%；外觀：粉色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 6.92 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.35 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.94 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.12 (t, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.48 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C₁₉H₁₉F₂NO₄S₂LCMS計算值：427.48；實測值：428.0 [M+H]⁺。

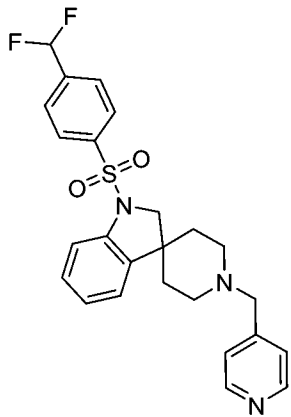
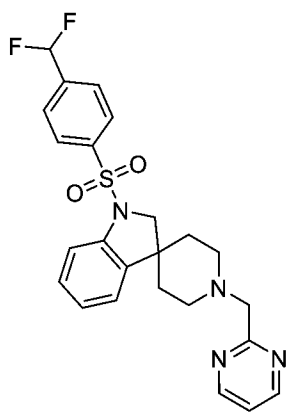
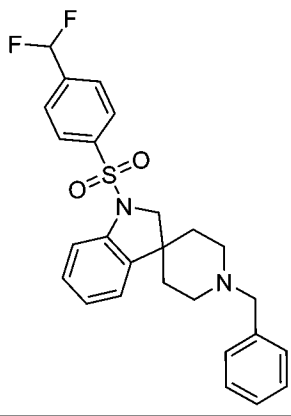
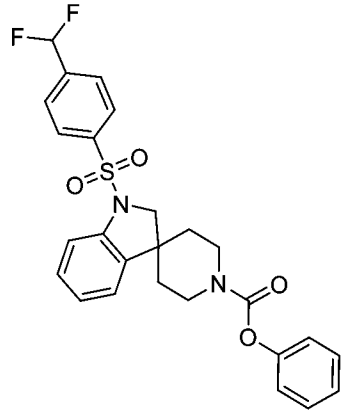
實例61

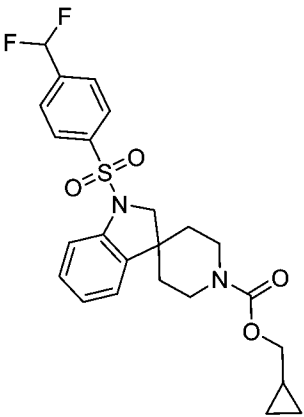
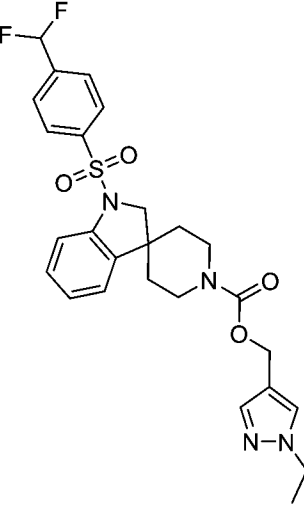
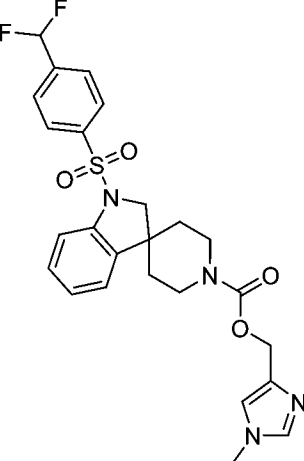
【0414】 使用熟習此項技術者已知及理解之習用修改，根據上述實施例中提供之方法製備以下化合物。

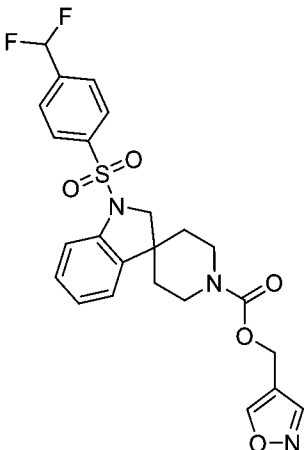
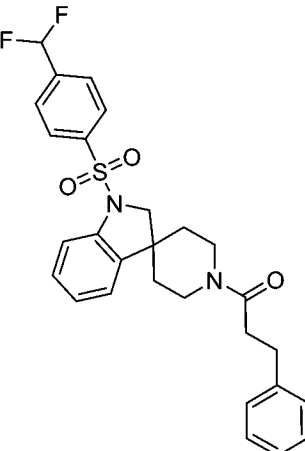
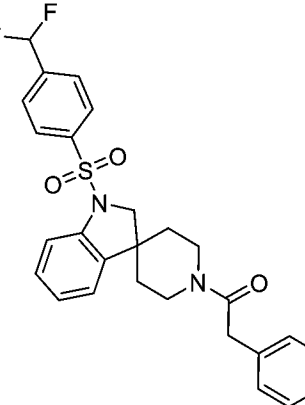
化合物編號	結構	分析資料
I-153		產率：673.2 mg，64.8%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 – 8.15 (m, 2H), 8.05 – 7.94 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.62 (s, 6H), 1.69 – 1.55 (m, 4H), 1.47 (s, 1H), 1.31 (h, <i>J</i> = 12.4, 11.5 Hz, 5H)；HPLC純度：100%； C ₁₉ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₄ S ₂ 之LCMS計算值：492.53；實測值：493.0[M+H] ⁺ 。
I-154		產率：702.7 mg，73.7%；外觀：粉色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.07 – 7.94 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.14 – 2.06 (m, 6H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.49 – 1.36 (m, 3H), 1.31 – 1.06 (m, 3H), 0.89 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H).；HPLC純度：100%； C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₄ S ₂ 之LCMS計算值：452.59；實測值：453.4[M+H] ⁺ 。
I-155		產率：1170 mg，53.4%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 5H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.65 – 2.61 (m, 2H), 1.98 – 1.86 (m, 4H), 1.12 – 1.02 (m, 2H).；HPLC純度：100%； C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₄ S ₂ 之LCMS計算值：543.67；實測值：544.2[M+H] ⁺ 。
I-157		產率：157.2 mg，22.6%；外觀：橙色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 – 7.98 (m, 3H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.62 – 1.49 (m, 3H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 1.34 – 1.10 (m, 3H), 0.96 (m, 2H).；HPLC純度：100%； C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₃ S ₂ 之LCMS計算值：448.6；實測值：449.4[M+H] ⁺ 。

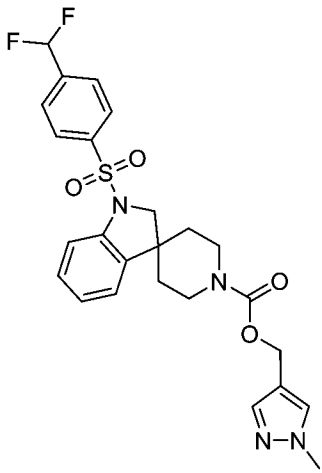
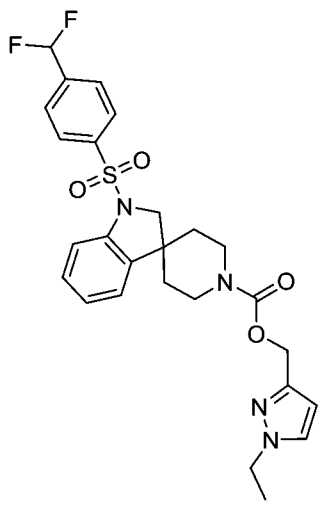
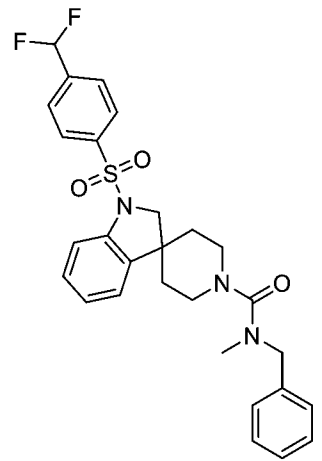
化合物編號	結構	分析資料
I-158		產率：37.5 mg，29.9%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.51 – 8.40 (m, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.77 – 7.67 (m, 3H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.13 – 6.77 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 3.96 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.00 – 2.78 (m, 2H), 1.71 – 1.52 (m, 2H), 1.20 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₆ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₄ S之LCMS計算值：513.56；實測值：514.2[M+H] ⁺ 。
I-159		產率：38.9 mg，31%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.18 – 6.74 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.99 – 2.83 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₆ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₄ S之LCMS計算值：513.56；實測值：514.0[M+H] ⁺ 。
I-160		產率：38.7 mg，30.8%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.07 (m, 3H), 7.07 – 6.96 (m, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.87 – 3.70 (m, 2H), 3.00 – 2.70 (m, 2H), 1.58 – 1.46 (m, 2H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H), 1.07 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₃ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：464.53；實測值：465.2[M+H] ⁺ 。
I-161		產率：32.8 mg，26.1%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 5H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.17 – 6.96 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 18.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.22 – 3.11 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.21 – 1.08 (m, 2H).；HPLC純度：97.44%；C ₂₆ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₃ S之LCMS計算值：482.55；實測值：483.2[M+H] ⁺ 。

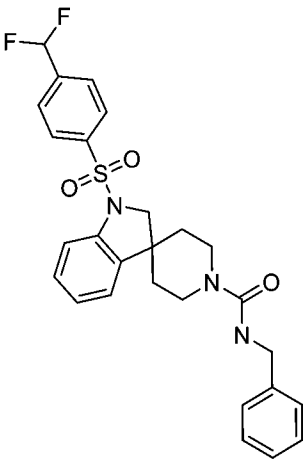
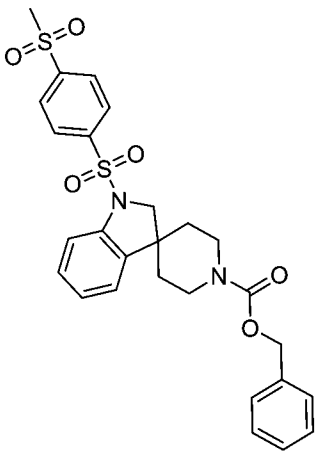
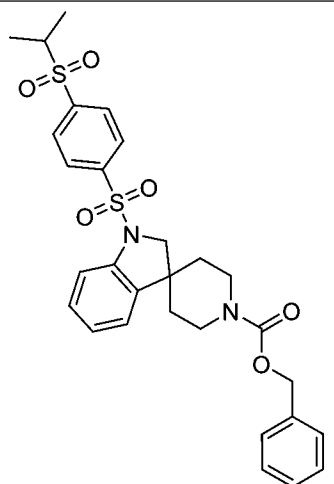
化合物編號	結構	分析資料
I-162		產率：33.3 mg，26.7%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.14 – 6.79 (m, 3H), 4.31 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.06 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.72 (m, 1H), 3.33 – 3.21 (m, 1H), 3.19 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.73 – 1.46 (m, 2H), 1.37 – 1.09 (m, 2H), 0.79 (s, 2H), 0.74 – 0.63 (m, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₃ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₃ S之LCMS計算值：446.51；實測值：447.2[M+H] ⁺ 。
I-163		產率：28.6 mg，22.7%；外觀：黃色油狀物； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 6.95 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.69 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.09 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H).；HPLC純度：97.4%；C ₂₄ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₂ S之LCMS計算值：470.54；實測值：471.2[M+H] ⁺ 。
I-164		產率：48.8 mg，38.9%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 – 8.41 (m, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.77 – 7.70 (m, 3H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 6.93 (m, 5H), 3.82 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.68 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.09 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.14 – 1.04 (m, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂ S之LCMS計算值：469.55；實測值：470.0[M+H] ⁺ 。
I-165		產率：30.9 mg，24.6%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.72 – 7.59 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 6.90 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.64 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂ S之LCMS計算值：469.55；實測值：470.0[M+H] ⁺ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-166		產率：35.7 mg，28.4%；外觀：黃色油狀物； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 – 8.45 (m, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 6.95 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.64 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 2.05 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂ S之LCMS計算值：469.55；實測值：470.0[M+H] ⁺ 。
I-167		產率：mg，%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.26 – 6.92 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 2.18 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.09 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H).；HPLC純度：96.39%；C ₂₄ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₂ S之LCMS計算值：470.54；實測值：471.2[M+H] ⁺ 。
I-168		產率：26.8 mg，21.3%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 7.16 – 6.96 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.65 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.09 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₆ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₂ S之LCMS計算值：468.56；實測值：469.0[M+H] ⁺ 。
I-169		產率：156.2 mg，75.1%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 6.96 (m, 5H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 1.81 – 1.61 (m, 2H), 1.16 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H).；HPLC純度：98.27%；C ₂₆ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：498.54；實測值：499.2[M+H] ⁺ 。

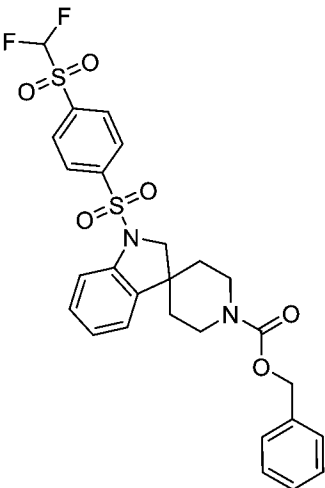
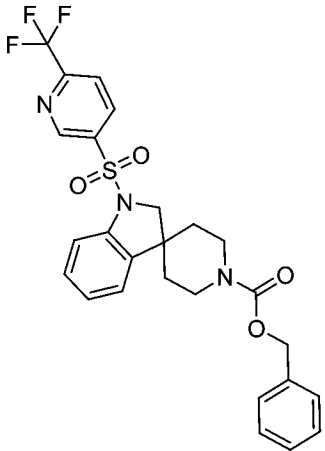
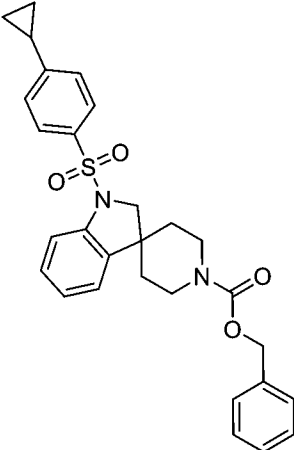
化合物編號	結構	分析資料
I-170		產率：58.9 mg，46.9%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 1H), 7.12 – 6.79 (m, 3H), 3.95 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.83 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.98 – 2.78 (m, 2H), 1.68 – 1.54 (m, 2H), 1.29 – 1.16 (m, 2H), 1.15 – 1.02 (m, 1H), 0.59 – 0.45 (m, 2H), 0.32 – 0.22 (m, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：476.54；實測值：477.2[M+H] ⁺ 。
I-171		產率：17.5 mg，16.6%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.79 – 7.70 (m, 3H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 6.94 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.08 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 34.4 Hz, 2H), 2.98 – 2.74 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.05 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₄ S之LCMS計算值：530.59；實測值：531.2[M+H] ⁺ 。
I-172		產率：72.6 mg，62.6%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.32 – 6.95 (m, 5H), 4.87 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.90 – 3.72 (m, 2H), 3.00 – 2.78 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₄ S之LCMS計算值：516.56；實測值：517.0[M+H] ⁺ 。

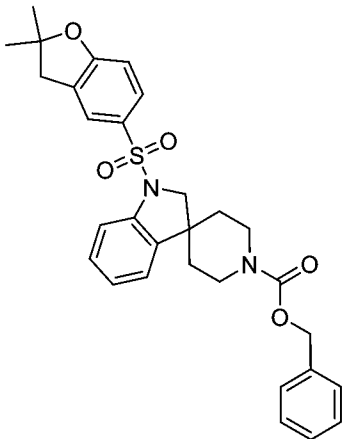
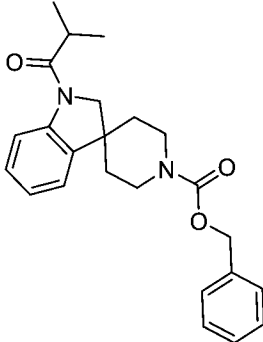
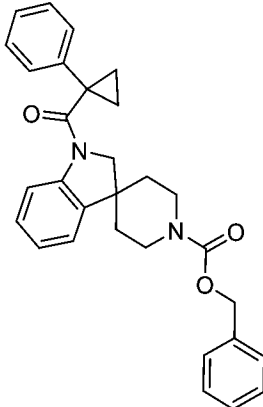
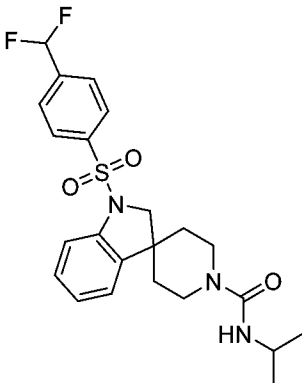
化合物編號	結構	分析資料
I-173		產率：41.6 mg，20.2%；外觀：黃色油狀物； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.31 – 6.94 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 3.06 – 2.76 (m, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 2H), 1.08 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₄ H ₂₃ F ₂ N ₃ O ₅ S之LCMS計算值：504.52；實測值：505.2[M+H] ⁺ 。
I-174		產率：57.6 mg，54.9%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.12 (m, 6H), 7.10 – 6.80 (m, 3H), 4.36 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 2H), 3.73 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 3.09 (t, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 3H), 1.47 (q, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 1.17 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₈ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₃ S之LCMS計算值：510.6；實測值：511.2[M+H] ⁺ 。
I-175		產率：24.1 mg，22.8%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 4H), 7.11 – 6.93 (m, 3H), 4.26 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 3.77 – 3.60 (m, 2H), 3.07 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 2.66 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 1.12 – 0.95 (m, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₇ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₃ S之LCMS計算值：496.57；實測值：497.0[M+H] ⁺ 。

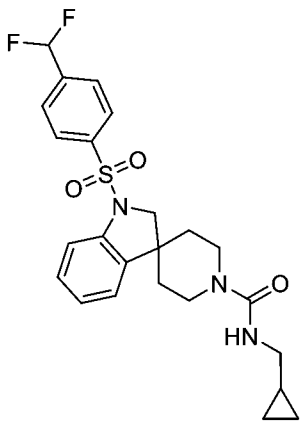
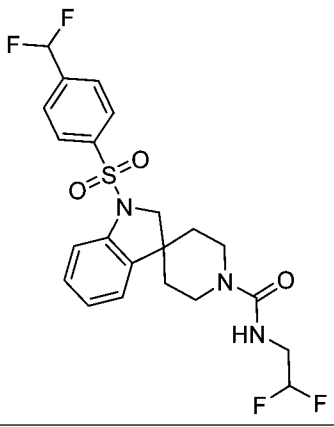
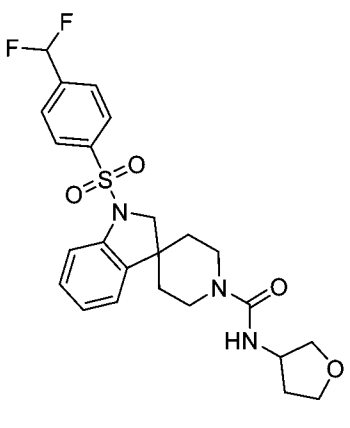
化合物編號	結構	分析資料
I-176		產率：16 mg，15.2%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 6.99 (m, 3H), 4.89 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.98 – 2.78 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₄ S之LCMS計算值：516.56；實測值：517.0[M+H] ⁺ 。
I-177		產率：92.4 mg，41.1%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.31 – 6.92 (m, 4H), 6.22 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.09 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.89 (s, 0H), 3.83 (s, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.07 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC純度：97.29%；C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₄ S之LCMS計算值：530.59；實測值：531.2[M+H] ⁺ 。
I-178		產率：8.5 mg，6.16%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 6.94 (m, 7H), 4.30 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.44 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 5.2, 2.1 Hz, 1H), 2.83 (t, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.72 – 1.55 (m, 2H), 1.08 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₈ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₃ S之LCMS計算值：525.61；實測值：526.4[M+H] ⁺ 。

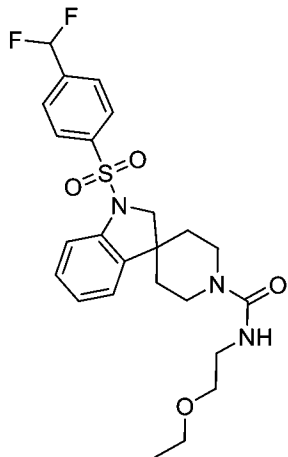
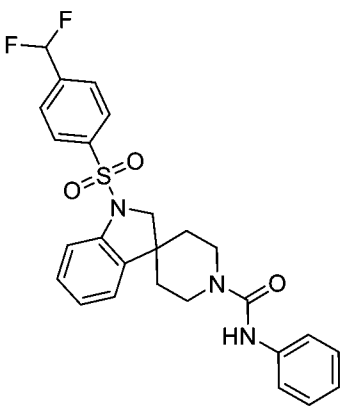
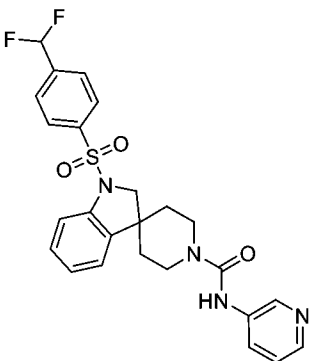
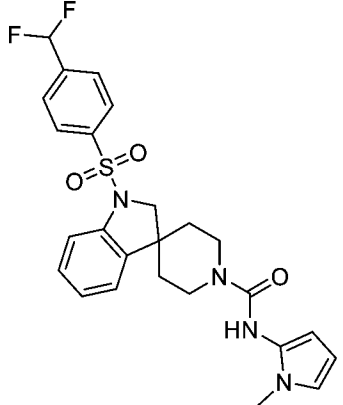
化合物編號	結構	分析資料
I-179		產率：208.6 mg，48.8%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 7H), 7.12 – 7.02 (m, 2H), 4.23 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.53 (td, <i>J</i> = 13.0, 4.3 Hz, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₇ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₃ S之LCMS計算值：511.59；實測值：512.2[M+H] ⁺ 。
I-180		產率：50.1 mg，31.6%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (s, 4H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 5H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.07 – 2.79 (m, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H)；HPLC純度：98%；C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₆ S ₂ 之LCMS計算值：540.65；實測值：541.2[M+H] ⁺ 。
I-181		產率：63.8 mg，18.9%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.07 (q, <i>J</i> = 8.3 Hz, 4H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 5H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.51 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.04 (s, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O ₆ S ₂ 之LCMS計算值：569.7；實測值：570.0[M+H] ⁺ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-182		產率：332.3 mg，30.5%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (h, <i>J</i> = 5.9 Hz, 4H), 7.31 (td, <i>J</i> = 6.5, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.02 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 2H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.97 (d, <i>J</i> = 42.7 Hz, 2H), 1.60 (td, <i>J</i> = 13.2, 4.5 Hz, 2H), 1.19 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₆ S ₂ 之LCMS計算值：553.66；實測值：554.0[M+H] ⁺ 。
I-183		產率：89.1 mg，56.7%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.03 (s, 4H), 3.99 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 – 2.80 (m, 2H), 1.72 – 1.54 (m, 2H), 1.25 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC純度：99%；C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₅ S之LCMS計算值：504.6；實測值：505.2[M+H] ⁺ 。
I-184		產率：41.8 mg，28.6%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 4H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.24 – 6.94 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.01 – 2.72 (m, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₃ 之LCMS計算值：426.52；實測值：427.2[M+H] ⁺ 。
I-185		產率：72.3 mg，46%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.73 (s, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 6H), 7.25 – 6.98 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.06 – 3.85 (m, 4H), 3.02 – 2.71 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₈ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₃ 之LCMS計算值：476.52；實測值：477.2[M+H] ⁺ 。

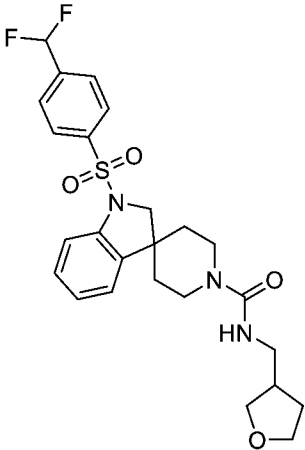
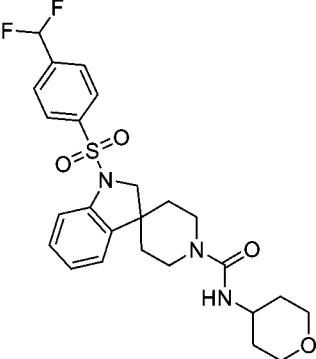
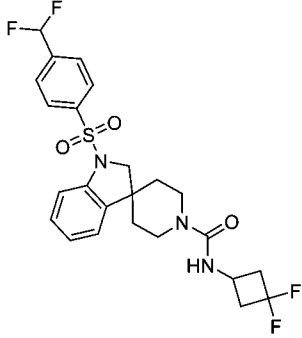
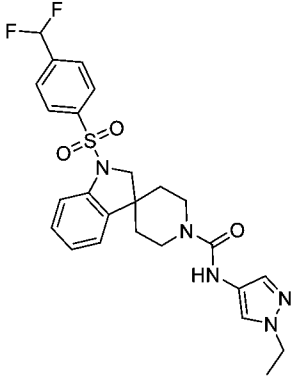
化合物編號	結構	分析資料
I-186		產率：87.3 mg，55.6%；外觀：橙色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.21 – 8.13 (m, 4H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.18 (m, 8H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 2H), 3.01 – 2.79 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 0.98 (s, 2H).；HPLC純度：100%； C ₂₇ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₆ S ₂ 之LCMS計算值：577.63； 實測值：578.8[M+H] ⁺ 。
I-187		產率：83.7 mg，53.3%；外觀：橙色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 4H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.10 – 6.99 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.10 – 2.82 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 2H), 1.24 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).； HPLC純度：100%；C ₂₆ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₄ S之LCMS計算值：531.55；實測值：532.0[M+H] ⁺ 。
I-188		產率：77.9 mg，49.6%；外觀：橙色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.97 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.98 – 2.80 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.66 – 1.51 (m, 2H), 1.19 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 1.12 – 0.97 (m, 2H), 0.80 – 0.65 (m, 2H).； HPLC純度：99%；C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：502.63；實測值：503.2[M+H] ⁺ 。

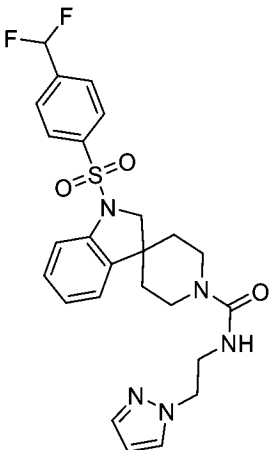
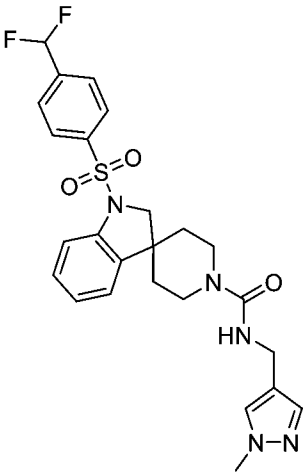
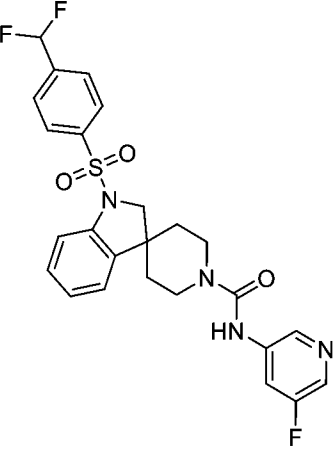
化合物編號	結構	分析資料
I-189		產率：90.4 mg，57.5%；外觀：黃色固體； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.38 – 7.24 (m, 5H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.88 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.99 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 1.71 – 1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.22 (d, J = 13.4 Hz, 2H).；HPLC純度：100%； $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 之LCMS計算值：532.66；實測值：533.2[M+H] $^+$ 。
I-190		產率：88.9 mg，56.6%；外觀：淺褐色固體； $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 4H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 7.03 – 6.93 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.01 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.13 – 2.97 (m, 2H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.61 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 6H).；HPLC純度：100%； $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ 之LCMS計算值：392.5；實測值：393.2[M+H] $^+$ 。
I-191		產率：14.2 mg，9.05%；外觀：黃色固體； $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 7H), 7.27 – 7.12 (m, 5H), 7.06 – 6.94 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.83 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.64 – 2.50 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.33 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.26 (s, 2H).；HPLC純度：100%； $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ 之LCMS計算值：466.58；實測值：467.1[M+H] $^+$ 。
I-192		產率：43.2 mg，34.4%；外觀：黃色固體； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.12 – 6.81 (m, 3H), 5.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 2.72 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 1.64 – 1.49 (m, 2H), 1.17 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.12 – 0.99 (m, 6H).；HPLC純度：100%； $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 之LCMS計算值：463.54；實測值：464.2[M+H] $^+$ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-193		產率：37.9 mg，30.2%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.19 – 6.97 (m, 3H), 6.54 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 13.4, 12.9 Hz, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 0.93 – 0.84 (m, 1H), 0.39 – 0.30 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₄ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₃ S之LCMS計算值：475.55；實測值：476.2[M+H] ⁺ 。
I-194		產率：33.1 mg，26.3%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.04 – 6.78 (m, 3H), 6.03 – 5.67 (m, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.42 – 3.30 (m, 2H), 2.81 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 2H), 1.18 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC純度：96.3%；C ₂₂ H ₂₃ F ₄ N ₃ O ₃ S之LCMS計算值：485.5；實測值：486.0[M+H] ⁺ 。
I-195		產率：7.8 mg，6.79%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 6.98 (m, 3H), 6.45 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 3.40 (dd, <i>J</i> = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 2.73 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.57 – 1.41 (m, 2H), 1.06 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₄ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₄ S之LCMS計算值：491.55；實測值：492.2[M+H] ⁺ 。

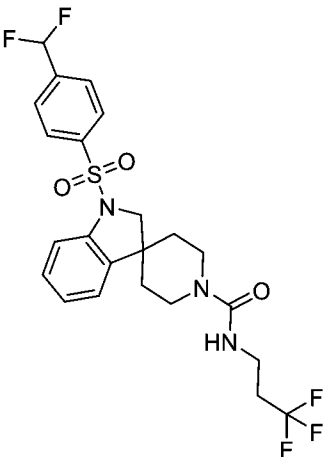
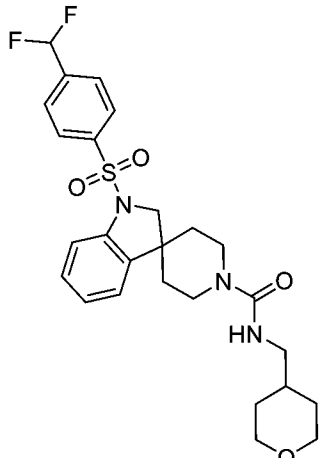
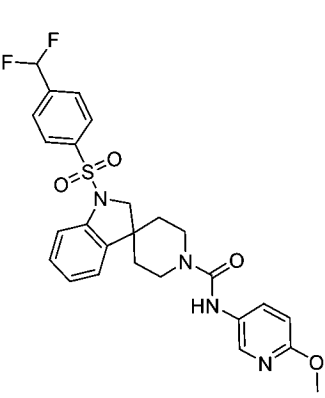
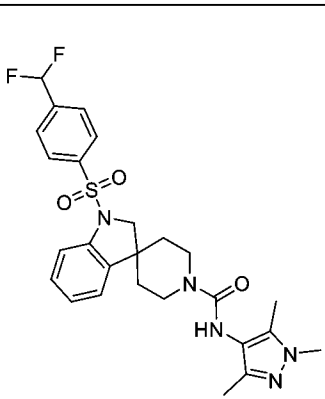
化合物編號	結構	分析資料
I-196		產率：59.1 mg，47.1%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 1H), 7.12 – 6.80 (m, 3H), 6.34 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 3H), 3.45 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.40 – 3.29 (m, 2H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 2.76 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 2H), 1.22 – 1.12 (m, 5H).；HPLC 純度：100%；C ₂₄ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₄ S之LCMS計算值：493.57；實測值：494.2[M+H] ⁺ 。
I-197		產率：12.4 mg，9.83%；外觀：褐色油狀物； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.29 – 7.08 (m, 5H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.89 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.14 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H).；HPLC 純度：98.48%；C ₂₆ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₃ S之LCMS計算值：497.56；實測值：498.2[M+H] ⁺ 。
I-198		產率：16.7 mg，14.4%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.31 – 8.23 (m, 1H), 8.19 – 8.14 (m, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.28 – 6.98 (m, 4H), 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.00 – 2.91 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC 純度：100%；C ₂₅ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₃ S之LCMS計算值：498.55；實測值：499.0[M+H] ⁺ 。
I-199		產率：23.5 mg，10.9%；外觀：粉色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.22 – 6.98 (m, 3H), 6.53 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.84 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 5.66 (dd, <i>J</i> = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.94 – 3.89 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 1.57 (td, <i>J</i> = 13.1, 4.3 Hz, 2H), 1.09 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H)；HPLC 純度：97.6%；C ₂₅ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₃ S之LCMS計算值：500.56；實測值：501.2[M+H] ⁺ 。

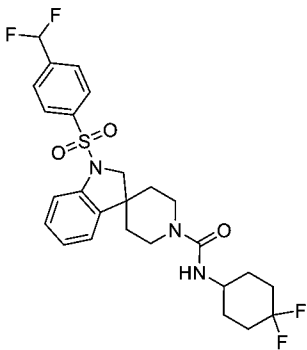
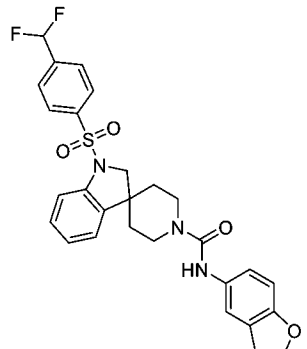
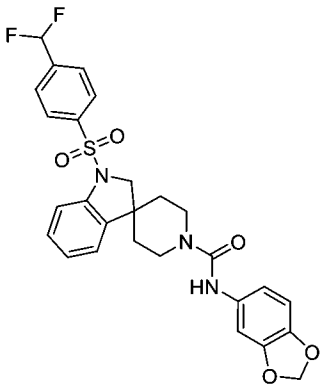
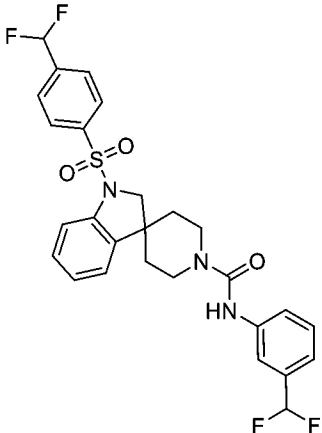
化合物編號	結構	分析資料
I-200		產率：124.1 mg，57.6%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.03 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.87 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.57 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H), 1.13 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₄ H ₂₅ F ₂ N ₅ O ₃ S之LCMS計算值：501.55；實測值：502.0[M+H] ⁺ 。
I-201		產率：99.1 mg，46.1%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 6.94 (m, 5H), 3.94 (s, 2H), 3.92 – 3.74 (m, 4H), 2.84 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.68 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₂ H ₂₂ F ₅ N ₃ O ₃ S之LCMS計算值：503.49；實測值：504.0[M+H] ⁺ 。
I-202		產率：76.1 mg，37.3%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.04 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 4H), 2.94 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₃ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₃ S ₂ 之LCMS計算值：504.57；實測值：505.2[M+H] ⁺ 。
I-203		產率：55.7 mg，48.5%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 6.97 (m, 3H), 6.51 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 3.87 – 3.77 (m, 3H), 3.71 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.03 (q, <i>J</i> = 5.8, 5.4 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.87 – 1.69 (m, 3H), 1.54 – 1.44 (m, 3H), 1.04 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₄ S之LCMS計算值：506.58；實測值：506.2[M+H] ⁺ 。

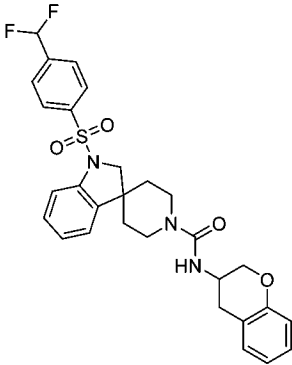
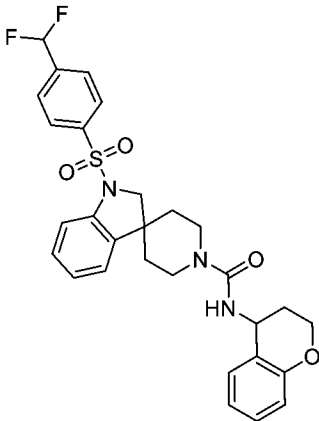
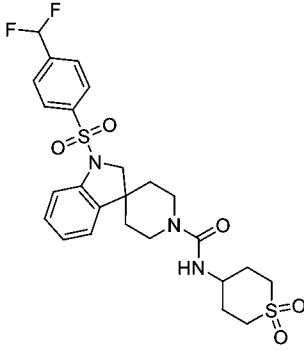
化合物編號	結構	分析資料
I-204		產率：64.1 mg，51%；外觀：橙色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.12 – 6.79 (m, 3H), 6.54 – 6.38 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 4H), 3.78 – 3.67 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.75 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.67 – 1.50 (m, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₄ S之LCMS計算值：506.58；實測值：506.0[M+H] ⁺ 。
I-205		產率：52.2 mg，41.5%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 6.97 (m, 3H), 6.26 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 27.8, 12.2 Hz, 4H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 2.72 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.45 – 1.36 (m, 2H), 1.06 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₄ S之LCMS計算值：506.58；實測值：506.0[M+H] ⁺ 。
I-206		產率：46.3 mg，36.8%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 6.98 (m, 3H), 6.82 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 2.83 – 2.73 (m, 4H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₄ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₃ S之LCMS計算值：511.54；實測值：512.2[M+H] ⁺ 。
I-207		產率：3.2 mg，2.55%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.00 (m, 3H), 4.01 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.97 – 3.85 (m, 4H), 2.85 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.11 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₇ F ₂ N ₅ O ₃ S之LCMS計算值：515.58；實測值：516.4[M+H] ⁺ 。

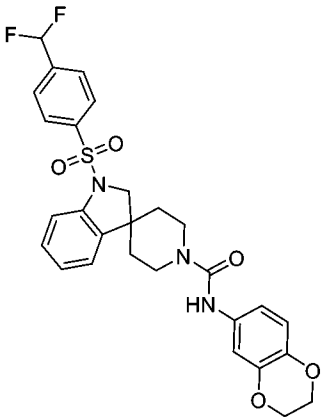
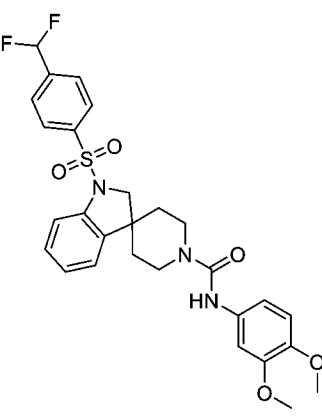
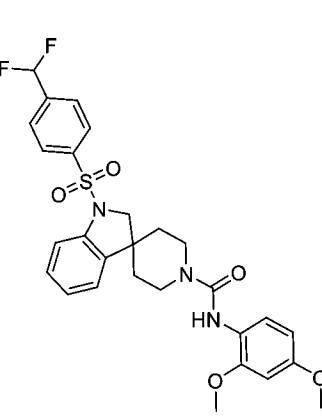
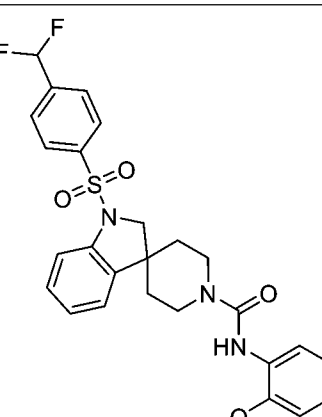
化合物編號	結構	分析資料
I-208		產率：40.4 mg，32.1%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 – 7.90 (m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.13 – 6.78 (m, 3H), 6.58 – 6.43 (m, 1H), 6.22 – 6.09 (m, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 4H), 3.40 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC 純度：100%；C ₂₅ H ₂₇ F ₂ N ₅ O ₃ S之LCMS計算值：515.58；實測值：516.0[M+H] ⁺
I-209		產率：47.5 mg，13.6%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.77 – 2.69 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.04 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H).；HPLC純度：97.92%； C ₂₅ H ₂₇ F ₂ N ₅ O ₃ S之LCMS計算值：515.58；實測值：516.0[M+H] ⁺ 。
I-210		產率：91.2 mg，41.4%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.28 – 6.97 (m, 5H), 3.94 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 3.92 – 3.75 (m, 4H), 2.84 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.61 – 1.45 (m, 2H), 1.09 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ S之LCMS計算值：516.54；實測值：517.2[M+H] ⁺ 。

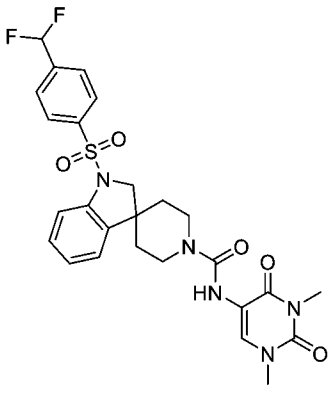
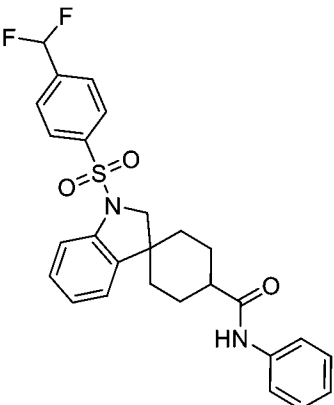
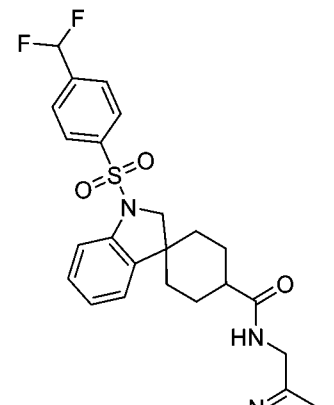
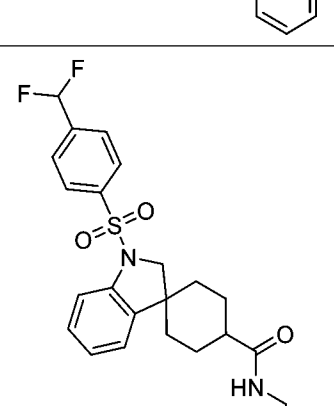
化合物編號	結構	分析資料
I-211		產率：16.9 mg，4.87%；外觀：黃色固體； ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.20 – 6.97 (m, 4H), 6.06 (s, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 2.83 – 2.73 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H).； HPLC純度 ：100%； C₂₅H₂₆F₂N₄O₄S 之 LCMS計算值 ：516.56； 實測值 ：517.0[M+H] ⁺ 。
I-212		產率：28.5 mg，20.6%；外觀：黃色固體； ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 6.99 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 2.83 – 2.74 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.06 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H).； HPLC純度 ：100%； C₂₅H₂₆F₂N₄O₄S 之 LCMS計算值 ：516.56； 實測值 ：517.2[M+H] ⁺ 。
I-213		產率：5.8 mg，4.51%；外觀：黃色固體； ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.00 (m, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 2H), 1.12 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H).； HPLC純度 ：95.14%； C₂₅H₂₆F₂N₄O₄S 之 LCMS計算值 ：516.56； 實測值 ：517.0[M+H] ⁺

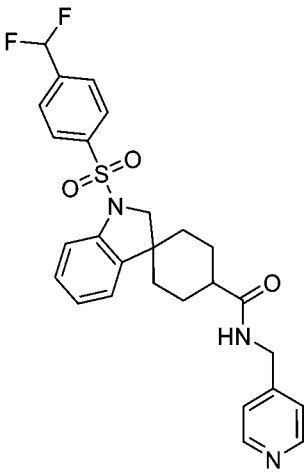
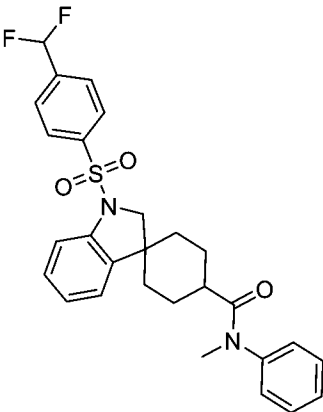
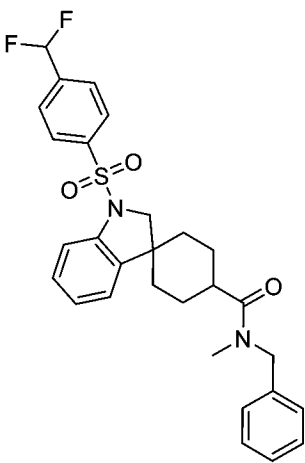
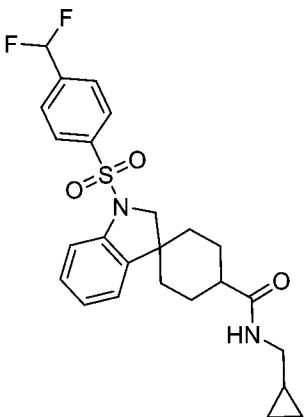
化合物編號	結構	分析資料
I-214		產率：50.5 mg，39.2%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 7.12 – 6.78 (m, 3H), 6.60 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 2H), 3.25 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 2.43 – 2.29 (m, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 2H), 1.18 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₃ H ₂₄ F ₅ N ₃ O ₃ S之LCMS計算值：517.52；實測值：518.0[M+H] ⁺ 。
I-215		產率：53.5 mg，42.3%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.13 – 6.81 (m, 3H), 6.36 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 7H), 3.26 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.19 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 2.91 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 4H), 1.22 – 1.07 (m, 4H).；HPLC純度：100%；C ₂₆ H ₃₁ F ₂ N ₃ O ₄ S之LCMS計算值：519.61；實測值：520.0[M+H] ⁺ 。
I-216		產率：33.5 mg，28.6%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.00 (m, 4H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 2H), 1.14 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₆ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₄ S之LCMS計算值：528.57；實測值：529.0[M+H] ⁺ 。
I-217		產率：90 mg，39.7%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.14 – 6.95 (m, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.64 – 1.52 (m, 2H), 1.11 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₆ H ₂₉ F ₂ N ₅ O ₃ S之LCMS計算值：529.61；實測值：530.0[M+H] ⁺ 。

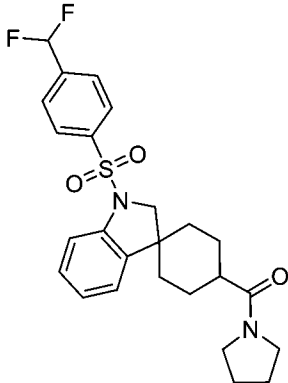
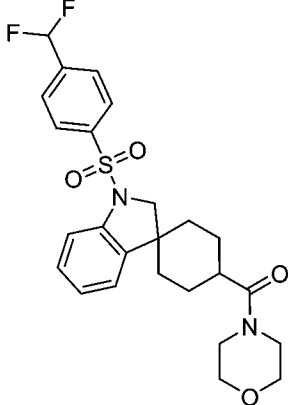
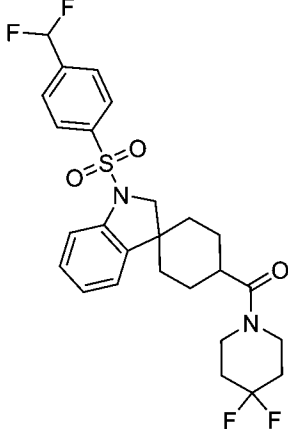
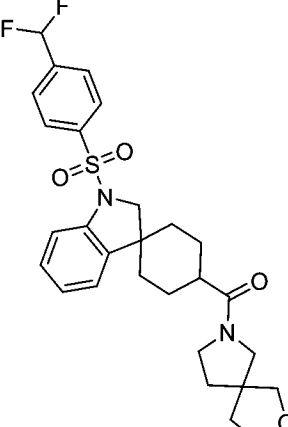
化合物編號	結構	分析資料
I-218		產率：48 mg，41%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.26 – 6.96 (m, 4H), 6.25 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 3.66 – 3.51 (m, 1H), 2.72 (t, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.72 (m, 4H), 1.55 – 1.41 (m, 4H), 1.06 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₆ H ₂₉ F ₄ N ₃ O ₃ S之LCMS計算值：539.59；實測值：540.0[M+H] ⁺ 。
I-219		產率：38.3 mg，14.2%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 7.17 – 6.81 (m, 4H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.48 (dd, <i>J</i> = 9.9, 7.3 Hz, 2H), 4.05 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.22 – 3.11 (m, 2H), 2.87 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H).；HPLC純度：97.98%；C ₂₈ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₄ S之LCMS計算值：539.6；實測值：540.2[M+H] ⁺ 。
I-220		產率：29.3 mg，27.2%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.00 (m, 5H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.98 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.87 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 1.12 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H).；HPLC純度：98.07%；C ₂₇ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₅ S之LCMS計算值：541.57；實測值：542.0[M+H] ⁺ 。
I-221		產率：8.8 mg，8.78%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.26 – 7.08 (m, 4H), 7.04 – 6.85 (m, 2H), 4.03 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H).；HPLC純度：96.42%；C ₂₇ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₃ S之LCMS計算值：547.57；實測值：548.2[M+H] ⁺ 。

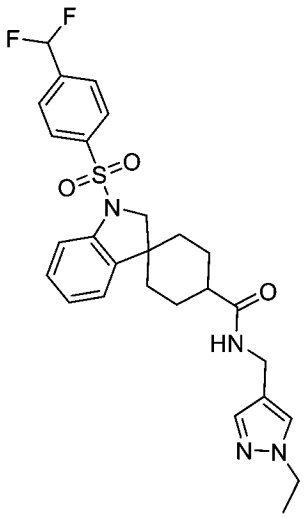
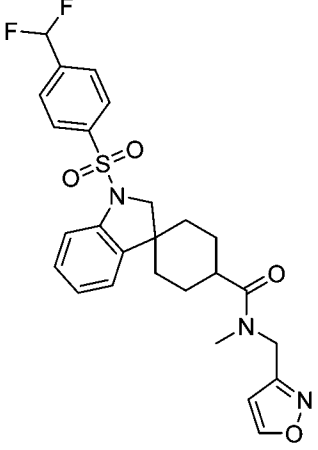
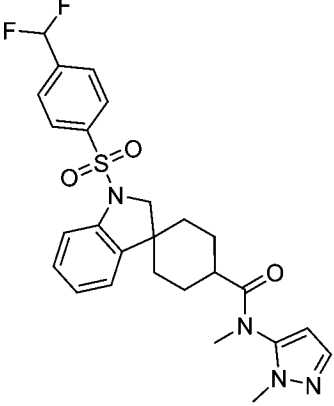
化合物編號	結構	分析資料
I-222		產率：32.2 mg，28.7%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.14 – 6.93 (m, 5H), 6.89 – 6.74 (m, 1H), 6.74 – 6.67 (m, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.82 – 3.66 (m, 2H), 3.20 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.5 Hz, 1H), 2.85 – 2.70 (m, 3H), 1.70 – 1.51 (m, 2H), 1.19 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H).；HPLC純度：100%； C ₂₉ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₄ S之LCMS計算值：53.62；實測值：554.2[M+H] ⁺ 。
I-223		產率：37.3 mg，31%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 7.14 – 6.79 (m, 5H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.93 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.32 – 4.13 (m, 2H), 3.97 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 2.12 – 1.91 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 2H), 1.19 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H).；HPLC純度：100%； C ₂₉ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₄ S之LCMS計算值：554.62；實測值：554.0[M+H] ⁺ 。
I-224		產率：32 mg，27.8%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 7.14 – 6.79 (m, 3H), 6.33 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 3.02 – 2.97 (m, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 2.13 – 1.95 (m, 4H), 1.63 – 1.50 (m, 2H), 1.18 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₅ S ₂ 之LCMS計算值：553.64；實測值：554.0[M+H] ⁺ 。

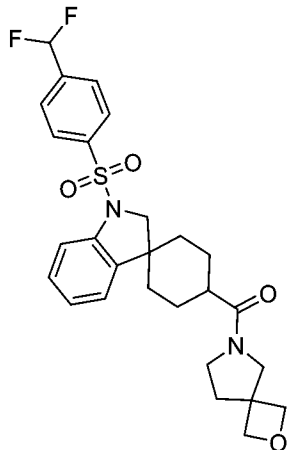
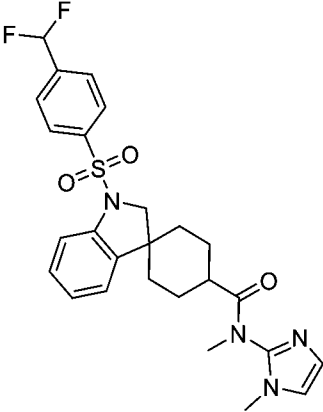
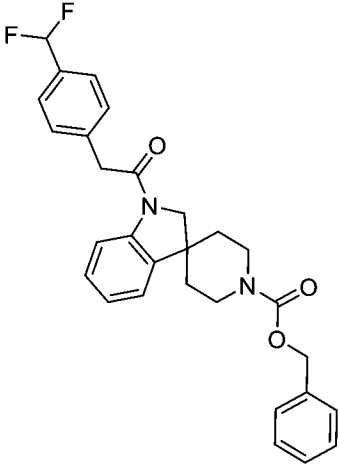
化合物編號	結構	分析資料
I-225		產率：0.0441 mg，37.3%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 6.79 (m, 5H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 4H), 4.05 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.87 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.66 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H).；HPLC純度：96%；C ₂₈ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₅ S之LCMS計算值：555.6；實測值：556.2[M+H] ⁺ 。
I-226		產率：44.5 mg，39%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.31 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.08 (m, 4H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.68 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H), 2.87 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.13 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₈ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₅ S之LCMS計算值：557.61；實測值：558.0[M+H] ⁺ 。
I-227		產率：5.4 mg，4.66%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 6.99 (m, 3H), 6.55 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.87 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₈ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₅ S之LCMS計算值：557.61；實測值：558.2[M+H] ⁺ 。
I-228		產率：45.5 mg，40.3%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.15 – 6.82 (m, 4H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.96 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.79 – 1.62 (m, 2H), 1.24 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₈ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₅ S之LCMS計算值：557.61；實測值：558.2[M+H] ⁺ 。

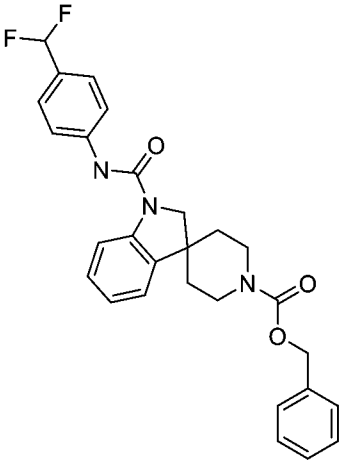
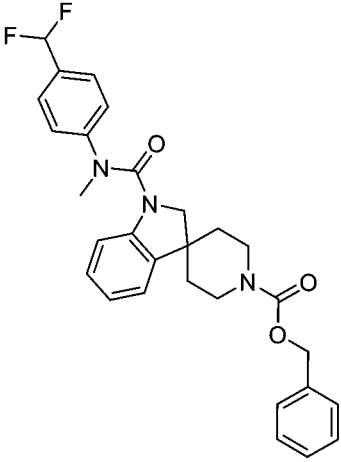
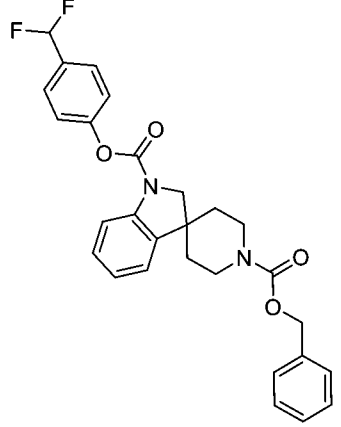
化合物編號	結構	分析資料
I-229		產率：1.9 mg，1.85%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 6.99 (m, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.89 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.12 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H).；HPLC純度：100%； C₂₆H₂₇F₂N₅O₅S 之LCMS計算值：559.59；實測值：560.2[M+H] ⁺ 。
I-230		產率：14.1 mg，11.5%；外觀：褐色油狀物； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.81 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.11 – 6.97 (m, 3H), 3.88 – 3.73 (m, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 1H), 1.89 – 1.62 (m, 3H), 1.58 – 1.43 (m, 3H), 1.28 – 1.10 (m, 2H).；HPLC純度：100%； C₂₇H₂₆F₂N₂O₃S 之LCMS計算值：496.57；實測值：497.0[M+H] ⁺ 。
I-231		產率：19.1 mg，15.2%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (dd, <i>J</i> = 11.1, 4.6 Hz, 1H), 8.42 – 8.31 (m, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 7.80 – 7.69 (m, 3H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 7.19 – 6.97 (m, 3H), 4.34 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.85 – 3.67 (m, 2H), 2.43 – 2.21 (m, 0H), 2.30 – 2.15 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.68 – 1.63 (m, 1H), 1.63 – 1.43 (m, 4H), 1.21 – 1.08 (m, 2H).；HPLC純度：100%； C₂₇H₂₇F₂N₃O₃S 之LCMS計算值：511.59；實測值：512.2[M+H] ⁺ 。
I-232		產率：16.9 mg，17.7%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 – 8.40 (m, 2H), 8.38 – 8.32 (m, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.3, 5.6 Hz, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.5, 3.3 Hz, 2H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 6.97 (m, 3H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 3.84 – 3.71 (m, 2H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 1.84 – 1.43 (m, 6H), 1.19 – 1.08 (m, 2H).；HPLC純度：100%； C₂₇H₂₇F₂N₃O₃S 之LCMS計算值：511.59；實測值：512.2[M+H] ⁺ 。

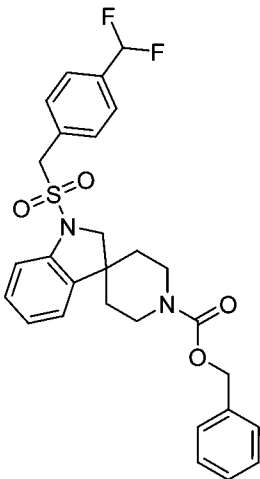
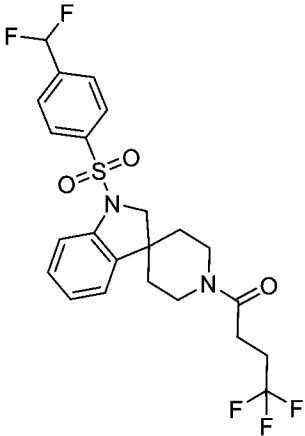
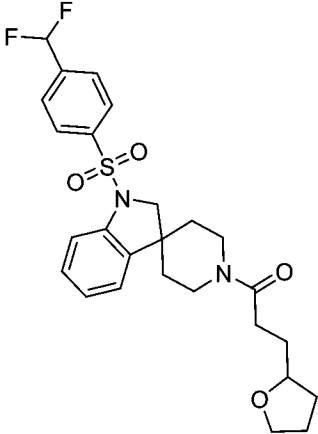
化合物編號	結構	分析資料
I-233		產率：15 mg，19.5%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 – 8.44 (m, 2H), 8.42 – 8.36 (m, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.1, 5.4 Hz, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 7.18 – 6.96 (m, 3H), 4.27 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.86 – 3.71 (m, 2H), 2.41 – 2.19 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.68 – 1.63 (m, 1H), 1.61 – 1.43 (m, 4H), 1.21 – 1.08 (m, 2H).；HPLC純度：97.6%；C ₂₇ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₃ S之LCMS計算值：511.59；實測值：512.2[M+H] ⁺ 。
I-234		產率：5.8 mg，5.51%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.26 – 6.89 (m, 4H), 3.83 – 3.55 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.35 – 2.10 (m, 1H), 1.73 – 1.32 (m, 5H), 1.23 – 1.08 (m, 2H), 1.07 – 0.96 (m, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₈ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₃ S之LCMS計算值：510.6；實測值：511.2[M+H] ⁺ 。
I-235		產率：43 mg，39.6%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.13 (m, 4H), 7.12 – 6.97 (m, 2H), 4.65 – 4.47 (m, 2H), 3.86 – 3.64 (m, 2H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 5.3, 2.3 Hz, 1H), 2.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.86 – 2.64 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 1H), 1.63 – 1.46 (m, 4H), 1.34 – 1.01 (m, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₉ H ₃₀ F ₂ N ₂ O ₃ S之LCMS計算值：524.63；實測值：525.2[M+H] ⁺ 。
I-236		產率：33.9 mg，34.6%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 7.26 – 6.87 (m, 4H), 3.84 – 3.64 (m, 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.34 – 2.01 (m, 1H), 1.88 – 1.40 (m, 6H), 1.27 – 1.16 (m, 2H), 0.97 – 0.83 (m, 1H), 0.45 – 0.32 (m, 2H), 0.17 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₃ S之LCMS計算值：474.57；實測值：475.2[M+H] ⁺ 。

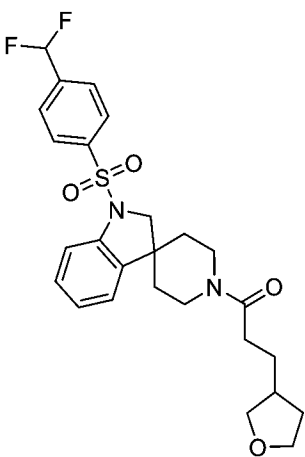
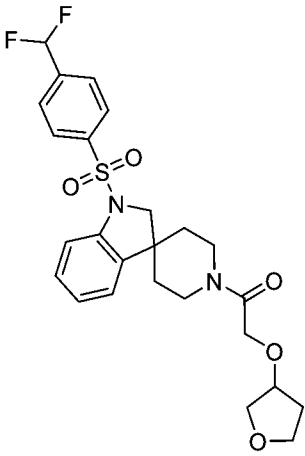
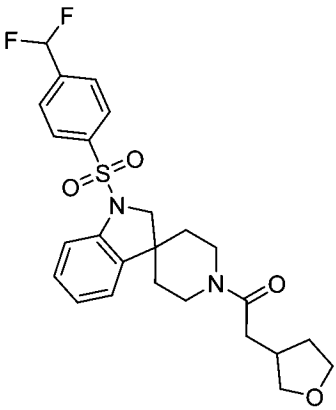
化合物編號	結構	分析資料
I-237		產率：58 mg，38%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 – 7.88 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.34 – 6.80 (m, 4H), 3.82 – 3.62 (m, 3H), 3.46 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.32 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.20 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.43 – 2.26 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.89 – 1.73 (m, 3H), 1.65 – 1.42 (m, 5H), 1.25 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H).；HPLC純度：100%； C ₂₅ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₃ S之LCMS計算值：474.57；實測值：475.0[M+H] ⁺ 。
I-238		產率：42.3 mg，46.1%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.26 – 6.94 (m, 4H), 3.83 – 3.66 (m, 2H), 3.58 – 3.39 (m, 8H), 2.79 – 2.58 (m, 1H), 1.76 – 1.36 (m, 6H), 1.28 – 1.06 (m, 2H).；HPLC純度：100%； C ₂₅ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：490.57；實測值：491.0[M+H] ⁺ 。
I-239		產率：14.8 mg，15%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.0, 5.8 Hz, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 7.26 – 6.97 (m, 4H), 3.83 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.50 (m, 4H), 2.86 – 2.63 (m, 1H), 1.93 (d, <i>J</i> = 54.4 Hz, 4H), 1.72 – 1.36 (m, 6H), 1.31 – 1.03 (m, 2H).；HPLC純度：100%； C ₂₆ H ₂₈ F ₄ N ₂ O ₃ S之LCMS計算值：524.57；實測值：525.2[M+H] ⁺ 。
I-240		產率：47.3 mg，49.2%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.14 (m, 1H), 7.10 – 6.75 (m, 3H), 3.84 – 3.74 (m, 4H), 3.68 – 3.22 (m, 7H), 2.38 (sm, 1H), 2.01 – 1.71 (m, 5H), 1.67 – 1.44 (m, 5H), 1.25 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H).；HPLC純度：100%； C ₂₈ H ₃₂ F ₂ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：530.63；實測值：531.2[M+H] ⁺ 。

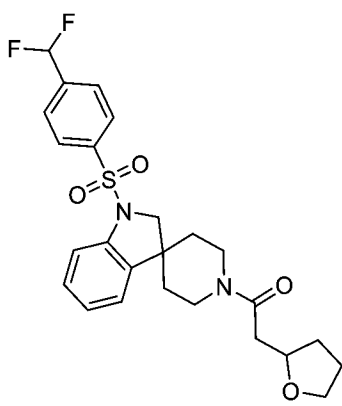
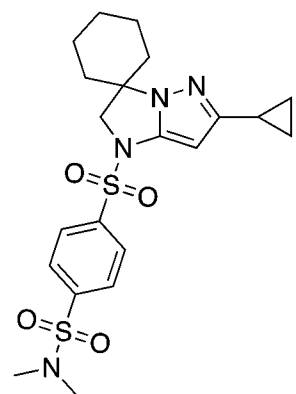
化合物編號	結構	分析資料
I-241		產率：49.7 mg，47.2%；外觀：黃色油狀物； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.26 – 6.95 (m, 4H), 4.15 – 4.05 (m, 4H), 3.83 – 3.65 (m, 3H), 3.20 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.3 Hz, 2H), 2.36 – 2.06 (m, 1H), 1.76 – 1.36 (m, 8H), 1.29 – 1.15 (m, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₇ H ₃₀ F ₂ N ₄ O ₃ S之LCMS計算值：528.62；實測值：529.2[M+H] ⁺ 。
I-242		產率：50 mg，45%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 – 8.54 (m, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.36 – 6.76 (m, 4H), 6.52 – 6.26 (m, 1H), 4.69 – 4.50 (m, 2H), 3.87 – 3.60 (m, 2H), 3.04 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.82 – 2.59 (m, 1H), 1.88 – 1.44 (m, 6H), 1.39 – 1.15 (m, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₆ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₄ S之LCMS計算值：515.58；實測值：516.0[M+H] ⁺ 。
I-243		產率：15.6 mg，13.9%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (dd, <i>J</i> = 31.2, 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.30 – 6.91 (m, 4H), 6.29 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.62 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 3.05 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 2.20 – 1.95 (m, 1H), 1.69 – 1.20 (m, 6H), 1.07 – 0.97 (m, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₃ S之LCMS計算值：514.59；實測值：515.0[M+H] ⁺ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-244		產率：6.7 mg，6.65%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 7.11 – 6.91 (m, 2H), 4.53 – 4.46 (m, 2H), 4.46 – 4.38 (m, 2H), 3.79 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 3.70 (dd, <i>J</i> = 11.0, 6.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.45 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.26 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.04 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 3H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 1.28 – 1.21 (m, 1H), 1.16 – 1.05 (m, 1H).；HPLC純度：100%；C ₂₇ H ₃₀ F ₂ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：516.6；實測值：517.2[M+H] ⁺ 。
I-245		產率：29.5 mg，27.7%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 – 7.87 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 1H), 7.22 – 6.81 (m, 5H), 3.83 – 3.62 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.03 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 3H), 2.04 – 0.91 (m, 9H).；HPLC純度：100%；C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₃ S之LCMS計算值：514.59；實測值：515.0[M+H] ⁺ 。
I-246		產率：33.2 mg，21.1%；外觀：米黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.11 – 6.88 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.02 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.13 – 2.89 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₉ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₃ 之LCMS計算值：490.55；實測值：491.0[M+H] ⁺ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-247		產率：30.3 mg，19.2%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.11 – 6.88 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.02 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.13 – 2.89 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₈ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₃ 之LCMS計算值：491.54；實測值：492.2[M+H] ⁺ 。
I-248		產率：159.3 mg，92%；外觀：黃色油狀物； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.54 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.47 – 7.27 (m, 8H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.14 – 6.84 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.73 – 2.57 (m, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 2H), 1.40 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₉ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₃ 之LCMS計算值：505.57；實測值：507.2[M+H] ⁺ 。
I-249		產率：mg，%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 13.8, 6.2 Hz, 1H), 7.10 – 6.91 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.05 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 3.18 – 2.96 (m, 2H), 1.85 – 1.64 (m, 4H).；HPLC純度：100%；C ₂₈ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₄ 之LCMS計算值：492.52；實測值：493.0[M+H] ⁺ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-250		產率：24.3 mg，15.4%；外觀：淺褐色固體； ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.52 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 4H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H), 7.11 – 6.91 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.97 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.06 – 2.78 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.54 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₈ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：526.6；實測值：527.2[M+H] ⁺ 。
I-251		產率：47.9 mg，45.5%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 7.04 – 6.79 (m, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.98 – 3.84 (m, 2H), 3.77 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 3.17 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.69 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 2H), 1.70 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 1.62 – 1.46 (m, 1H), 1.24 (dd, <i>J</i> = 41.4, 13.5 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₃ H ₂₃ F ₅ N ₂ O ₃ S之LCMS計算值：502.5；實測值：503.0[M+H] ⁺ 。
I-252		產率：52.6 mg，50.2%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.13 – 6.78 (m, 3H), 4.35 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.84 – 3.66 (m, 3H), 3.60 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.23 – 3.08 (m, 1H), 2.63 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 2.43 – 2.25 (m, 2H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.85 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.78 – 1.36 (m, 5H), 1.29 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H).；HPLC純度：100%；C ₂₆ H ₃₀ F ₂ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：504.59；實測值：505.2[M+H] ⁺ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-253		產率：52.5 mg，50.1%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.13 – 6.78 (m, 3H), 4.34 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 4.00 – 3.84 (m, 2H), 3.82 – 3.68 (m, 3H), 3.63 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.25 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.15 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 2.63 (t, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 2.30 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.69 – 1.42 (m, 5H), 1.29 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H).；HPLC純度：99.17%；C ₂₆ H ₃₀ F ₂ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：504.59；實測值：505.2[M+H] ⁺ 。
I-254		產率：52.6 mg，48.9%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.13 – 6.78 (m, 3H), 4.28 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 4.22 – 4.00 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.81 – 3.63 (m, 5H), 3.13 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 2.69 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.62 – 1.48 (m, 1H), 1.22 (dd, <i>J</i> = 23.6, 13.1 Hz, 2H).；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₅ S之LCMS計算值：506.56；實測值：507.1[M+H] ⁺ 。
I-255		產率：61.9 mg，59%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 7.15 – 6.79 (m, 3H), 4.34 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 2H), 3.86 – 3.69 (m, 3H), 3.63 (q, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.32 – 3.21 (m, 1H), 3.15 (t, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.28 (m, 2H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.29 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H).；HPLC純度：100%；C ₂₅ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：490.57；實測值：491.2[M+H] ⁺ 。

化合物編號	結構	分析資料
I-256		產率：52.8 mg，50.3%；外觀：白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 6.77 (m, 3H), 4.35 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 3.86 – 3.71 (m, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.15 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 1H), 1.60 – 1.42 (m, 2H), 1.28 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H).；HPLC 純度：100%；C ₂₅ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₄ S之LCMS計算值：490.57；實測值：491.2[M+H] ⁺ 。
I-257		產率：160.5 mg，17.7%；外觀：黃色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.61 (s, 6H), 1.80 (tt, <i>J</i> = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 1.36 – 1.16 (m, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 0.83 (dt, <i>J</i> = 8.4, 3.2 Hz, 2H), 0.65 (dt, <i>J</i> = 5.0, 3.0 Hz, 2H)；HPLC純度：100%；C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₄ S ₂ 之LCMS計算值：464.6；實測值：465.2 [M+H] ⁺ 。

實例62–生物活性

實例62a

【0415】 對於TFEB核易位分析，將HeLa wt或HeLa TRPML1 KO細胞以2700個細胞/孔於完全培養基中平鋪至經組織培養物處理之黑壁、384孔Cell carrier Ultra板中且孵育隔夜。次日，將細胞用化合物處理2 hr且於37°C下孵育。接著將細胞於室溫下在4%最終PFA中固定30分鐘，且用90 μL PBS洗滌五次。自孔中抽吸PBS，且用7.5 μL封閉緩衝液(含0.1% triton x-100及1%山羊血清之1:1 PBS/Odyssey封閉緩衝液)封閉細胞。在封閉30-60分鐘後，添加7.5 μL一級抗TFEB (兔)抗體，以供在15 μL封閉緩衝液中進行1:200抗體之最終稀釋。將板於4°C下孵育隔夜。次日，將板再次於90 μL PBS中洗滌，洗滌5次，自孔中抽吸出所有PBS，且將細胞

在1:1000山羊抗兔Alexa 488二級抗體中孵育1 hr，該二級抗體亦含有10 µg/mL Hoechst 33342。在1 hr RT孵育後，將板於PBS中洗滌最後一次，用箔片密封，且用自動化落射螢光顯微術(PerkinElmer Operetta CLS)成像。對於DAPI及FITC濾波片組，使用×20放大倍數使每孔4個不同區域成像。使用PerkinElmer Harmony軟體對影像進行定量，簡言之：對輸入影像應用平場校正(基本/高級)。使用具有設置為Hoechst之通道之尋找細胞核(Find Nuclei)構建塊(building block)來尋找細胞核。使用具有設置為Alexa 488之通道之尋找細胞質(Find cytoplasm)構建塊來尋找細胞質。使用具有設置為Alexa 488之通道之選擇細胞區域及所關注區域作為細胞核，並且在0 µm處界定外邊界且在45 µm處界定內邊界，以覆蓋完整細胞核。使用具有設置為Alexa 488之通道之選擇細胞區域及所關注區域作為環區域，並且在-5 µm處界定外邊界且在0 µm處界定內邊界，以界定圍繞細胞核之環。使用查找計算(find calculate)強度參數來計算細胞核區域及環區域之強度。將結果定義為細胞核之數目及A/B之比率，其中A係細胞核之強度，且B係環區域之強度。

【0416】 表3顯示所選本發明化合物於TFEB分析中之活性。具有指定為「++++」之活性之化合物提供≤2.00 µM之EC₅₀；具有指定為「+++」之活性之化合物提供2.01-8.00 µM之EC₅₀；具有指定為「++」之活性之化合物提供8.01-9.99 µM之EC₅₀且具有指定為「+」之活性之化合物提供≥ 10.00 µM之EC₅₀。

表3

化合物編號	TFEB EC ₅₀ (µM)	化合物編號	TFEB EC ₅₀ (µM)
I-1	++	I-7	+
I-2	+++	I-8	+
I-3	+++	I-9	+++
I-4	++	I-10	+++
I-5	++++	I-11	+
I-6	+	I-12	+

化合物編號	TFEB EC ₅₀ (μM)
I-13	+
I-14	+++
I-15	++
I-16	+
I-17	+
I-18	+++
I-19	+
I-20	+
I-21	+
I-22	+
I-23	+
I-24	+
I-25	+++
I-26	+++
I-27	+++
I-28	+
I-29	+++
I-30	+
I-31	+++
I-32	+
I-33	+
I-34	+++
I-35	+++
I-36	+
I-37	+++
I-38	+
I-39	+
I-40	+++
I-41	++
I-42	+++
I-43	+
I-44	+++
I-45	+++
I-46	+++
I-47	+++
I-48	+++
I-49	+++
I-50	+
I-51	++
I-52	+
I-53	+
I-54	+
I-55	+
I-56	+
I-57	+++
I-58	+++
I-59	+
I-60	++

化合物編號	TFEB EC ₅₀ (μM)
I-61	+
I-62	+
I-63	+
I-64	+++
I-65	++++
I-66	+++
I-67	+++
I-68	++++
I-69	++++
I-70	+
I-71	+
I-72	+++
I-73	+++
I-74	+++
I-75	++
I-76	+++
I-77	++++
I-78	+++
I-79	++++
I-80	++++
I-81	++++
I-82	+
I-83	+
I-84	+
I-85	+
I-86	++++
I-87	++++
I-88	+
I-89	+
I-90	+
I-91	+++
I-92	+++
I-93	++++
I-94	++++
I-95	++++
I-96	+++
I-97	++++
I-98	++++
I-99	++++
I-100	++++
I-101	+++
I-102	+++
I-103	+++
I-104	++++
I-105	++++
I-106	++++
I-115	+++
I-116	++++

化合物編號	TFEB EC ₅₀ (μM)
I-117	+
I-118	++++
I-119	++++
I-120	+++
I-121	++++
I-122	++++
I-123	+++
I-124	+
I-125	+
I-126	++++
I-127	+++
I-128	++++
I-129	++++
I-130	++++
I-131	++++
I-132	++++
I-133	++++
I-134	++++
I-137	++++
I-139	++++
I-144	+
I-145	+
I-146	+
I-147	+
I-148	+
I-149	++++
I-150	+
I-151	+
I-153	++++
I-154	+
I-157	++++
I-158	++++
I-160	++++
I-161	+++
I-162	+
I-163	++++
I-164	++++

化合物編號	TFEB EC ₅₀ (μM)
I-165	+++
I-166	++++
I-167	++
I-168	++++
I-169	++++
I-170	++++
I-174	++++
I-178	+++
I-180	++++
I-181	++++
I-182	++++
I-184	+
I-186	++++
I-187	++++
I-188	++++
I-189	++++
I-190	+
I-191	+++
I-219	+
I-220	+++
I-221	+++
I-222	++++
I-223	++++
I-225	+
I-226	+
I-227	+++
I-228	++++
I-230	++++
I-234	++++
I-235	++++
I-246	+
I-247	+
I-248	+
I-249	+
I-250	++++
I-257	++++

實例62b

【0417】 對於Lamp1溶酶體胞吐分析，使用人類單核球懸浮細胞株 (THP-1)。培養中之細胞應在分析當天以介於800e5/mL與1.2e6/mL之間之密度使用。對於欲使用之每一96孔分析板，將11e6個THP-1細胞於50 mL錐形管中以330×g沈澱5 min，抽吸出培養基且再懸浮於22 mL RPMI

1640/10% FBS培養基中，最終細胞濃度為 5×10^5 個/mL。在將細胞添加至分析板之前，使用最高劑量為2 mM之化合物實施7點稀釋曲線且使用3倍連續稀釋，第8點僅為DMSO。分析中化合物之最終最高劑量為20 μ M。將2 μ L每一連續稀釋物轉移至新的96孔v形底分析板中。於分析板之每一孔中如上文製備198 μ L細胞(1×10^5 個總細胞/孔)，且於37°C/5% CO₂/95%相對濕度下孵育55 min。在55 min孵育後，使細胞在臺式離心機中於4°C下以400×g沈澱5 min。將培養基與板中之細胞沈澱分離。使用200 μ L冰冷緩衝液(含有2%最終BSA及80 μ M最終Dynasore之PBS Ca⁺⁺/ Mg⁺⁺)洗滌沈澱。再次使細胞於4°C臺式離心機中以400×g沈澱5 min。將緩衝液與細胞分離。將每一孔懸浮於75 μ L Lamp1-PE抗體緩衝液(含有2%最終BSA與80 μ M最終Dynasore及Lamp1-PE標記抗體之1:800最終稀釋物之PBS Ca⁺⁺/ Mg⁺⁺)中。在冰上孵育抗體45 min後，添加25 μ L sytox綠(1滴/mL緩衝液)，且將每一孔混合並在冰上再孵育15 min。在15 min sytox綠孵育後，添加100 μ L冰冷緩衝液(含有2%最終BSA及80 μ M最終Dynasore之PBS Ca⁺⁺/ Mg⁺⁺)，且使細胞以400×g沈澱5 min。去除緩衝液且將每一樣品再懸浮於100 μ L冰冷緩衝液(含有2%最終BSA及80 μ M最終Dynasore之PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺)中。FAC圈選(gating)策略：針對sytox綠(A488)及Lamp1-PE (DsRed)進行FAC分析。首先針對FSC-A/SSC-A進行圈選，以尋找非片段化或『活』的THP-1細胞。接著針對FITC-A/FSC-A進行圈選，以忽略sytox綠陽性細胞。接著針對FSC-A/FSC-H進行圈選，以去除任何雙細胞(doublet cell)。最後一次圈選係PE之直方圖。於最後一次圈選報告PE之『計數』及『幾何平均螢光強度』(gMFI)之統計資料。

【0418】 表4顯示所選本發明化合物於胞吐分析中之活性。具有指定為「++++」之活性之化合物提供 ≤ 0.50 μ M之胞吐讀出值；具有指定為

「+++」之活性之化合物提供0.51-1.00 μM之胞吐讀出值；具有指定為
「++」之活性之化合物提供1.01-5.00 μM之胞吐讀出值；且具有指定為
「+」之活性之化合物提供≥ 5.01 μM之胞吐讀出值

表4

化合物編號	胞吐作用(μM)	化合物編號	胞吐作用(μM)
I-2	+	I-127	++
I-5	+	I-129	+++
I-31	+	I-130	++++
I-35	+	I-131	+
I-48	+	I-132	+
I-57	+	I-133	+
I-67	+	I-134	++++
I-68	++++	I-135	++++
I-73	+	I-136	+
I-74	+	I-137	++++
I-79	++++	I-138	+
I-80	+	I-139	++++
I-81	++++	I-141	++
I-83	+	I-142	+
I-86	+	I-143	+
I-87	+++	I-145	+
I-91	+	I-148	+
I-92	+	I-149	++++
I-94	+	I-152	+
I-95	++++	I-154	+
I-97	+++	I-155	++++
I-98	++	I-157	+
I-99	++++	I-158	+++
I-100	+	I-159	+
I-101	+	I-160	++++
I-103	+	I-161	++
I-104	++++	I-162	+
I-105	+	I-163	+
I-107	+	I-164	+
I-108	+	I-165	+
I-109	+	I-166	+
I-116	+	I-167	+
I-118	++	I-168	+
I-119	++	I-169	+
I-122	+	I-170	+++
I-124	+	I-171	+++
I-126	+	I-172	+

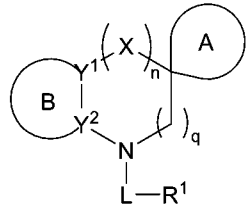
化合物編號	胞吐作用(μM)
I-173	++
I-174	++++
I-175	+
I-176	++
I-177	+++
I-178	+++
I-179	+
I-180	++++
I-181	++++
I-182	+
I-183	++++
I-184	+
I-185	+
I-186	++++
I-187	+++
I-188	+
I-189	++++
I-190	+
I-191	+
I-192	+
I-193	+
I-194	+
I-195	+
I-196	+
I-197	+
I-198	+
I-199	+
I-200	+
I-201	+
I-202	+
I-203	+
I-204	+
I-205	+
I-206	+
I-207	+
I-208	+
I-209	+
I-210	+
I-211	+
I-212	+
I-213	+
I-214	+
I-215	+

化合物編號	胞吐作用(μM)
I-216	+
I-217	+
I-218	+
I-219	+
I-220	+
I-221	+
I-222	+
I-223	+++
I-224	+
I-225	+
I-226	+
I-227	+
I-228	+
I-229	+
I-230	+
I-231	+
I-232	+
I-233	+
I-234	+
I-235	+
I-236	+
I-237	+
I-238	+
I-239	+
I-240	+
I-241	+
I-242	+
I-243	+
I-244	+
I-245	+
I-246	+
I-247	+
I-248	+
I-249	+
I-250	++++
I-251	++
I-252	+
I-253	+
I-254	+
I-255	+
I-256	+

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物，



I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

X係-NR⁵-、-C(R⁵)₂-、-C(O)-或-O-；

Y¹及Y²中之每一者係獨立地選自N及C；

L係視情況經取代之選自以下之基團：-C₀-C₆伸烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-C₀-C₆伸烷基、-S(O)-C₀-C₆伸烷基、-C₀-C₆伸烷基-S(O)-、-C(O)-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-O-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-N(R⁸)-C₀-C₆伸烷基、-C₁-C₆伸烷基及C₃-C₆伸環烷基；

A係C₃-C₁₂環脂族基或包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中A經(R²)_m取代；

B係稠合的視情況經取代之C₅-C₆芳基或視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；

R¹係選自C₁-C₆脂族基、C₃-C₁₂環脂族基、C₅-C₁₂芳基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中R¹經(R³)_p取代；

每一R²獨立地為鹵基、側氧基、-NR^{2a}R^{2b}、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-S(O)₂、-S(O)₂-R^{2a}、-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-N(R^{2a})-C(O)-

R^{2b} 、 $-C(O)-R^{2a}$ 、 $-O-R^{2a}$ 、 $-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH-C(O)-OR^{2a}$ 、 $-NH-S(O)_2-R^{2a}$ 、 $-C_1-C_6$ 伸烷基- $C(O)-NR^{2a}R^{2b}$ 或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{2a} 及每一 R^{2b} 係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_3-C_{12} 環脂族基、 C_5-C_{14} 芳基、包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、 C_5-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之 C_3-C_{12} 環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{3c} 係獨立地選自H、 $-OH$ 及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

每一 R^5 係獨立地選自氫、鹵基、 $-CN$ 及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

R^8 係選自H及視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基；

n 係0或1；

m 係0至4；

p係0至4；且
q係1或2。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中n係0。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物，其中q係1。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中L係視情況經取代之-S(O)₂-C₀-C₆伸烷基。

【請求項5】

如請求項4之化合物，其中L係-S(O)₂-。

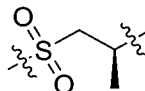
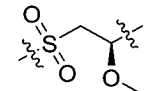
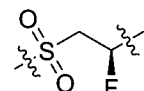
【請求項6】

如請求項4之化合物，其中L係視情況經取代之-S(O)₂-C₁-C₆伸烷基。

【請求項7】

如請求項6之化合物，其中L係-S(O)₂-CH₂-。

【請求項8】

如請求項1之化合物，其中L係選自-S(O)₂-、-S(O)₂-CH₂-、-S(O)₂-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-S(O)₂-、-CH₂-S(O)₂-、、、及。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中A係包含1至3個選自N、O及

S之雜原子之3至12員雜環基。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物，其中A係包含1至3個選自N、O及S之雜原子之4至6員雜環基。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中A係吡咯啉基或六氫吡啶基。

【請求項12】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中A係C₃-C₁₂環脂族基。

【請求項13】

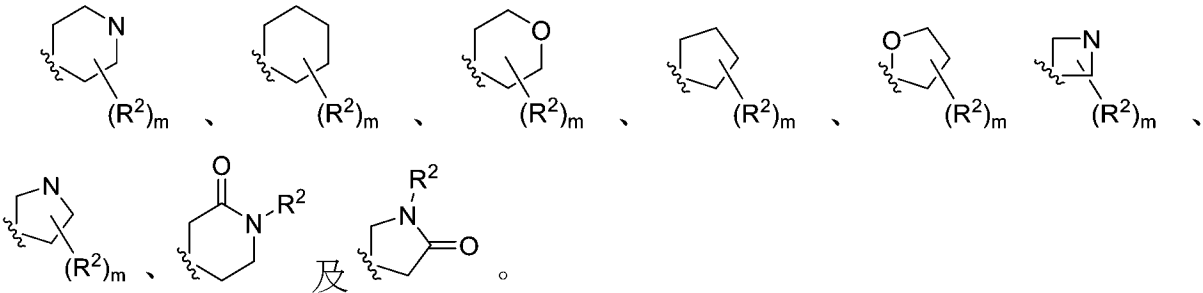
如請求項1至8或12中任一項之化合物，其中A係C₅-C₁₀環脂族基。

【請求項14】

如請求項1至8或12至13中任一項之化合物，其中A係環戊基或環己基。

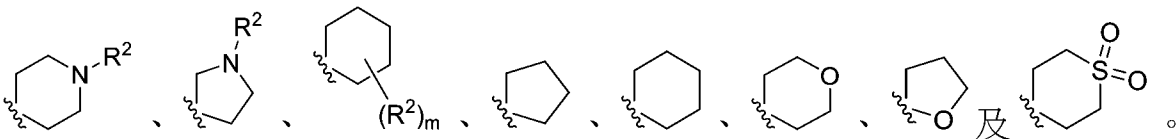
【請求項15】

如請求項1之化合物，其中A係選自：



【請求項16】

如請求項15之化合物，其中A係選自：



【請求項17】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中B係視情況經取代之C₅-C₆稠合芳基。

【請求項18】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中B係稠合的視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基。

【請求項19】

如請求項18之化合物，其中B係稠合的視情況經取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代之C₅-C₁₂芳基、經(R³)_p取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基或經(R³)_p取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代之C₅-C₁₂芳基。

【請求項22】

如請求項21之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代之苯基。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基。

【請求項24】

如請求項23之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代之包含1至3個選自N、O

及S之雜原子之二環10至12員雜環基。

【請求項25】

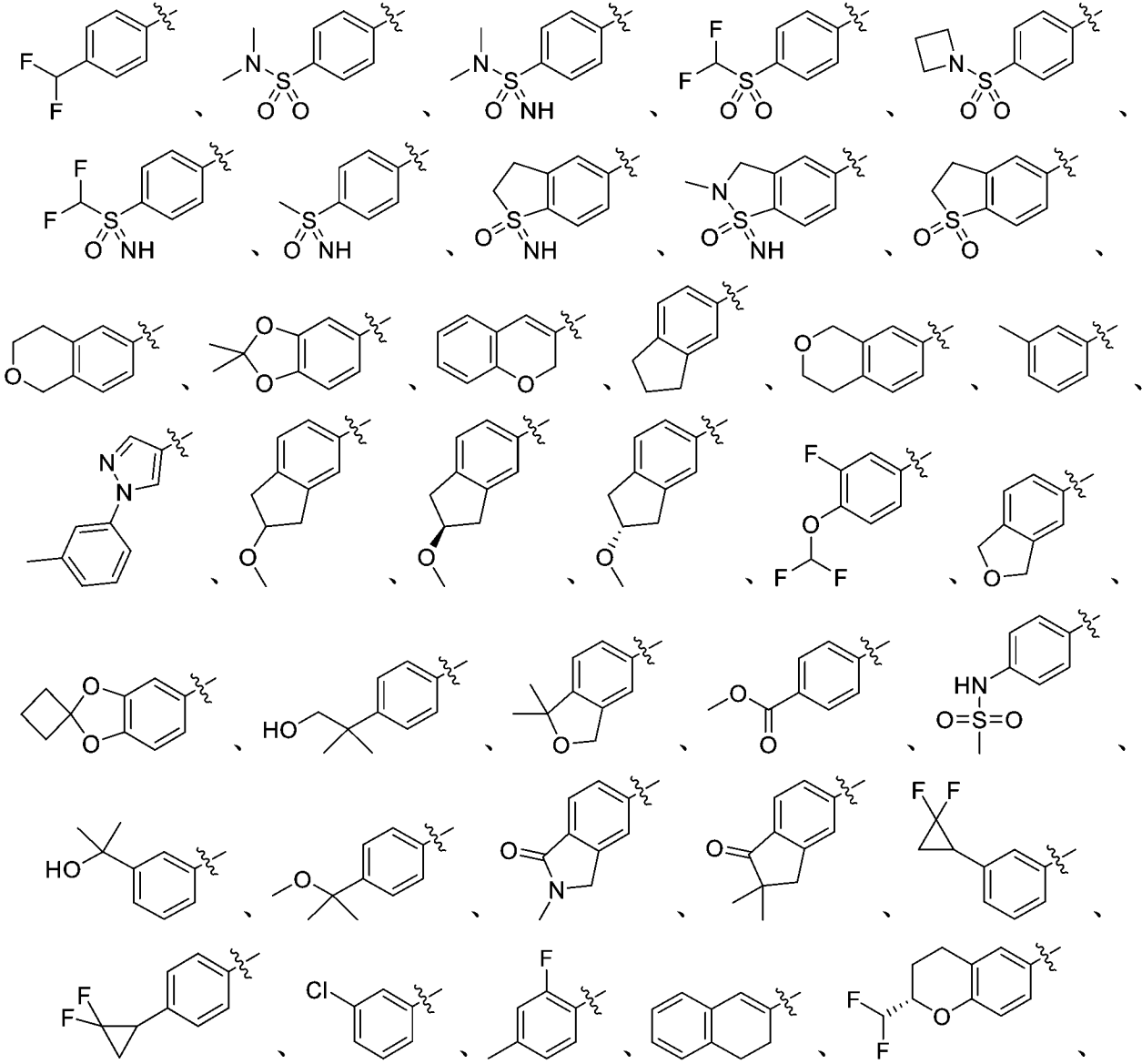
如請求項1至22中任一項之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基。

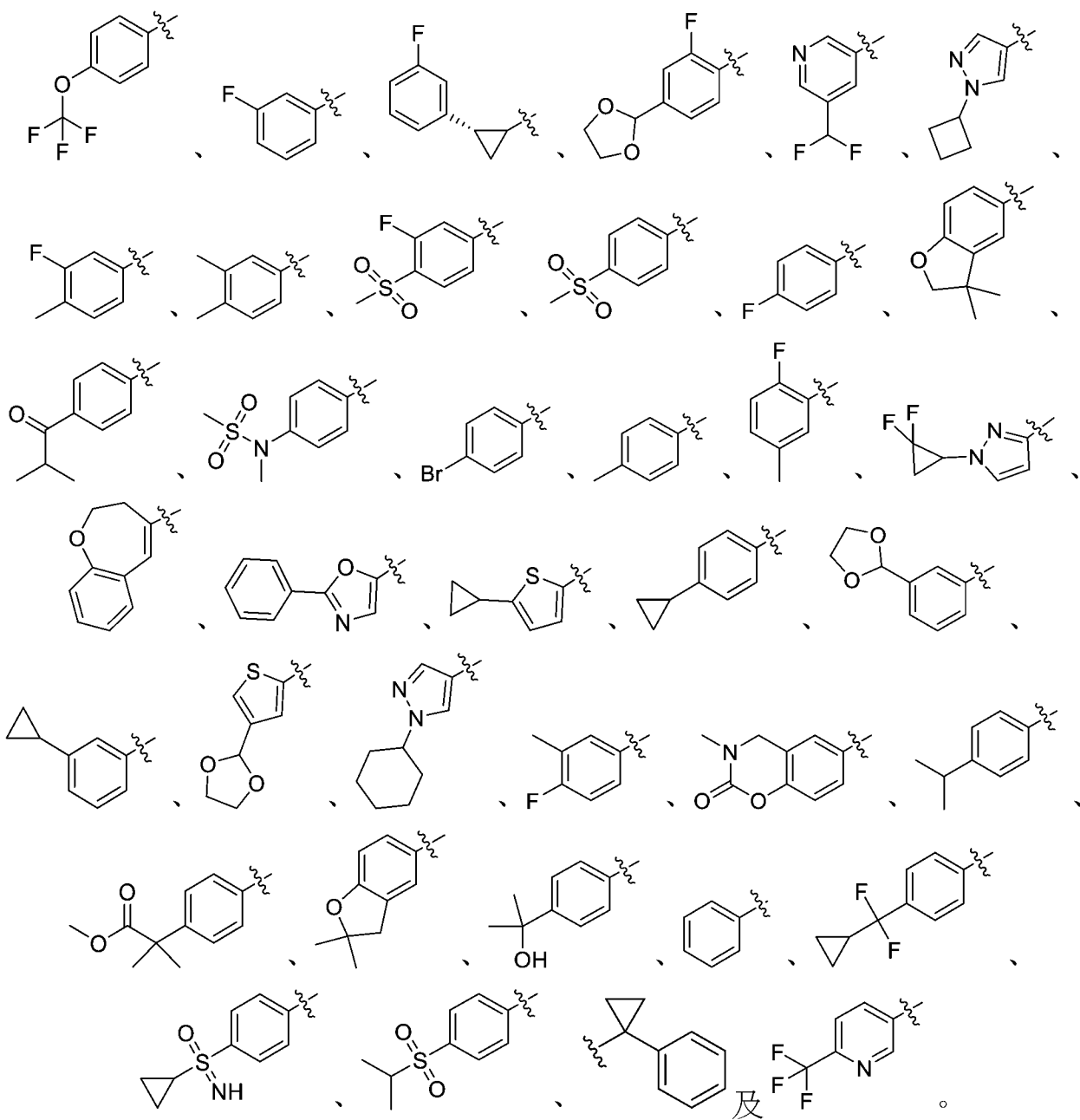
【請求項26】

如請求項25之化合物，其中R¹係經(R³)_p取代之包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基。

【請求項27】

如請求項1之化合物，其中R¹係選自-CH(CH₃)₂，





【請求項28】

如請求項1至27中任一項之化合物，其中m係0。

【請求項29】

如請求項1至27中任一項之化合物，其中m係1或2。

【請求項30】

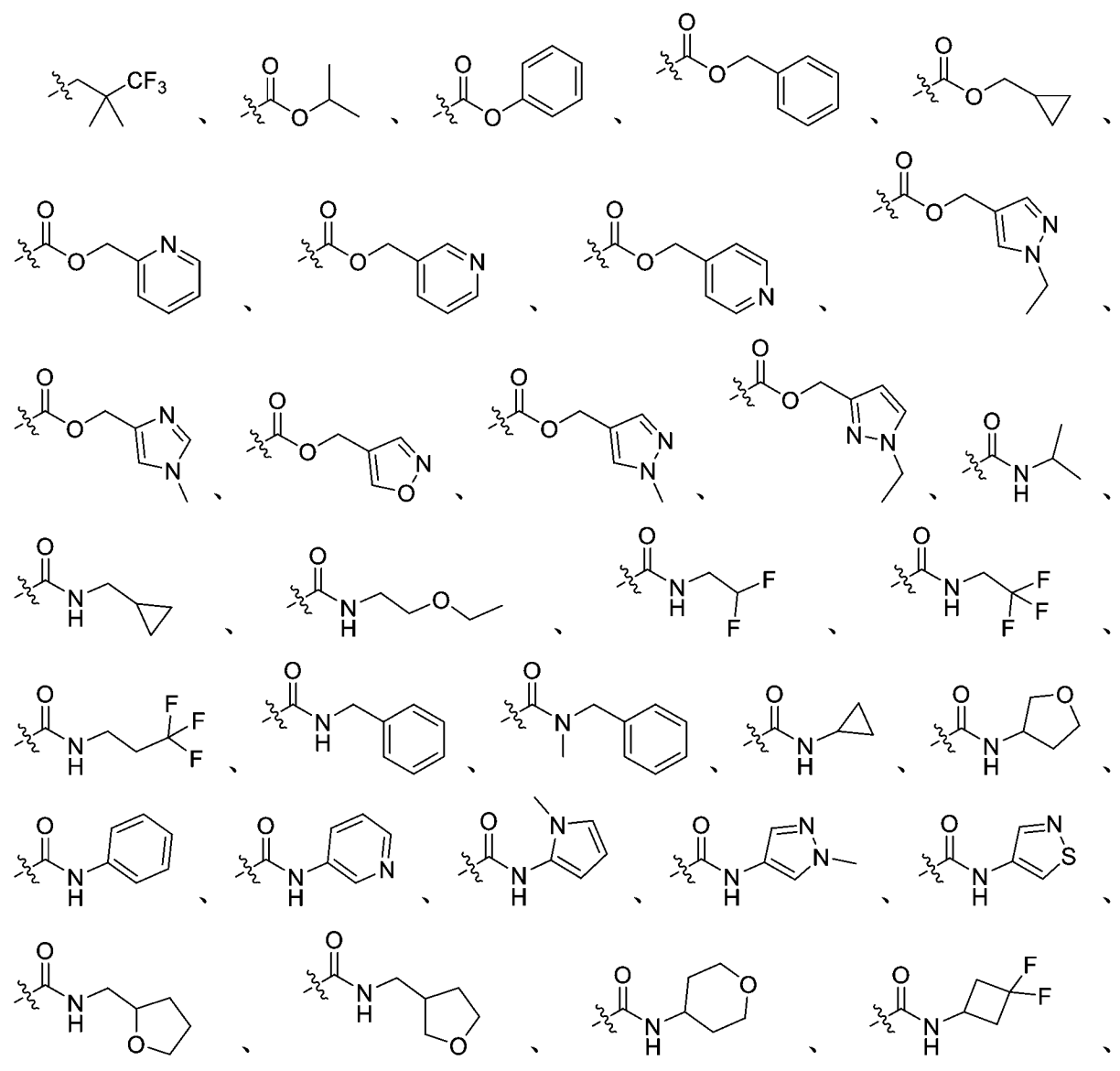
如請求項1至27或29中任一項之化合物，其中每一R²係鹵基、-C(O)O-R^{2a}或視情況經取代之選自C₁-C₆脂族基及C₅-C₁₂芳基之基團。

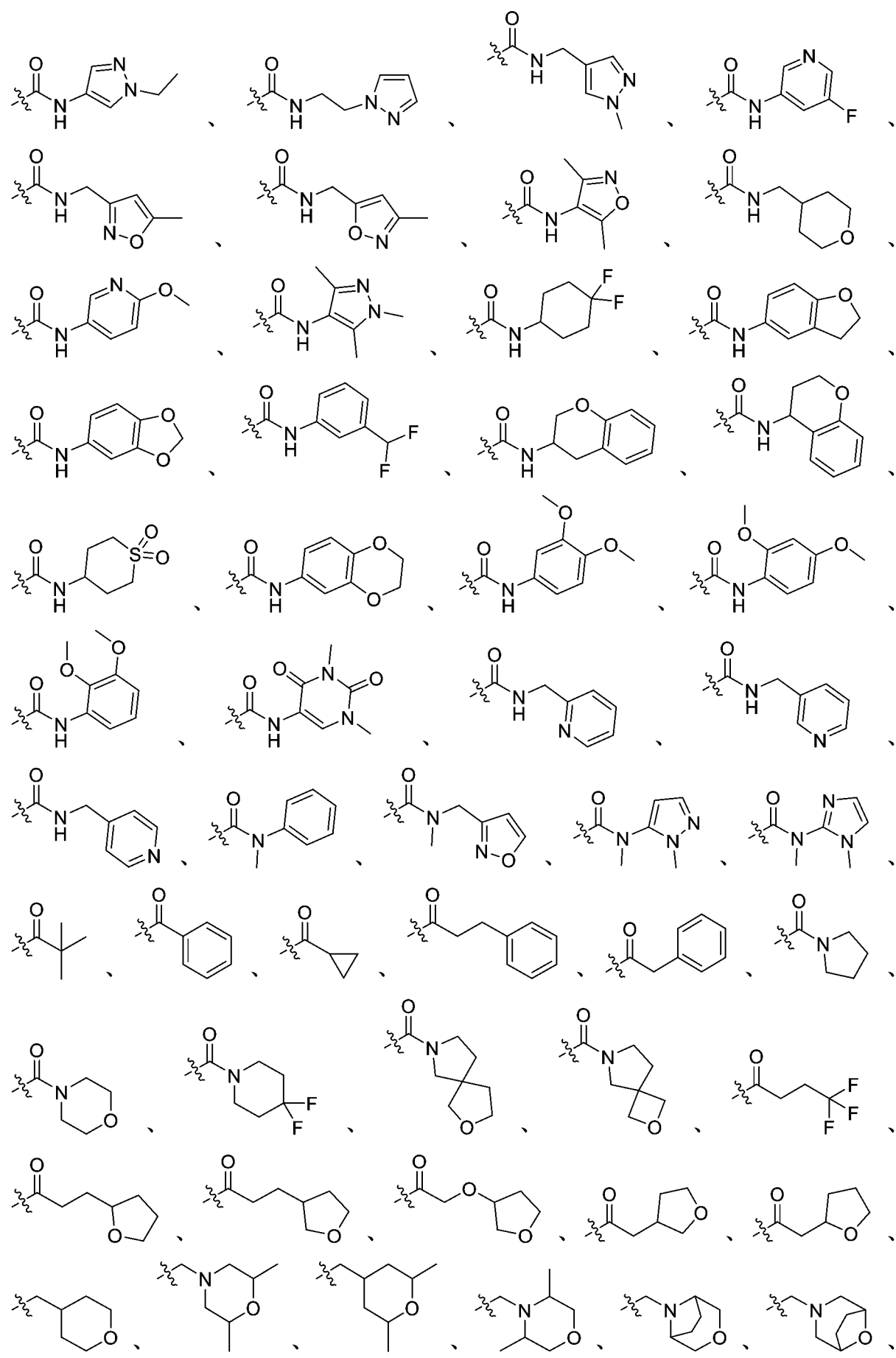
【請求項31】

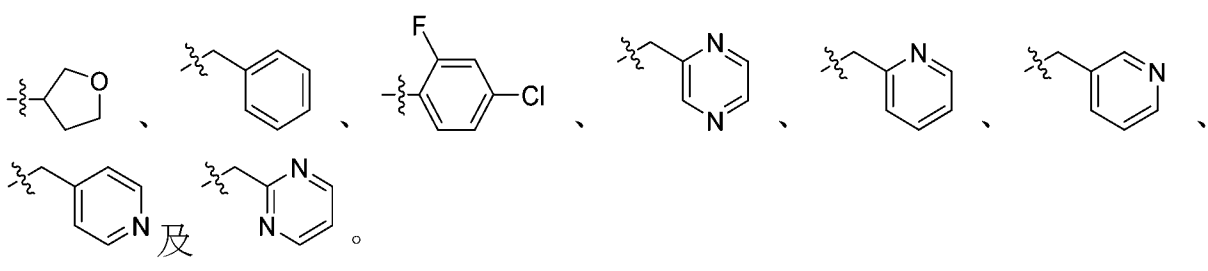
如請求項1至27或29中任一項之化合物，其中R²係鹵基、-C(O)O-R^{2a}或視情況經取代之C₁-C₆脂族基。

【請求項32】

如請求項1之化合物，其中R²係選自F、Br、Cl、CN、-OCH₃、-CH₂-CF₃、-CF₃、-NH₂、-CH₂-O-CH₃、-CH₂-O-CH₂CH₃、-CH₂-CF₂-CH₃、-CH₃、-OH、側氧基、S(O)₂、

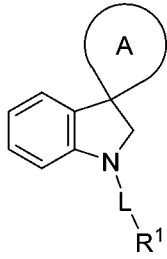






【請求項33】

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式II：

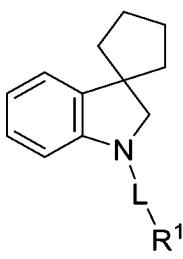


II

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項34】

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式IIIa：

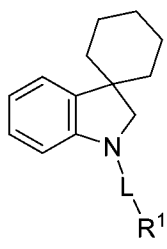


IIIa

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項35】

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式IIIb：

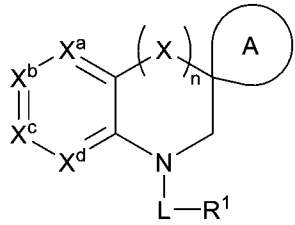


IIIb

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項36】

一種式Ia化合物，



Ia

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X係-NR⁵-、-C(R⁵)₂-、-C(O)-或-O-；

X^a、X^b、X^c及X^d中之每一者係獨立地選自N及CR⁶；

L係視情況經取代之選自以下之基團：-C₀-C₆伸烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-C₀-C₆伸烷基、-S(O)-C₀-C₆伸烷基、-C₀-C₆伸烷基-S(O)-、-C(O)-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-O-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-N(R⁸)-C₀-C₆伸烷基、-C₁-C₆伸烷基及C₃-C₆伸環烷基；

A係C₃-C₁₂環脂族基或包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中A經(R²)_m取代；

R¹係選自C₁-C₆脂族基、C₃-C₁₂環脂族基、C₅-C₁₂芳基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中R¹經(R³)_p取代；

每一R²獨立地為鹵基、側氧基、-NR^{2a}R^{2b}、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-S(O)₂、-S(O)₂-R^{2a}、-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-S(O)₂-R^{2a}、-C₁-C₆伸烷基-C(O)-NR^{2a}R^{2b}或視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₅-C₁₂芳基及包含1

至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{2a} 及每一 R^{2b} 係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團： C_1 - C_6 脂族基、 C_3 - C_{12} 環脂族基、 C_5 - C_{14} 芳基、包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^3 獨立地為鹵基、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$ 、 $-S(O)-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-O-R^{3a}$ 、 $-C(O)-R^{3a}$ 、 $-C(O)NH-R^{3a}$ 、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團： C_1 - C_6 脂族基、 C_5 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_{12} 環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地選自H及視情況經取代之 C_1 - C_6 脂族基，或 R^{3a} 及 R^{3b} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之 C_3 - C_{12} 環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一 R^{3c} 係獨立地選自H、-OH及視情況經取代之 C_1 - C_6 脂族基；

每一 R^5 係獨立地選自氫、鹵基、-CN及視情況經取代之 C_1 - C_6 脂族基；

每一 R^6 係H、鹵基、CN、O- C_1 - C_6 脂族基或視情況經取代之 C_1 - C_6 脂族基；

R^8 係選自H及視情況經取代之 C_1 - C_6 脂族基；

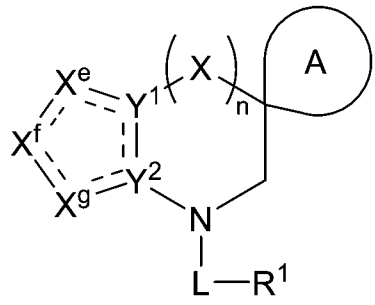
n係0或1；

m係0至4；且

p係0至4。

【請求項37】

一種式**Ib**化合物，



Ib

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X係-NR⁵-、-C(R⁵)₂-、-C(O)-或-O-；

X^e、X^f及X^g中之每一者係獨立地選自S、N、O及CR⁷；

Y¹及Y²中之每一者係獨立地選自N及C；

L係視情況經取代之選自以下之基團：-C₀-C₆伸烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-C₀-C₆伸烷基、-S(O)-C₀-C₆伸烷基、-C₀-C₆伸烷基-S(O)-、-C(O)-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-O-C₀-C₆伸烷基、-C(O)-N(R⁸)-C₀-C₆伸烷基、-C₁-C₆伸烷基及C₃-C₆伸環烷基；

A係C₃-C₁₂環脂族基或包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中A經(R²)_m取代；

R¹係選自C₁-C₆脂族基、C₃-C₁₂環脂族基、C₅-C₁₂芳基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基，其中R¹經(R³)_p取代；

每一R²獨立地為鹵基、側氧基、-NR^{2a}R^{2b}、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-S(O)₂、-S(O)₂-R^{2a}、-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-S(O)₂-R^{2a}、-C₁-C₆伸烷基-C(O)-NR^{2a}R^{2b}或視

情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₅-C₁₂芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一R^{2a}及每一R^{2b}係獨立地選自H及視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₃-C₁₂環脂族基、C₅-C₁₄芳基、包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一R³獨立地為鹵基、-S(O)₂-NR^{3a}R^{3b}、-S(O)₂-R^{3b}、-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}-、-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}、-S(O)-R^{3b}、-NR^{3a}-S(O)₂-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(O)-R^{3a}、-C(O)NH-R^{3a}、側氧基或視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₅-C₁₂芳基、C₃-C₁₂環脂族基、包含1至3個選自N、O及S之雜原子之5至12員雜芳基及包含1至3個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地選自H及視情況經取代之C₁-C₆脂族基，或R^{3a}及R^{3b}與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C₃-C₁₂環脂族基或包含1至4個選自N、O及S之雜原子之3至12員雜環基；

每一R^{3c}係獨立地選自H、-OH及視情況經取代之C₁-C₆脂族基；
每一R⁵係獨立地選自氫、鹵基、-CN及視情況經取代之C₁-C₆脂族基；

每一R⁷係H、鹵基、CN、O-C₁-C₆脂族基或視情況經取代之選自C₁-C₆脂族基及C₃-C₆環脂族基之基團；

R⁸係選自H及視情況經取代之C₁-C₆脂族基；
n係0或1；
m係0至4；且

p係0至4。

【請求項38】

一種化合物，其選自表1。

【請求項39】

一種化合物，其選自表2。

【請求項40】

一種醫藥組成物，其包含如請求項1至39中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項41】

一種調節TRPML之方法，其包括向個體投與如請求項1至39中任一項之化合物或其組成物。

【請求項42】

一種治療個體之疾病、病症或疾患之方法，其包括投與如請求項1至39中任一項之化合物或其組成物。

【請求項43】

如請求項42之方法，其中該疾病、病症或疾患與TPRML調節相關。

【請求項44】

如請求項42或43之方法，其中該疾病、病症或疾患係溶酶體儲積症。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中該溶酶體儲積症係選自尼曼-皮克C病 (Niemann-Pick C disease)、高雪氏病 (Gaucher disease) 及龐貝氏病 (Pompe disease)。

【請求項46】

如請求項42或43之方法，其中該疾病、病症或疾患係與年齡相關之常見神經退化性疾病。

【請求項47】

如請求項46之方法，其中該疾病、病症或疾患係選自阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)、帕金森氏病(Parkinson's Disease)及杭丁頓氏症(Huntington's Disease)。

【請求項48】

如請求項43之方法，其中該疾病、病症或疾患係由TRPML之突變引起之IV型黏脂儲積病(ML4)神經退化性溶酶體儲積病。

【請求項49】

如請求項42之方法，其中該疾病、病症或疾患係肌肉疾病、肝臟疾病、代謝疾病、動脈粥樣硬化疾病、炎症腸病、動脈粥樣硬化疾病、神經退化性疾病、腫瘤疾病或感染性疾病。

【請求項50】

如請求項49之方法，其中該疾病、病症或疾患係肌肉疾病。

【請求項51】

如請求項50之方法，其中該肌肉疾病係肌營養不良。

【請求項52】

如請求項51之方法，其中該肌營養不良係杜興氏肌營養不良(Duchenne muscular dystrophy)。

【請求項53】

如請求項49之方法，其中該疾病、病症或疾患係感染性疾病。

【請求項54】

如請求項53之方法，其中該感染性疾病係幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)或結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)之感染。