I822713

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I822713 B

(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：107143855 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 12 月 06 日

(51)Int. Cl.： *C07D491/10 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/438 (2006.01) *A61K31/444 (2006.01)*
A61K31/47 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61K31/538 (2006.01) *A61K31/5383 (2006.01)*
A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/06 美國 62/595,133

(71)申請人：美商艾尼納製藥公司 (美國) ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：陳 翠英 TRAN, THUY-ANH (US)；烏爾曼 布列特 ULLMAN, BRETT (US)；克萊母 布萊恩 A KRAMER, BRYAN A. (US)；杜 庫妍 庫妍 旋 DO, QUYEN-QUYEN THUY (US)；辛泳俊 SHIN, YOUNG-JUN (KR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW	I752963B	WO	01/43744A1
WO	02/32897A1	WO	94/18161A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：66 項 圖式數：20 共 400 頁

(54)名稱

適用於治療或預防與其相關之病症之β－3腎上腺素受體的調節劑

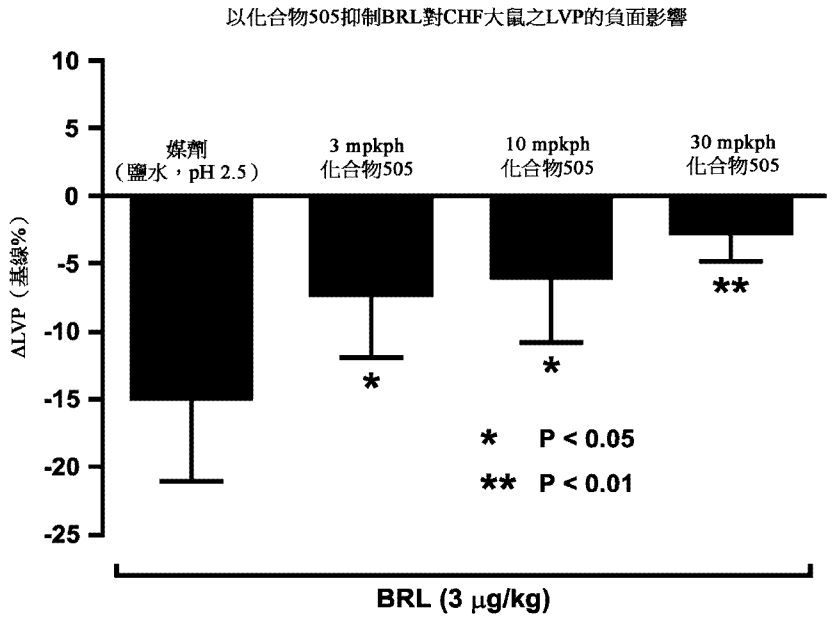
(57)摘要

本發明係關於調節 β-3 腎上腺素受體活性之式（**Ia**）化合物及其醫藥組合物。本發明之化合物及其醫藥組合物係針對適用於治療 β-3 腎上腺素受體介導之病症的方法，所述病症諸如心臟衰竭；心臟衰竭時之心臟效能；與心臟衰竭有關之死亡、再梗塞及/或住院；急性心臟衰竭；急性失代償心臟衰竭；充血性心臟衰竭；重度充血性心臟衰竭；與心臟衰竭相關之器官損傷；因左心室功能障礙所致之心臟衰竭；射血分數正常之心臟衰竭；心肌梗塞後的心血管死亡；患有左心室衰竭或左心室功能障礙之患者的心血管死亡；左心室衰竭；左心室功能障礙；II 類心臟衰竭；III 類心臟衰竭；IV 類心臟衰竭；藉由放射性核種心室顯像術 LVEF ＜ 40%；藉由超音波心動描記術或心室對比血管造影 LVEF 35%；及與其相關之病狀。

The present invention relates to compounds of Formula (**Ia**) and pharmaceutical compositions thereof that modulate the activity of the beta-3 adrenergic receptor. Compounds of the present invention and pharmaceutical compositions thereof are directed to methods useful in the treatment of a beta-3 adrenergic receptor-mediated disorder, such as, heart failure; cardiac performance in heart failure; mortality, reinfarction, and/or hospitalization in connection with heart failure; acute heart failure; acute decompensated heart failure; congestive heart failure; severe congestive heart failure; organ damage associated with heart failure; heart failure due to left ventricular dysfunction; heart failure with normal ejection fraction; cardiovascular mortality following myocardial infarction; cardiovascular mortality in patients with left

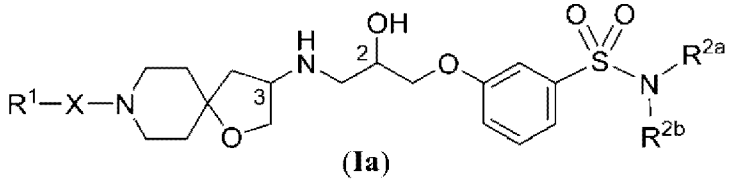
ventricular failure or left ventricular dysfunction; left ventricular failure; left ventricular dysfunction; class II heart failure; class III heart failure; class IV heart failure; LVEF ＜ 40% by radionuclide ventriculography; LVEF £35% by echocardiography or ventricular contrast angiography; and conditions related thereto.

指定代表圖：



【圖20】

特徵化學式：



(Ia)

公告本

I822713

【發明摘要】

【中文發明名稱】適用於治療或預防與其相關之病症之β-3腎上腺素受體的調節劑

【英文發明名稱】MODULATORS OF THE BETA-3 ADRENERGIC RECEPTOR USEFUL FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF DISORDERS RELATED THERETO

【中文】

本發明係關於調節 β-3 腎上腺素受體活性之式（**Ia**）化合物及其醫藥組合物。本發明之化合物及其醫藥組合物係針對適用於治療 β-3 腎上腺素受體介導之病症的方法，所述病症諸如心臟衰竭；心臟衰竭時之心臟效能；與心臟衰竭有關之死亡、再梗塞及/或住院；急性心臟衰竭；急性失代償心臟衰竭；充血性心臟衰竭；重度充血性心臟衰竭；與心臟衰竭相關之器官損傷；因左心室功能障礙所致之心臟衰竭；射血分數正常之心臟衰竭；心肌梗塞後的心血管死亡；患有左心室衰竭或左心室功能障礙之患者的心血管死亡；左心室衰竭；左心室功能障礙；II 類心臟衰竭；III 類心臟衰竭；IV 類心臟衰竭；藉由放射性核種心室顯像術 LVEF<40%；藉由超音波心動描記術或心室對比血管造影 LVEF≤35%；及與其相關之病狀。

【英文】

The present invention relates to compounds of Formula (**Ia**) and pharmaceutical compositions thereof that modulate the activity of the beta-3 adrenergic receptor. Compounds of the present invention and pharmaceutical compositions thereof are

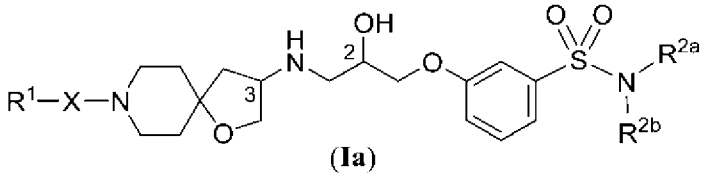
directed to methods useful in the treatment of a beta-3 adrenergic receptor-mediated disorder, such as, heart failure; cardiac performance in heart failure; mortality, reinfarction, and/or hospitalization in connection with heart failure; acute heart failure; acute decompensated heart failure; congestive heart failure; severe congestive heart failure; organ damage associated with heart failure; heart failure due to left ventricular dysfunction; heart failure with normal ejection fraction; cardiovascular mortality following myocardial infarction; cardiovascular mortality in patients with left ventricular failure or left ventricular dysfunction; left ventricular failure; left ventricular dysfunction; class II heart failure; class III heart failure; class IV heart failure; LVEF < 40% by radionuclide ventriculography; LVEF ≤35% by echocardiography or ventricular contrast angiography; and conditions related thereto.

【指定代表圖】圖20

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(Ia)

【發明說明書】

【中文發明名稱】適用於治療或預防與其相關之病症之β-3腎上腺素受體的調節劑

【英文發明名稱】MODULATORS OF THE BETA-3 ADRENERGIC RECEPTOR USEFUL FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF DISORDERS RELATED THERETO

【技術領域】

【0001】本發明係關於調節 β-3 腎上腺素受體活性之式（**Ia**）化合物及其醫藥組合物。本發明之化合物及其醫藥組合物係針對用於治療以下 β-3 腎上腺素受體介導之病症的方法，諸如心臟衰竭；心臟衰竭時之心臟效能；與心臟衰竭相關之死亡、再梗死及/或住院；急性心臟衰竭；急性失代償心臟衰竭；充血性心臟衰竭；重度充血性心臟衰竭；與心臟衰竭相關之器官損傷（例如，腎臟損傷或衰竭、心瓣膜問題、心律問題及/或肝臟損傷）；因左心室功能障礙所致之心臟衰竭；射血分數正常之心臟衰竭；心肌梗塞後之心血管病死亡；患有左心室衰竭或左心室功能障礙之患者的心血管病死亡；左心室衰竭；左心室功能障礙；使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 II 類心臟衰竭；使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 III 類心臟衰竭；使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 IV 類心臟衰竭；藉由放射性核種心室顯像術左心室射血分數（LVEF）< 40%；藉由超音波心動描記術或心室血管造影術 LVEF ≤35%；及與其相關之病況。

【先前技術】

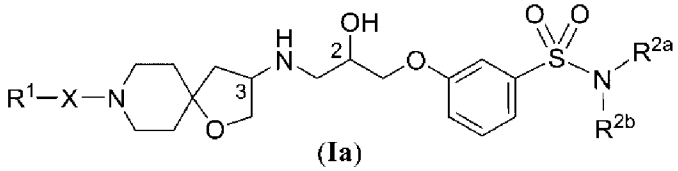
【0002】急性心臟衰竭為心臟功能之快速衰退，其可造成組織（尤其腦）缺氧，從而導致死亡。急性心臟衰竭可發生於先前無征狀的個體（例如，患有肺水腫或心源性休克之個體）或慢性心臟衰竭急性惡化之個體。

在健康的心臟中，β-1 及 β-2 腎上腺素受體之作用占主導且經由 Gs 偶合路徑起作用以增加心肌收縮的力量及頻率，而 β-3 腎上腺素受體經由 Gi 偶合 eNOS 路徑起作用以發揮弱負性肌力效應。在衰竭的心臟中，β-1 及 β-2 腎上腺素受體下調或鈍化，而 β-3 腎上腺素受體上調，由此加重 β-3 促效作用對於心臟收縮性之負面效應。Morimoto,《*美國生理學雜誌:心臟與循環生理學(Am J Physiol Heart Circ Physiol*）》, 286: H2425-H2433, 2004；Kulandavelu,《*美國心臟病學會雜誌(J Am College Cardiology*）》, 59(22): 1988-90, 2012。

【0003】在經歷急性心臟衰竭之個體中，短期目標將為增加收縮性及改良血液動力學狀態。急性心臟衰竭之當前標準護理包含投與促進心肌收縮劑--改變心臟收縮之力量或能量的藥劑。此等藥劑通常在重症監護環境下藉由連續注射投與。此類藥劑之實例包含腎上腺素、多巴酚丁胺（dobutamine）、多巴胺（dopamine）、左西孟旦（levosimendan）及去甲腎上腺素。然而，藉由此等藥劑獲得的收縮性初步改良可能繼而加速死亡。Katz AM 及 Konstam MA,《*心臟衰竭：病理生理學、分子生物學及臨床管理（Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology and Clinical Management, Lippincott*）》, *Williams & Wilkins*, 第 2 版, 1999。在此等藥劑投與後之過高死亡率已與心動過速及心肌耗氧量增加導致心律不整及心肌缺血有關聯。Francis 等人,《*美國心臟病學會雜誌*》, 63(20): 2069-2078, 2014。

【發明內容】

【0004】本發明之一個態樣涵蓋選自式（**Ia**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物及 *N*-氧化物的特定 1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基-胺基丙基-醚衍生物：



(Ia)

其中：

X 為-SO_2-或不存在；

R^1 選自：芳基、C_1-C_6 伸烷基-芳基、C_1-C_6 伸烷基-雜芳基、C_3-C_7 環烷基、雜芳基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧基羰基、C_1-C_7 烷基、C_1-C_6 烷基胺基、C_1-C_6 烷基甲醯胺、C_1-C_6 烷基磺醯胺基、C_1-C_6 烷基磺醯基、胺基、芳氧基、芳基磺醯基、甲醯胺、甲脒基、羧基、氰基、C_3-C_7 環烷基、C_2-C_8 二烷基胺基、C_2-C_8 二烷基胺磺醯基、C_1-C_6 鹵代烷氧基、C_1-C_6 鹵代烷基、鹵素、雜環基、羥基甲脒基、羥基、側氧基及胺磺醯基；且其中所述 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_7 烷基、C_1-C_6 烷基胺基、芳氧基、C_3-C_7 環烷基及 C_2-C_8 二烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基胺基、C_1-C_6 烷基甲醯胺、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6 伸烷基-Z、C_3-C_7 環烷基、氰基、C_2-C_6 二烷基胺基、C_1-C_6 鹵代烷基、C_1-C_6 鹵代烷基胺基、雜環基、羥基、側氧基及苯基；

Y 選自：-O-及-NH-；

Z 選自：C_1-C_6 烷氧基、胺基、C_1-C_6 烷基胺基、氰基、C_2-C_6 二烷基胺基、羥基及苯基；

R^{2a} 為 H 或選自：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_7 環烷基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基胺基、

C_1-C_6烷基、C_1-C_6伸烷基羥基、胺基、C_3-C_7環烷基、氰基、C_2-C_8二烷基胺基、視情況經一個側氧基取代之雜環基、鹵素、羥基及側氧基；且

R^{2b}為H或C_1-C_6烷基。

【0005】本發明之一個態樣係關於醫藥產品，其選自：醫藥組合物、調配物、單位劑型及套組；各自包括本發明化合物。

【0006】本發明之一個態樣係關於包括本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0007】本發明之一個態樣係關於用於製備醫藥組合物之方法，其包括以下步驟：混合本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0008】本發明之一個態樣係關於用於治療或預防個體之β-3腎上腺素受體介導之病症的方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物。

【0009】本發明之一個態樣係關於用於治療或預防個體心臟衰竭之方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物。

【0010】本發明之一個態樣係關於用於治療低血壓患者之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物。

【0011】本發明之一個態樣係關於用於治療臨界性低血壓患者之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物。

【0012】本發明之一個態樣係關於用於治療血壓正常患者之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發

明之醫藥組合物。

【0013】本發明之一個態樣係關於用於治療高血壓患者之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物。

【0014】本發明之一個態樣係關於用於治療心肌梗塞後患者之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物。

【0015】本發明之一個態樣係關於本發明化合物在製造用於治療或預防個體之 β-3 腎上腺素受體介導之病症的藥劑中的用途。

【0016】本發明之一個態樣係關於本發明化合物在製造用於治療或預防個體心臟衰竭之藥劑中的用途。

【0017】本發明之一個態樣係關於本發明化合物在製造用於治療低血壓患者之藥劑中的用途。

【0018】本發明之一個態樣係關於本發明化合物在製造用於治療臨界性低血壓患者之藥劑中的用途。

【0019】本發明之一個態樣係關於本發明化合物在製造用於治療血壓正常患者之藥劑中的用途。

【0020】本發明之一個態樣係關於本發明化合物在製造用於治療高血壓患者之藥劑中的用途。

【0021】本發明之一個態樣係關於本發明化合物在製造用於治療心肌梗塞後患者之藥劑中的用途。

【0022】本發明之一個態樣係關於本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物；其供藉由療法治療人體或動物體之方法使用。

【0023】本發明之一個態樣係關於本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物；其供用於治療或預防個體之 β-3 腎上腺素受體介導之病症的方法使用。

【0024】本發明之一個態樣係關於本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物；其供用於治療或預防個體心臟衰竭之方法使用。

【0025】本發明之一個態樣係關於本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物；其供用於治療低血壓患者之方法使用。

【0026】本發明之一個態樣係關於本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物；其供用於治療臨界性低血壓患者之方法使用。

【0027】本發明之一個態樣係關於本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物；其供用於治療血壓正常患者之方法使用。

【0028】本發明之一個態樣係關於本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物；其供用於治療高血壓患者之方法使用。

【0029】本發明之一個態樣係關於本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物；其供用於治療心肌梗塞後患者之方法使用。

【0030】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症係選自由以下組成之清單：心臟衰竭；心臟衰竭時之心臟效能；與心臟衰竭相關之死亡、再梗死及/或住院；急性心臟衰竭；急性失代償心臟衰竭；充血性心臟衰竭；重度充血性心臟衰竭；與心臟衰竭相關之器官損傷（例如，腎臟損傷或衰竭、心瓣膜問題、心律問題及/或肝臟損傷）；因左心室功能障礙所致之心臟衰竭；射血分數正常之心臟衰竭；心肌梗塞後之心血管病死亡；患有左心室衰竭或左心室功能障礙之患者的心血管病死亡；左心室衰竭；左心室功能障礙；使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 II 類心臟衰竭；使用紐約心臟協會（NYHA）分類系

統之 III 類心臟衰竭；使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 IV 類心臟衰竭；藉由放射性核種心室顯像術 LVEF < 40%；及藉由超音波心動描記術或心室血管造影術 LVEF ≤35%。

【0031】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為心臟衰竭。

【0032】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為心臟衰竭時之心臟效能降低。

【0033】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為與心臟衰竭相關之死亡、再梗死及/或住院。

【0034】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為急性心臟衰竭。

【0035】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為急性失代償心臟衰竭。

【0036】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為充血性心臟衰竭。

【0037】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為重度充血性心臟衰竭。

【0038】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為與心臟衰竭相關之器官損傷（例如，腎臟損傷或衰竭、心瓣膜問題、心律問題及/或肝臟損傷）。

【0039】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為因左心室功能障礙所致之心臟衰竭。在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為射血分數正常之心臟衰竭。在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為心肌梗塞後之心血管病死亡。在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為患有左心室衰竭或左心室功能障礙之患者的心血管病死亡。在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為左心室衰竭。在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病

症為左心室功能障礙。

【0040】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 II 類心臟衰竭。

【0041】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 III 類心臟衰竭。

【0042】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 IV 類心臟衰竭。

【0043】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為藉由放射性核種心室顯像術左心室射血分數（LVEF）< 40%。

【0044】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為藉由超音波心動描記術或心室血管造影術左心室射血分數（LVEF）≤35%。

【0045】本文描述可用於增強心臟收縮性之 β-3 腎上腺素受體拮抗劑。此等化合物對 β-3 腎上腺素受體具有選擇性且具有與目前開處的具有已知心臟毒性效應之促進心肌收縮劑不同的獨特作用機制。

【0046】因為已知 β-3 腎上腺素受體活性增加抑制衰竭心臟之收縮性，所以進行研究以評估 β-3 腎上腺素受體拮抗劑對於收縮功能之效應。如本文所述，此等研究證明藉由 β-3 腎上腺素受體拮抗劑抑制 β-3 腎上腺素受體改良衰竭心臟之收縮功能及血液動力學狀態。需要增加心肌收縮性同時避免心臟毒性效應之新藥劑。

【0047】本文所揭示之本發明之此等及其他態樣將隨著專利揭示內容繼續進行而更詳細地闡述。

【圖式簡單說明】

【0048】

圖 1 展示用於製備適用於製備式（**Ia**）化合物之中間產物的通用合成流程，其中 PG^1（亦即，保護基 1）可為本領域中熟習此項技術者已知之多種保護基，諸如胺基甲酸苯甲氧基酯（亦即 CBz）基團。

圖 2 展示製備可用於製備式（**Ia**）化合物之中間產物的通用合成流程，其中 PG^1（保護基 1）及 PG^2（保護基 2）可為本領域中熟習此項技術者已知之多種保護基，諸如胺基甲酸苯甲氧基酯(Cbz)基團及第三丁氧基羰基（BOC）。在特定情況下，PG^1 及 PG^2 為不同的且為正交保護基，諸如 PG^1 為 Cbz 且 PG^2 為 BOC。

圖 3 展示用於製備式（**Ia**）化合物之通用合成流程。應理解，可在流程中使用一或多種對掌性中間產物以得到對掌性式（**Ia**）化合物。舉例而言，中間產物 **3-1** 及 **3-2** 之 C(2)處之立體化學可為（*R*）或（*S*），且中間產物 **3-3** 之 C(3)之立體化學可為（*R*）或（*S*）。

圖 4 展示用於製備式（**Ia**）化合物之通用合成流程。應理解，可在流程中使用一或多種對掌性中間產物以得到對掌性式（**Ia**）化合物。舉例而言，中間產物 **3-2** 之 C(2)處之立體化學可為（*R*）或（*S*），且中間產物 **1-1** 之 C(3)之立體化學可為（*R*）或（*S*）。PG^1 及 PG^2 為保護基，諸如 BOC（第三丁氧基羰基）、Cbz（羧基苯甲基或可替代地稱為胺基甲酸苯甲氧基酯）及其類似基團。

圖 5 展示用於製備式（**Ia**）化合物之通用合成流程。應理解，可在流程中使用一或多種對掌性中間產物以得到對掌性式（**Ia**）化合物。舉例而言，中間產物 **3-2** 之 C(2)處之立體化學可為（*R*）或（*S*），且中間產物 **1-1** 之 C(3)之立體化學可為（*R*）或（*S*）。

圖 6 展示利用對掌性環氧乙烷中間產物 **6-1** 製備式（**Ia**）化合物之總體合成

流程，其中 C(2)具有（*S*）立體化學。應理解可利用中間產物 **1-1**，其中 C(3)為（*R*）或（*S*）。

圖 7 展示利用對掌性環氧乙烷中間產物 **6-1** 及對掌性胺中間產物 **1-1A** 製備式（**Ia-1**）化合物之總體合成流程（參見**圖 2**），其中式（**Ia-1**）化合物具有 C(2)之（*S*）立體化學及 C(3)之（*R*）立體化學。

圖 8 展示利用對掌性環氧乙烷中間產物 **6-1** 及對掌性胺中間產物 **1-1B** 製備式（**Ia-3**）化合物之總體合成流程（參見**圖 2**），其中式（**Ia-3**）化合物具有 C(2)之（*S*）立體化學及 C(3)之（*S*）立體化學。

圖 9 展示利用對掌性環氧乙烷中間產物 **9-1** 及對掌性胺中間產物 **1-1A** 製備式（**Ia-2**）化合物之總體合成流程（參見**圖 2**），其中式（**Ia-2**）化合物具有 C(2)之（*R*）立體化學及 C(3)之（*R*）立體化學。

圖 10 展示利用對掌性環氧乙烷中間產物 **9-1** 及對掌性胺中間產物 **1-1B** 製備式（**Ia-4**）化合物之總體合成流程（參見**圖 2**），其中式（**Ia-4**）化合物具有 C(2)之（*S*）立體化學及 C(3)之（*R*）立體化學。

圖 11 展示用於製備式（**Ia**）化合物之通用合成流程。應理解，可在流程中使用一或多種對掌性中間產物以得到對掌性式（**Ia**）化合物。舉例而言，在圖 **11** 中所展示之合成流程中，對掌性環氧乙烷中間產物 **6-1** 或 **9-1** 可置換中間產物 **3-2** 且/或對掌性胺中間產物 **1-1A** 或 **1-1B** 可置換中間產物 **1-1**。

圖 12 展示用於製備式（**Ia**）化合物之通用合成流程。應理解，可在流程中使用一或多種對掌性中間產物以得到對掌性式（**Ia**）化合物。舉例而言，在圖 **12** 中所展示之合成流程中，對掌性環氧乙烷中間產物 **6-1** 或 **9-1** 可置換中間產物 **3-2** 且/或對掌性胺中間產物 **2-1A** 或 **2-1B** 可置換中間產物 **2-1**。

圖 13 展示用於製備式（**Ia**）化合物之通用合成流程。應理解，可在流程中

使用一或多種對掌性中間產物以得到對掌性式（**Ia**）化合物。舉例而言，在圖**13**中所展示之合成流程中，對掌性胺中間產物**2-1A**或**2-1B**可置換中間產物**2-1**。

圖 14 展示用於製備式（**Ia**）化合物之總體合成流程，其中 X 為-SO_2-且不存在。應理解，中間物可為對掌性的，從而得到對掌性式（**Ia**）化合物。

圖 15 展示用於製備特定式（**Ia**）化合物之通用合成流程，其中 R^1 為-Ar^1-Ar^2。應理解，Ar^1 及 Ar^2 可視情況經一個或多個如本文所述之基團取代。

圖 16 展示用於製備某些式（**Ia**）化合物之總體合成流程，其中 R^1 為-Ar^1-Ar^2，其中 Ar^1 及 Ar^2 獨立地為如本文所述之芳基或雜芳基，條件為 Ar^1 及 Ar^2 為單環。流程具體展示 Ar^2 至少經-CH_2OH 或-CH_2NH-C_1-C_6烷基取代。應理解，Ar^1 及 Ar^2（Ar^2 之鍵結於-CH_2OH 或-CH_2NH-C_1-C_6烷基的環原子除外）可視情況經一個或多個如本文所述之基團取代。

圖 17A 展示用於製備某些式（**Ia**）化合物之總體合成流程，其中 R^1 為-Ar^1-Ar^2，其中 Ar^1 及 Ar^2 獨立地為如本文所述之芳基或雜芳基，條件為 Ar^1 及 Ar^2 為單環。流程具體展示 Ar^2 至少經-CH_2NH_2 取代。應理解，Ar^1 及 Ar^2（Ar^2 之鍵結於-CH_2NH_2 的環原子除外）可視情況經一個或多個如本文所述之基團取代。

圖 17B 展示用於製備特定式（**Ia**）化合物之通用合成流程，其中 R^1 為-Ar^1-Ar^2。流程具體展示 Ar^2 至少經-CH_2NH_2 取代。胺可視情況與羧酸偶合以形成醯胺（亦即，-$CH_2NHC(=O)R^{17}$，其中 R^{17} 為 C_1-C_6烷基）。應理解，Ar^1 及 Ar^2（Ar^2 之鍵結於-CH_2NH_2 或-$CH_2NHC(=O)R^{17}$烷基的環原子除外）可視情況經一個或多個如本文所述之基團取代。

圖 18 展示用於製備特定式（**Ia**）化合物之通用合成流程，其中 R^1 為 4-羥基-喹啉-3-基（或與其相關之互變異構體，諸如 4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基)或

1-(C_1-C_6烷基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基，諸如 1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基。應理解，喹啉-3-基環（或與其相關之互變異構體，諸如 4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基）可視情況經如本文所述之一個或多個取代基取代。

圖 19 展示用於製備特定式(**Ia**)化合物之通用合成流程，其中 R^1 為 1-(C_1-C_6烷基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基，諸如 1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基。應理解，1,4-二氫喹啉-3-基可視情況經一個或多個如本文所述之取代基取代。

圖 20 展示**化合物 505** 以劑量依賴性方式抑制 BRL 對慢性心力衰竭（CHF）大鼠之左心室壓（LVP）的負面影響（**實例 4**），其中**圖 20** 中之「mpkph」係指「mg/kg/hr」。

【實施方式】

【0049】 **定義**

【0050】 為了清楚及一致起見，將在此專利文件通篇使用以下定義。

【0051】 如本文所用，「**投與**」係指採用可以治療上有用的形式及治療上有用的量引入個體體內之形式向需要治療之個體提供本發明化合物或其他療法、補救或治療，所述形式包含但不限於：口服劑型，諸如錠劑、膠囊、糖漿、懸浮液及其類似物；可注射劑型，諸如 IV、IM 或 IP 及其類似物；經皮劑型，包含乳膏、凝膠劑、散劑或貼片；經頰劑型；吸入粉末、噴霧劑、懸浮液及其類似物；及直腸栓劑。保健醫師可直接向個體提供呈樣品形式之化合物，或可藉由提供化合物之口頭或書面處方間接向個體提供化合物。另外，舉例而言，個體可在無保健醫師參與之情況下獨自獲得化合物。當向個體投與化合物時，身體在某種程度上藉由化合物而轉變。當提供與一或多種其他藥劑組合之本發明化合物時，「投與」理解成包含同時或在不同時間投與化合物及其他藥劑。

當組合之藥劑同時投與時，其可在單個組合物中一起投與或其可分開投與。

【0052】 如本文所用，術語「**拮抗劑**」係指可與促效劑（例如，內源性配體）一樣競爭性結合於 β_3-腎上腺素受體，但與促效劑相比不活化或實質上減少細胞內反應且可由此抑制促效劑或部分促效劑之細胞內反應的部分。在不存在促效劑或部分促效劑之情況下，「拮抗劑」不削弱基線細胞內反應，或在可忽略的程度上削弱基線細胞內反應。

【0053】 術語「**組合物**」係指化合物或其結晶形式，包含但不限於本發明化合物之鹽、溶劑合物及水合物，與至少一種另外之組分組合，例如，在合成期間獲得/製備之組合物、預製劑，加工中測試（亦即，TLC、HPLC、NMR 樣品），及類似物。

【0054】 如本文所用，術語「**水合物**」意謂另外包含化學計量或非化學計量之量藉由非共價分子間力結合之水的本發明化合物或其鹽。

【0055】 術語「**需要治療之**」及當涉及治療時之術語「**有需要之**」可互換使用以意謂由照護者（例如在人類之情況下，醫師、護士、執業護師等；在包含非人類哺乳動物之動物的情況下，獸醫）作出的個體或動物需要或將受益於治療之判斷。除包含個體或動物由於可由本發明化合物治療之疾病、病況或病症而生病或將生病的知識之外，此判斷係基於照護者專業知識領域內之多種因素而作出。因此，本發明化合物可以防護性或預防性方式使用；或本發明化合物可用於緩解、抑制或改善疾病、病況或病症。

【0056】 術語「**個體**」係指任何動物，包含哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬、靈長類及人類。在一些實施例中，「個體」係指人類。

【0057】 術語「**醫藥組合物**」係指包括至少一種活性成分之特定組合物；

所述活性成分包含但不限於本發明化合物之鹽、溶劑合物及水合物，藉此能夠對組合物在哺乳動物（例如但不限於人類）體內之指定有效結果進行研究。一般熟習此項技術者應瞭解及理解適合基於技術人員之需要判定活性成分是否具有所需有效結果的技術。

【0058】 當涉及如本文所述之化合物時，片語「**醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及水合物**」涵蓋所述化合物之醫藥學上可接受之溶劑合物及/或水合物、所述化合物之醫藥學上可接受之鹽以及所述化合物之醫藥學上可接受之鹽的醫藥學上可接受之溶劑合物及/或水合物。亦應理解，當在涉及如本文所述之化合物為鹽的情況下使用片語「醫藥學上可接受之溶劑合物及水合物」時，其涵蓋此類鹽之醫藥學上可接受之溶劑合物及/或水合物。一般熟習此項技術者亦應理解，水合物為溶劑合物之亞屬。

【0059】 術語「**開處**」係指囑咐、准許或推薦使用藥物或其他療法、補救或治療。在一些實施例中，保健提供者口頭建議、推薦或准許個體使用化合物、給藥方案或其他治療。保健提供者可提供或可不提供化合物、給藥方案或治療之書面處方。另外，保健提供者可向個體或可不向個體提供化合物或治療。舉例而言，保健提供者可建議個體在何處獲得化合物而不提供化合物。在一些實施例中，保健提供者可向個體提供化合物、給藥方案或治療之書面處方。處方可書寫在紙上或記錄在電子媒體上。另外，處方可（口頭）打電話或（書面）傳真至藥房或醫務室。在一些實施例中，可給予個體化合物或治療之樣品。如本文所用，給予化合物之樣品構成化合物之隱含處方。世界上的不同保健系統使用不同開處及投與化合物或治療之方法，且本發明涵蓋此等方法。

【0060】 保健提供者可包含例如醫師、護士、執業護師或可針對本文所揭示之病症開處或投與化合物（藥物）之其他保健專業人士。另外，保健提供者

可包含可推薦、開處、投與或阻止個體接受化合物或藥物之任何人，包含例如保險提供者。

【0061】術語「**預防**（prevent/preventing prevention）」係指消除或減少與特定病症相關聯之一或多種症狀的出現或發作。舉例而言，術語「預防（prevent/preventing prevention）」可指在防治或預防基礎上向可最終顯現病症之至少一種症狀但尚未如此之個體投與療法。此類個體可基於已知與疾病後續出現相關之風險因素（諸如生物標誌物之存在）來鑑別。可替代地，預防療法可在不事先鑑別風險因素之情況下作為防治性措施投與。

【0062】延緩病症之至少一次發病及/或症狀的發作亦可視為預防或防治。

【0063】如本文所用，術語「**溶劑合物**」意謂另外包含化學計量或非化學計量之量藉由非共價分子間力結合之溶劑的本發明化合物或其鹽。較佳溶劑為揮發性、無毒性及/或就以痕量向人類投與而言可接受的。

【0064】術語「**治療**（treat/treating/treatment）」係指向已顯現或先前已顯現疾病、病症、病況、依賴性或行為之至少一種症狀的個體投與療法。舉例而言，相對於疾病、病症、病況、依賴性或行為，「治療」可包含以下中之任一者：緩解、緩和、改善、改良、抑制（例如遏制發展）、減輕或引起消退。「治療」亦可包含治療症狀、預防額外症狀、預防症狀之潛在生理學原因、或（預防上及/或治療上）遏止疾病、病症、病況、依賴性或行為之症狀。舉例而言，參考病症之術語「治療」意謂減輕與特定病症相關之一或多種症狀之嚴重程度。因此，治療病症未必意謂減輕與病症相關之所有症狀之嚴重程度且未必意謂完全減輕與病症相關之一或多種症狀之嚴重程度。

【0065】術語「**治療有效量**」係指個體、研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師或照護者所探尋的在組織、系統、動物或人類中引發生物或醫學反應之

活性化合物或藥劑的量，所述反應可包含以下中之一或多者：

（1） 預防病症，例如預防可能易患疾病、病況或病症但尚未經受或顯示相關病理或症狀之個體的疾病、病況或病症；

（2） 抑制病症，例如抑制正在經歷或顯示相關病理或症狀之個體的疾病、病況或病症（亦即，遏制病理及/或症狀之進一步發展）；及

（3） 改善病症，例如改善正在經歷或顯示相關病理或症狀之個體的疾病、病況或病症（亦即，逆轉病理及/或症狀）。

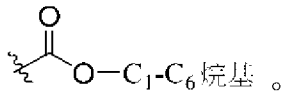
【0066】 化學基團、部分或自由基

【0067】 術語「**C_1-C_6伸烷基**」係指具有 1 至 6 個碳原子之由直鏈或分支鏈、飽和脂族、二價自由基組成之自由基。一些實施例含有 1 至 5 個碳（亦即，「**C_1-C_5伸烷基**」）。一些實施例含有 1 至 4 個碳（亦即，「**C_1-C_6伸烷基**」）。一些實施例含有 1 至 3 個碳（亦即，「**C_1-C_3烷氧基**」）。一些實施例含有 1 或 2 個碳（亦即「**C_1-C_2伸烷基**」）。一些實施例含有 1 個碳原子（亦即-CH_2-）。實例包含亞甲基（亦即-CH_2-）、伸乙基（亦即-CH_2CH_2-）、正伸丙基（亦即-$CH_2CH_2CH_2$-）、丙烷-1,1-二基[亦即-$CH(CH_2CH_3)$-]、丙烷-1,2-二基[亦即-$CH_2CH(CH_3)$-]、正伸丁基（亦即-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-）、正伸戊基（亦即-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-）、正伸己基及類似物。

【0068】 術語「**C_1-C_6烷氧基**」係指由直接鍵合至氧原子之 C_1-C_6烷基組成之自由基，其中 C_1-C_6烷基具有與本文中發現之相同之定義。一些實施例含有 1 至 5 個碳（亦即，**C_1-C_5烷氧基**）。一些實施例含有 1 至 4 個碳（亦即，**C_1-C_4烷氧基**）。一些實施例含有 1 至 3 個碳（亦即，**C_1-C_3烷氧基**）。一些實施例含有 1 或 2 個碳。實例包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及類似物。

【0069】 術語「**C_1-C_6 烷氧基羰基**」係指由與羰基之碳鍵合之單個 C_1-C_6 烷氧基組成之自由基，其中 C_1-C_6 烷氧基具有與本文中發現之相同之定義。

【0070】 烷氧基羰基可由以下表示：

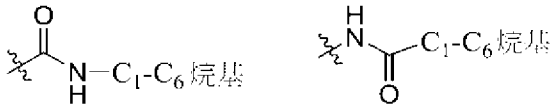


。

【0071】 術語「**C_1-C_7 烷基**」係指含有 1 至 7 個碳之直鏈或分支鏈碳自由基。一些實施例為 1 至 6 個碳（亦即 **C_1-C_6 烷基**），一些實施例為 1 至 5 個碳（亦即 **C_1-C_5 烷基**），一些實施例為 1 至 4 個碳（亦即 **C_1-C_4 烷基**），一些實施例為 1 至 3 個碳（亦即 **C_1-C_3 烷基**），且一些實施例為 1 或 2 個碳。實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、第三戊基、新戊基、1-甲基丁基[亦即-$CH(CH_3))CH_2CH_2CH_3$]、2-甲基丁基[亦即-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$]、正己基、正庚基及類似者。

【0072】 術語「**C_1-C_6 烷基胺基**」係指由與 NH 基鍵合之一種 C_1-C_6 烷基組成之基團，其中 C_1-C_6 烷基具有與本文所述相同之含義。一些實施例為「C_1-C_2 烷基胺基」。一些實例包含甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、正丁胺基、第二丁胺基、異丁胺基、第三丁胺基及其類似基團。

【0073】 術語「**C_1-C_6 烷基甲醯胺**」係指由與醯胺基之碳或氮鍵合之單個 C_1-C_6 烷基組成之自由基，其中 C_1-C_6 烷基具有與本文中所發現相同之定義。C_1-C_6 烷基羧醯胺基可由以下表示：

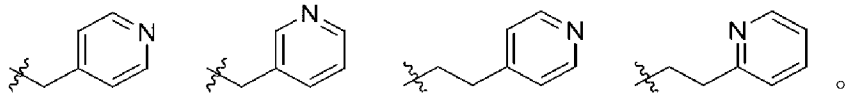


。

【0074】 實例包含 *N*-甲基羧醯胺、*N*-乙基羧醯胺、*N*-正丙基羧醯胺、*N*-異丙基羧醯胺、*N*-正丁基羧醯胺、*N*-第二丁基羧醯胺、*N*-異丁基羧醯胺、*N*-第三丁基羧醯胺及其類似基團。

【0075】 術語「**C_1-C_6 伸烷基-芳基**」係指由與 C_1-C_6 伸烷基鍵合之芳基組成之自由基，其中芳基及 C_1-C_6 伸烷基具有與本文所述相同之定義。實例包含苯甲基（亦即-CH_2-苯基）、苯乙基（亦即-CH_2CH_2-苯基）及其類似基團。

【0076】 術語「**C_1-C_6 伸烷基-雜芳基**」係指由與 C_1-C_6 伸烷基鍵合之雜芳基組成之自由基，其中雜芳基及 C_1-C_6 伸烷基具有與本文所述相同之定義。實例包含吡啶-4-基甲基[亦即-CH_2-(吡啶-4-基)]、吡啶-3-基甲基[亦即-CH_2-(吡啶-3-基)]、2-(吡啶-4-基)乙基[亦即-CH_2CH_2-(吡啶-4-基)]、2-(吡啶-2-基)乙基[亦即-CH_2CH_2-(吡啶-2-基)]及其類似基團；



。

【0077】 術語「**C_1-C_6 伸烷基羥基**」係指由鍵合於 C_1-C_6 伸烷基之羥基組成的自由基，其中羥基及 C_1-C_6 伸烷基具有與本文所述相同的定義。

【0078】 實例包含羥甲基、2-羥乙基、1-羥乙基及其類似基團。

【0079】 術語「**C_1-C_6 烷基磺醯胺基**」係指由與-SO_2-NH-基團之硫或氮鍵合之單個 C_1-C_6 烷基組成之自由基，其中 C_1-C_6 烷基具有與本文中發現相同之定義，且 C_1-C_6 烷基磺醯胺基可以由以下表示：

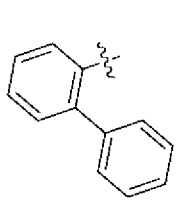
。

【0080】 實例包含-$NHSO_2CH_3$、-$NHSO_2CH_2CH_3$、-$NHSO_2CH_2CH_2CH_3$、-SO_2NHCH_3、-$SO_2NHCH_2CH_3$、-$SO_2NHCH_2CH_2CH_3$及其類似基團。

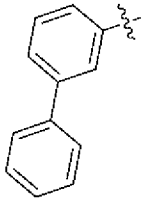
【0081】 術語「**C_1-C_6烷基磺醯基**」係指與下式之碸基團之硫鍵合之 C_1-C_6 烷基基團：-$S(=O)_2$-其中 C_1-C_6 烷基具有與本文所述相同之定義。實例包含甲磺醯基、乙磺醯基、正丙磺醯基、異丙磺醯基、正丁磺醯基、第二丁磺醯基、異丁磺醯基、第三丁磺醯基、及其類似基團。

【0082】 術語「**胺基**」係指基團-NH_2。

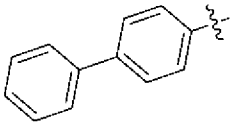
【0083】 術語「**芳基**」係指含有 6 至 12 個碳原子之環系統，其可含有單環、兩個稠合環，或兩個藉由單鍵鍵合之環（ 亦即聯苯），且其中至少一個環為芳族。實例包含苯基、聯苯、二氫茚基、四氫萘基、萘基及其類似基團。聯苯之實例包含：[1,1'-聯苯]-2-基(亦即，聯苯-2-基)、[1,1'-聯苯]-3-基(亦即，聯苯-3-基)或[1,1'-聯苯]-4-基（亦即，聯苯-4-基），其分別具有以下結構：



[1,1'-聯苯]-2-基



[1,1'-聯苯]-3-基



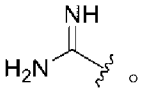
[1,1'-聯苯]-4-基 。

【0084】 當取代基存在於芳基環時，取代基可鍵結在任何可用的環碳處。

【0085】 術語「**芳氧基**」係指由直接鍵合至氧原子之芳基組成的自由基，其中芳基具有如本文中所發現相同之定義。實例包含苯氧基萘-2-基氧基[1,1'-聯苯]-4-基氧基及其類似基團。

【0086】 術語「**芳基磺醯基**」係指由與下式之碸基團之硫鍵合的芳基組成之自由基：-$S(=O)_2$-其中芳基具有與本文所述相同之定義。實例包含苯磺醯基、萘-2-基磺醯基及其類似基團。

【0087】 術語「**甲脒基**」係指以下基團：



。

【0088】 術語「**甲醯胺**」係指-$CONH_2$基團。

【0089】 術語「**羧基**」或「**羧基**」係指基團-CO_2H；亦稱為羧酸基。

【0090】 術語「**氰基**」係指基團-CN。

【0091】 術語「**C_3-C_7環烷基**」係指由含有 3 至 7 個碳之飽和環自由基組成之自由基。一些實施例含有 3 至 6 個碳（亦即，**C_3-C_6環烷基**）。一些實施例

含有 3 至 5 個碳（亦即，**C_3-C_5環烷基**）。一些實施例含有 5 至 7 個碳（亦即，**C_5-C_7環烷基**）。一些實施例含有 3 至 4 個碳（亦即，**C_3-C_4環烷基**）。實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

【0092】 術語「**C_2-C_8 二烷基胺基**」係指由經兩個烷基取代之胺基組成之自由基，烷基可相同或不同，其條件是兩個烷基不超過兩個烷基之間的總共 8 個碳原子。一些實施例為 C_2-C_6 二烷基胺基。一些實施例為 C_2-C_4 二烷基胺基。一些實例包含二甲胺基、甲基乙胺基、二乙胺基、甲基丙胺基、甲基丁胺基、甲基戊胺基、甲基異丙胺基、乙基丙胺基、乙基異丙胺基、二丙胺基、丙基異丙胺基及其類似基團。

【0093】 術語「**C_2-C_8 二烷基胺磺醯基**」係指磺醯胺基團，其中氮經兩個烷基取代，烷基可相同或不同，其條件為兩個烷基不超過兩個烷基之間總共 8 個碳原子。C_1-C_6 烷基具有與本文所述相同之定義。實例包含-$SO_2N(CH_3)_2$、-$SO_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$SO_2N(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、-$SO_2N(CH_2CH_3)_2$、-$SO_2N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$及其類似基團。

【0094】 術語「**C_1-C_6鹵代烷氧基**」係指由直接與氧原子鍵合之 C_1-C_6 鹵代烷基組成之基團，其中 C_1-C_6 鹵代烷基具有與本文中所發現相同之定義。一些實施例含有 1 至 5 個碳（亦即 **C_1-C_5 鹵代烷氧基**）。一些實施例含有 1 至 4 個碳（亦即 **C_1-C_4 鹵代烷氧基**）。一些實施例含有 1 至 3 個碳（亦即 **C_1-C_3 鹵代烷氧基**）。一些實施例含有 1 或 2 個碳。實例包含氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯二氟甲氧基、1-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、4,4,4-三氟丁氧基及其類似基團。

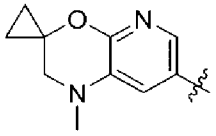
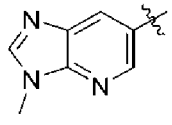
【0095】 術語「**C_1-C_6 鹵代烷基**」係指由經一個或多個鹵素取代之 C_1-C_6 烷基組成之基團，其中 C_1-C_6 烷基及鹵素具有與本文所述相同之定義。C_1-C_6 鹵

烷基可經完全取代，在此情況下，其可由式 C_nL_{2n+1} 表示，其中 L 為鹵素且「n」為 1、2、3、4、5 或 6。當存在不止一個鹵素時，則其可為相同或不同的且選自：氟、氯、溴及碘。在一些實施例中，鹵烷基含有 1 至 5 個碳（亦即，**C_1-C_5 鹵烷基**）。在一些實施例中，鹵烷基含有 1 至 4 個碳（亦即，**C_1-C_4 鹵烷基**）。在一些實施例中，鹵烷基含有 1 至 3 個碳(亦即，**C_1-C_3 鹵烷基**)。在一些實施例中，鹵烷基含有 1 或 2 個碳。鹵烷基之實例包含氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、1-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、4,4,4-三氟丁基及其類似基團。

【0096】 術語「**C_1-C_6 鹵代烷基胺基**」係指由與 NH 基團鍵合之一個 C_1-C_6 鹵代烷基組成之基團，其中 C_1-C_6 鹵代烷基具有與本文所述相同之含義。一些實施例為「C_1-C_2 鹵代烷基胺基」。一些實例包含 2-氟乙胺基、2,2,2-三氟乙胺基、(1,1,1-三氟丙-2-基)胺基、3,3,3-三氟丙胺基、2,2,2-三氟丙胺基及其類似基團。

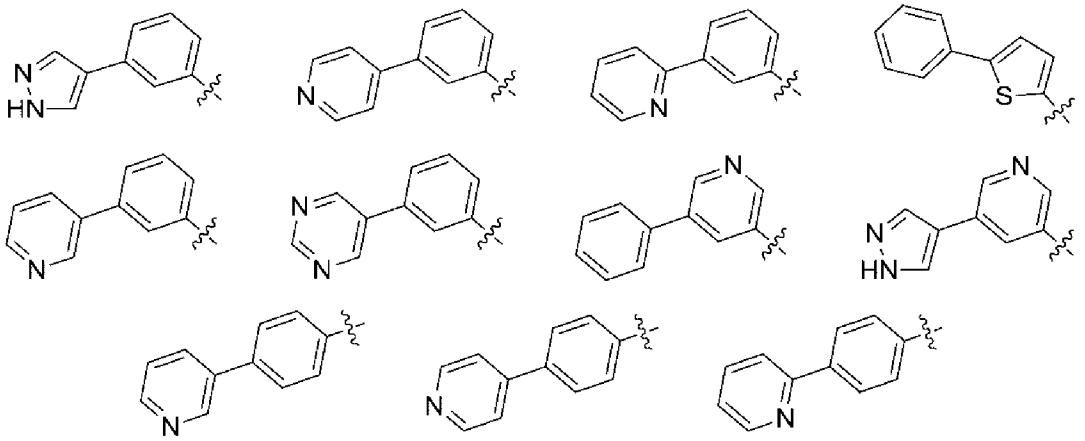
【0097】 術語「**鹵素**」係指氟基、氯基、溴基或碘基。在一些實施例中，鹵素為氟基、氯基或溴基。在一些實施例中，鹵素為氟或氯。在一些實施例中，鹵素為氟。

【0098】 術語「**雜芳基**」係指含有 5 至 18 個環原子之環系統，其可含有單個環、兩個稠合環、兩個藉由單鍵鍵合之環、三個各自藉由單鍵鍵合之環、三個稠合環、兩個稠合環及藉由單鍵鍵合之單環，其中至少一個環原子為雜原子，選自 O、S、N 及 NH，且至少一個環為芳族。應理解，在此定義之上下文中，稠合環包含兩個共用一個共同環原子（亦即螺）或兩個共同環原子之環。共用一個共同環原子及兩個共同環原子之兩個環的實例分別包含：



。

【0099】 當雜芳基經側氧基取代時，側氧基可以在任何可用之環原子上，

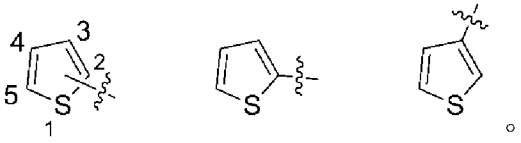
例如，環碳以形成羰基、環氮以形成 N-氧化物，及環硫以形成亞碸（亦即，-S(=O)-）或碸（亦即-$S(=O)_2$-）。一些實施例含有 5 至 6 個環原子，例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基、三嗪基及其類似基團。一些實施例含有 8 至 14 個環原子，例如喹噁基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、三嗪基、吲哚基、異吲哚基、吲唑基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基、哌啶基、咔唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、*1H*-苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、異苯并呋喃、2,3-二氫苯并呋喃基、4*H* -苯并[1,3]二氧雜環己烯、3,4-二氫-*1*H-異喹啉基、1,4,6,7-四氫-咪唑并[4,5-c]吡啶基、7,8-二氫-5*H*-[1,6]萘啶基、5,6-二氫-8*H*-咪唑并[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、1,2,3,4-四氫喹啉基及其類似基團。當「雜芳基」為含有兩個藉由單鍵鍵合之環的環系統時，應理解兩個環可鍵合在任何可用的環碳或可用的氮原子處。一些實施例包含 3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、5-苯基噻吩-2-基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、5-(苯基)吡啶-3-基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-(吡啶-2-基)苯基（對應於以下化學結構）及其類似基團。



【0100】 在一些實施例中，「**雜芳基**」選自：(1*H*-吡唑基)苯基、(1*H*-吡唑

基)吡啶基、(吡啶基)苯基、(嘧啶基)苯基、1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪基、1,2-二氫喹啉基、1,4-二氫喹啉基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、1*H*-吡唑基、*1H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯[2,3-*b*]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并*[2,3-b]*吡啶基、2,3-二氫苯并呋喃基、3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-*b]*吡啶基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫喹啉基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-3-基、苯并[*c*][1,2,5]噁二唑基、苯并呋喃基、色滿基、異喹啉基、異噁唑基、苯硫基苯基、吡啶基、吡咯并[1,2-*a*]嘧啶基、喹啉基及噻唑基。在一些實施例中、「**雜芳基**」選自：1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-基、1,2-二氫喹啉-6-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲哚-2-基、1*H*-吲哚-3-基、1*H*-吲哚 5-基、1*H*-吲哚-6-基、1*H*-吡唑-4-基、1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-6-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*b*]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-7-基、1,4-二氫喹啉-3-基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-基、3,4-二氫-2-哌喃并[2,3-*b*]吡啶-6-基、3,4-二氫-*2H*-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪-7-基、3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4-(吡啶-2-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]

吡啶-3-基、苯并[*c*][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、色滿-6-基、色滿-7-基、異喹啉-5-基、異噁唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡咯并[1,2-a]嘧啶-3-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基及噻唑-4-基。當涉及雜芳基時，應理解術語噻吩基、噻吩-2-基、噻吩-3-基及其類似基團分別係指以下雜芳基：



。

【0101】 術語「**雜環基**」係指含有 3 至 8 個環原子之非芳環自由基，其中環原子中之一個、兩個或三個為選自例如 O、S 及 N 之雜原子，其中 N 視情況經 H、C_1-C_4 醯基或 C_1-C_4 烷基取代。在一些實施例中，「雜環基」係指含有 3 至 8 個環原子之非芳環自由基，其中環原子中之一者或兩者為選自例如以下之雜原子：O、S 及 NH。雜環基之實例包含氮丙啶基、氮雜環丁烷基、哌啶基、嗎啉基、氧雜環丁烷基、咪唑啶基、哌嗪基、吡咯啶基、硫代嗎啉基、[1,4]氧氮雜環庚烷基、氮雜環庚烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基及其類似基團。術語「**羥基甲脒基**」係指由在甲脒基之一個氮鍵合之羥基組成之自由基。羥基甲脒基可由以下表示：

。

【0102】 術語「**羥基**」係指基團-OH。

【0103】 術語「**苯基**」係指芳環基團 C_6H_5-。

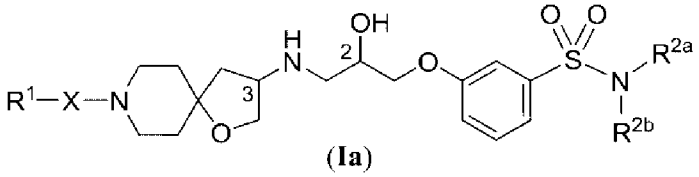
【0104】 術語「**側氧基**」係指二價=O。

【0105】 術語「**胺磺醯基**」係指基團-$S(=O)_2NH_2$。

【0106】 **本發明化合物**

【0107】 本發明之一個態樣尤其涵蓋選自式（**Ia**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物及 *N*-氧化物的特定 1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基-

胺基丙基-醚衍生物：



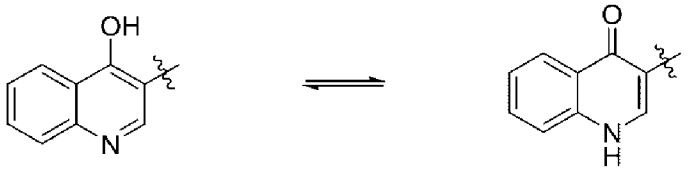
(**Ia**)　　；

其中：R^1（以及皆與 R^1 相關之 Y 及 Z）、X、R^{2a} 及 R^{2b} 均具有與如本文中上文及下文所述之相同定義。應理解，出於清楚起見而在單獨實施例之上下文中描述的本發明之某些特徵亦可以組合形式提供於單一實施例中。反之，為簡潔起見而在單一實施例之上下文中描述的本發明之各種特徵亦可分別地或以任何適合的子組合形式提供。本發明具體涵蓋涉及由本文所述之通用化學式中包括之變數（例如 R^1、X、R^{2a} 及 R^{2b}）表示的化學基團之實施例之所有組合，例如式（**Ia**）、（**Ia-1**）、（**Ia-2**）、（**Ia-3**）、（**Ia-4**）、（**Ic**）及附圖中揭示之公式，如同每個組合均單獨及明確列舉一樣，直至此類組合包涵產生穩定化合物之化合物（亦即，可以分離、表徵及測試生物活性之化合物）之程度。另外，本發明亦具體涵蓋描述此類變量之實施例中所列之化學基團的所有子組合以及本文所述之用途及醫學適應症的所有子組合，恰如在本文中單獨及明確地列舉化學基團之每一個子組合以及用途及醫學適應症之子組合。

【0108】 如本文所用，「經取代」指示化學基團之至少一個氫原子經非氫取代基或基團置換，所述非氫取代基或基團可為單價或二價的。若取代基或基團為二價，則應瞭解，此基團進一步經另一取代基或基團取代。當本文中之化學基團「經取代」時，其可至多全價取代；例如，甲基可經 1、2 或 3 個取代基取代，亞甲基可經 1 或 2 個取代基取代，苯基可經 1、2、3、4 或 5 個取代基取代，萘基可經 1、2、3、4、5、6 或 7 個取代基取代及其類似者。同樣，「經一個或多個取代基取代」係指基團經一個取代基直至基團物理上允許之總數的取代基取代的取代。另外，當基團經大於一個基團取代時，所述基團可為相同的

或其可為不同的。

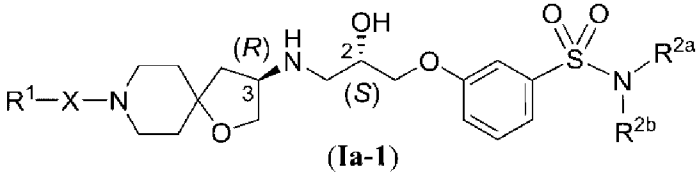
【0109】 本發明化合物亦可包含互變異構形式，諸如酮-烯醇互變異構體及其類似物。互變異構形式可處於平衡狀態或藉由適當取代而在空間上鎖定至一種形式。應理解，各種互變異構形式均在本發明化合物之範疇內。一個實例係關於含有本文中描述為 4-羥基喹啉-3-基之化合物，諸如**化合物 548**。儘管展示化合物之一種互變異構體，諸如**表 A 中**所示之化合物，但應理解，所述化合物涵蓋所有此類互變異構體；以下為 4-羥基喹啉-3-基之代表性互變異構體：



。

【0110】 應瞭解及理解，式（**Ia**）及與其相關之式的化合物可具有一個或多個對掌性中心且因此可以對映異構體及/或非對映異構體之形式存在。本發明被理解成延伸至且涵蓋所有此類對映異構體、非對映異構體及其混合物，包含但不限於外消旋體。

【0111】 在一些實施例中，本發明化合物可具有以下所定義之立體化學，如式（**Ia-1**）中所示：

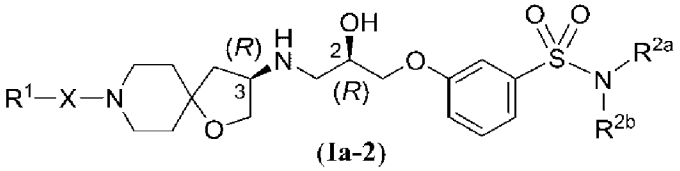


(Ia-1)

。

其中：R^1、X、R^{2a} 及 R^{2b} 具有如在本文中上文及下文所述相同之定義，且其中稱為鍵合至氮之氧雜-氮雜螺[4.5]癸基之 C(3)的碳具有（***R***）立體化學，且稱為鍵合至羥基之丙基之 C(2)的碳具有（***S***）立體化學。

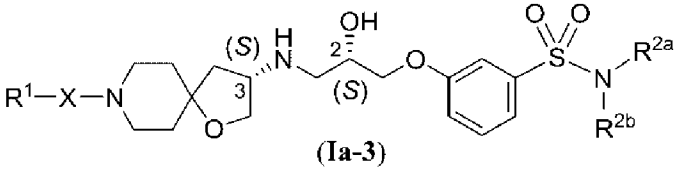
【0112】 在一些實施例中，本發明化合物可具有以下所定義之立體化學，如式（**Ia-2**）中所示：



(Ia-2)

其中：R^1、X、R^{2a} 及 R^{2b} 具有如在本文中上文及下文所述相同之定義，且其中稱為鍵合至氮之氧雜-氮雜螺[4.5]癸基之 C(3)的碳具有（***R***）立體化學，且稱為鍵合至羥基之丙基之 C(2)的碳具有（***R***）立體化學。

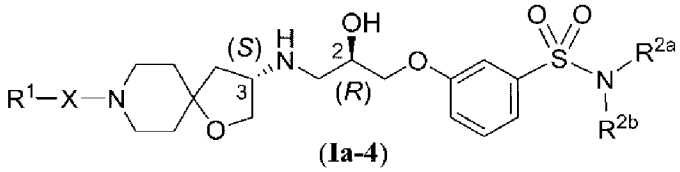
【0113】 在一些實施例中，本發明化合物可具有以下所定義之立體化學，如式（**Ia-3**）中所示：



(Ia-3)

其中：R^1、X、R^{2a} 及 R^{2b} 具有如在本文中上文及下文所述相同之定義，且其中稱為鍵合至氮之氧雜-氮雜螺[4.5]癸基之 C(3)的碳具有（***S***）立體化學，且稱為鍵合至羥基之丙基之 C(2)的碳具有（***S***）立體化學。

【0114】 在一些實施例中，本發明化合物可具有以下所定義之立體化學，如式（**Ia-4**）中所示：



(Ia-4)

其中：R^1、X、R^{2a} 及 R^{2b} 具有如在本文中上文及下文所述相同之定義，且其中稱為鍵合至氮之氧雜-氮雜螺[4.5]癸基之 C(3)的碳具有（***S***）立體化學，且稱為鍵合至羥基之丙基之 C(2)的碳具有（***R***）立體化學。

【0115】 應理解，可編寫未特定展示立體化學之本文所述之任何式以分別將 C(3)及 C(2)之立體化學具體地展示為（***R***）及（***S***）、（***R***）及（***R***）、（***S***）及（***S***）、或（***S***）及（***R***），方式與式（**Ia-1**）、（**Ia-2**）、（**Ia-3**）及（**Ia-4**）展示式（**Ia**）之各別立體化學類似，見上文。類似地，未特定展示立體化學之本

文所述之任何式可替代地使用如針對式（**Ia-1**）、（**Ia-2**）、（**Ia-3**）及（**Ia-4**）所述之措辭（見上文）來定義，以將立體化學分別定義為（***R***）及（***S***）、(***R***）及(***R***）、（***S***）及（***S***）以及（***S***）及（***R***）。

【0116】因此，在一些實施例中，鍵合到氮之氧雜-氮雜螺[4.5]癸基之 C(3)碳的立體化學為（*R*）且鍵合到羥基之丙基之 C(2)碳的立體化學為（*S*）。在一些實施例中，鍵合到氮之氧雜-氮雜螺[4.5]癸基之 C(3)碳的立體化學為（*R*）且鍵合到羥基之丙基之 C(2)碳的立體化學為（*R*）。在一些實施例中，鍵合到氮之氧雜-氮雜螺[4.5]癸基之 C(3)碳的立體化學為（*S*）且鍵合到羥基之丙基之 C(2)碳之立體化學為（*S*）。在一些實施例中，鍵合到氮之氧雜-氮雜螺[4.5]癸基之 C(3)碳的立體化學為（*S*）且鍵合到羥基之丙基之 C(2)碳之立體化學為（*R*）。

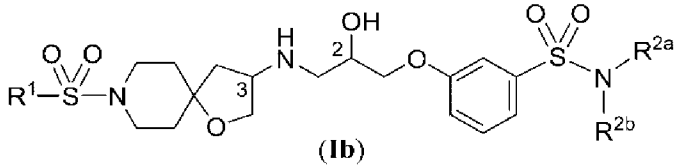
【0117】應理解，除非另外特定陳述或展示，否則式（**Ia**）及本發明通篇所用之式的化合物代表所有單獨的對映異構體及其混合物。

【0118】**X 基團**

【0119】在一些實施例中，X 為-SO_2-或不存在。

【0120】在一些實施例中，X 為-SO_2-。

【0121】在一些實施例中，本發明係關於式（**Ib**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物及 *N*-氧化物：



(Ib)

其中：R^1、R^{2a}及 R^{2b}具有與本文中上文及下文所述相同之定義，且各自可獨立地選自本文中上文及下文所述之任何實施例。

【0122】在一些實施例中，X 不存在。

【0123】**Y 及 Z 基團**

【0124】 Y 及 Z 基團與視情況經側氧基取代之-YC_1-C_6-伸烷基-Z 相關。

【0125】 在一些實施例中，Y 選自：-O-及-NH-；且 Z 選自：C_1-C_6 烷氧基、胺基、C_1-C_6 烷基胺基、氰基、C_2-C_6 二烷基胺基、羥基及苯基。

【0126】 在一些實施例中，Y 為-NH-；Z 選自：C_1-C_6 烷氧基、胺基、氰基、C_2-C_6 二烷基胺基及羥基。

【0127】 在一些實施例中，Y 選自：-O-及-NH-；Z 選自：C_1-C_6 烷氧基、胺基、氰基、C_2-C_6 二烷基胺基、羥基及苯基。

【0128】 在一些實施例中，Y 為-O-；Z 為苯基。

【0129】 Y 選自：-O-及-NH-。

【0130】 在一些實施例中，Y 為-O-。

【0131】 在一些實施例中，Y 為-NH-。

【0132】 在一些實施例中，Z 選自：C_1-C_6 烷氧基、胺基、C_1-C_6 烷基胺基、氰基、C_2-C_6 二烷基胺基、羥基及苯基。在一些實施例中，Z 為 C_1-C_6 烷氧基。在一些實施例中，Z 是胺基。在一些實施例中，Z 為 C_1-C_6 烷基胺基。在一些實施例中，Z 為氰基。在一些實施例中，Z 為 C_2-C_6 二烷基胺基。在一些實施例中，Z 為羥基。在一些實施例中，Z 為苯基。

【0133】 **R^1 基團**

【0134】 在一些實施例中，R^1 選自：C_1-C_6 伸烷基-芳基、C_1-C_6-伸烷基-雜芳基、C_3-C_7 環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；各自視情況經一個或多個如本文所述之取代基取代。

【0135】 在一些實施例中，R^1 選自：芳基、C_1-C_6 伸烷基-芳基、C_1-C_6 伸烷基-雜芳基、C_3-C_7 環烷基、雜芳基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧基羰基、C_1-C_7 烷基、C_1-C_6 烷基胺基、

C_1-C_6烷基甲醯胺、C_1-C_6烷基磺醯胺基、C_1-C_6烷基磺醯基、胺基、芳氧基、芳基磺醯基、甲醯胺、甲脒基、羧基、氰基、C_3-C_7環烷基、C_2-C_8二烷基胺基、C_2-C_8二烷基胺磺醯基、C_1-C_6鹵代烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、雜環基、羥基甲脒基、羥基、側氧基及胺磺醯基；且其中所述 C_1-C_6烷氧基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、芳氧基、C_3-C_7環烷基及 C_2-C_8二烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基甲醯胺、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6伸烷基-Z、C_3-C_7環烷基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、C_1-C_6鹵代烷基、C_1-C_6鹵代烷基胺基、雜環基、羥基、側氧基及苯基；

【0136】 Y選自：-O-及-NH-；且

【0137】 Z選自：C_1-C_6烷氧基、胺基、C_1-C_6烷基胺基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、羥基及苯基。

【0138】 在一些實施例中，R^1選自：芳基、C_1-C_6伸烷基-芳基、C_1-C_6伸烷基-雜芳基、C_3-C_7環烷基、雜芳基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基甲醯胺、C_1-C_6烷基磺醯胺基、C_1-C_6烷基磺醯基、胺基、芳氧基、芳基磺醯基、甲醯胺、甲脒基、氰基、C_3-C_7環烷基、C_2-C_8二烷基胺基、C_2-C_8二烷基胺磺醯基、C_1-C_6鹵代烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、雜環基、羥基甲脒基、羥基、側氧基及胺磺醯基；且其中所述 C_1-C_6烷氧基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、芳氧基、C_3-C_7環烷基及 C_2-C_8二烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基甲醯胺、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6伸烷基-Z、C_3-C_7環烷基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、C_1-C_6鹵代烷基、C_1-C_6鹵代烷基胺基、雜環基、羥基、側氧基及苯基；

【0139】Y選自：-O-及-NH-；且

【0140】Z選自：C_1-C_6烷氧基、胺基、C_1-C_6烷基胺基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、羥基及苯基。

【0141】在一些實施例中，R^1選自：C_1-C_6伸烷基-芳基、C_1-C_6伸烷基-雜芳基、C_3-C_7環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(2-乙基)(甲基)胺基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、胺基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、氯、氰基、環丙基、二甲胺基、二甲胺基甲醯基、乙氧基、乙基、乙胺基、氟、庚基、羥基甲脒基、羥基、異丁基、異丙氧基、異丙基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲氧基羰基、甲基、甲基(丙基)胺基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N,N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪基、哌啶基、丙氧基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、三氟甲氧基及三氟甲基；且其中(2-乙基)(甲基)胺基、環丙基、乙氧基、乙基、乙胺基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、苯氧基及丙氧基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(二甲胺基)乙胺基、2,2,2-三氟乙胺基、2,2-二氟乙胺基、2-胺基-2-側氧基乙醯胺基、2-胺基乙醯胺基、2-氟乙胺基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙胺基、乙醯胺基、胺基、胺基、側氧基、胺基、苯甲氧基、羧基、氰基、氰基甲胺基、環丙基、二甲胺基、乙胺基、羥基、羥基、側氧基、異丁胺基、異戊胺基、異丙胺基、甲氧基、甲胺基、N-嗎啉基、側氧基、苯基、吡咯啶基、噻唑啶基及三氟甲基。

【0142】在一些實施例中，R^1選自：C_1-C_6伸烷基-芳基、C_1-C_6伸烷基-雜芳基、C_3-C_7環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙烷-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-)三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙

基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、環異丙基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲胺基甲醯基、乙氧基、乙基、氟、庚基、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基羰基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基。

【0143】 在一些實施例中，R^1選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶基、*1H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*-吡唑基、2-(吡啶-4-基)乙基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]

吡啶基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(-1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶基、5-(1*H*-吡唑)-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃基、5-苯基嘧啶基、5-苯基噻吩-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、6-苯基嘧啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并呋喃基、苯甲基、聯苯基、色滿基、環己基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、萘基、苯基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-3-基及噻吩-2-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基甲醯胺、C_1-C_6烷基磺醯胺基、C_1-C_6烷基磺醯基、胺基、芳氧基、芳基磺醯基、甲醯胺、甲脒基、羧基、氰基、C_3-C_7環烷基、C_2-C_8二烷基胺基、C_2-C_8二烷基胺磺醯基、C_1-C_6鹵代烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、雜環基、羥基甲脒基、羥基、側氧基及胺磺醯基；且其中所述 C_1-C_6烷氧基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、芳氧基、C_3-C_7環烷基及 C_2-C_8二烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基

甲醯胺、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6伸烷基-Z、C_3-C_7環烷基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、C_1-C_6鹵代烷基、C_1-C_6鹵代烷基胺基、雜環基、羥基、側氧基及苯基；

【0144】 Y選自：-O-及-NH-；且

【0145】 Z選自：C_1-C_6烷氧基、胺基、C_1-C_6烷基胺基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、羥基及苯基。

【0146】 在一些實施例中，R^1選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶基、*1H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*-吡唑基、2-(吡啶-4-基)乙基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(-1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、4'-(1,2,4-

噁二唑-3-基)聯苯基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶基、5-(1*H*-吡唑)-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃基、5-苯基嘧啶基、5-苯基噻吩-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、6-苯基嘧啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并呋喃基、苯甲基、聯苯基、色滿基、環己基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、萘基、苯基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-3-基及噻吩-2-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(2-乙基)(甲基)胺基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、胺基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、氯、氰基、環丙基、二甲胺基、二甲胺基甲醯基、乙氧基、乙基、乙胺基、氟、庚基、羥基甲脒基、羥基、異丁基、異丙氧基、異丙基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲氧基羰基、甲基、甲基(丙基)胺基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪基、哌啶基、丙氧基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、三氟甲氧基及三氟甲基；且其中(2-乙基)(甲基)胺基、環丙基、乙氧基、乙基、乙胺基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、苯氧基及丙氧基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(二甲胺基)乙胺基、2,2,2-三氟乙胺基、2,2-二氟乙胺基、2-胺基-2-側氧基乙醯胺基、2-胺基乙醯胺基、2-氟乙胺基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙胺基、乙醯胺基、胺基、胺基、側氧基、胺基、苯甲氧基、羧基、氰基、氰基甲胺基、環丙基、二甲胺基、乙胺基、羥基、羥基、側氧基、異丁胺基、異戊胺基、異丙胺基、甲氧基、甲胺基、N-嗎啉基、側氧基、苯基、吡咯啶基、噻唑啶基及三氟甲基。

【0147】在一些實施例中，R^1選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*--吡唑基、2-(吡啶-4-基)乙基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(-1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2*H*--吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶基、5-(1*H*-吡唑)-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃基、5-苯基嘧啶基、5-苯基噻吩-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、6-苯基嘧啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁

唑基、苯并呋喃基、苯甲基、聯苯基、色滿基、環己基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、萘基、苯基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-3-基及噻吩-2-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲胺基甲醯基、乙氧基、乙基、氟代、庚基、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基羰基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基。

【0148】 在一些實施例中，R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶-3-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1,5-萘啶-3-基、1,8-萘啶-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-咪唑-4-基、

1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吲哚-5-基、1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-4-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、2-(吡啶-4-基)乙基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2-苯基噻唑-5-基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4--)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶-2-基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基))苯基、4-苯基嘧啶-2-基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-苯基嘧啶-2-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、6-苯基嘧啶-2-基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯甲基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、色滿-6-

基、環己基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、吲哚啉-5-基、異噁唑-4-基、萘-1-基、萘-2-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-8-基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基甲醯胺、C_1-C_6烷基磺醯胺基、C_1-C_6烷基磺醯基、胺基、芳氧基、芳基磺醯基、甲醯胺、甲脒基、羧基、氰基、C_3-C_7環烷基、C_2-C_8二烷基胺基、C_2-C_8二烷基胺磺醯基、C_1-C_6鹵代烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、雜環基、羥基甲脒基、羥基、側氧基及胺磺醯基；且其中所述C_1-C_6烷氧基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、芳氧基、C_3-C_7環烷基及C_2-C_8二烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基甲醯胺、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6伸烷基-Z、C_3-C_7環烷基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、C_1-C_6鹵代烷基、C_1-C_6鹵代烷基胺基、雜環基、羥基、側氧基及苯基；

【0149】Y選自：-O-及-NH-；且

【0150】Z選自：C_1-C_6烷氧基、胺基、C_1-C_6烷基胺基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、羥基及苯基。

【0151】在一些實施例中，R^1選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶-3-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1,5-萘啶-3-基、1,8-萘啶-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-咪唑-4-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吲哚-5-基、1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-4-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、

1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、2-(吡啶-4-基)乙基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2-苯基噻唑-5-基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶-2-基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基))苯基、4-苯基嘧啶-2-基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-苯基嘧啶-2-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、6-苯基嘧啶-2-基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯甲基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、色滿-6-基、環己基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、吲哚啉-5-基、異噁唑-4-基、萘-1-基、萘-2-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡

啶-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-8-基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經選自以下之一個或多個取代基取代：(2-乙基)(甲基)胺基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、胺基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、氯、氰基、環丙基、二甲胺基、二甲胺基甲醯基、乙氧基、乙基、乙胺基、氟、庚基、羥基甲脒基、羥基、異丁基、異丙氧基、異丙基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲氧基羰基、甲基、甲基(丙基)胺基、甲胺基、甲磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N,N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪基、哌啶基、丙氧基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、三氟甲氧基及三氟甲基；且其中(2-乙基)(甲基)胺基、環丙基、乙氧基、乙基、乙胺基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、苯氧基及丙氧基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(二甲胺基)乙胺基、2,2,2-三氟乙胺基、2,2-二氟乙胺基、2-胺基-2-側氧基乙醯胺基、2-胺基乙醯胺基、2-氟乙胺基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙胺基、乙醯胺基、胺基、胺基、側氧基、胺基、苯甲氧基、羧基、氰基、氰基甲胺基、環丙基、二甲胺基、乙胺基、羥基、羥基、側氧基、異丁胺基、異戊胺基、異丙胺基、甲氧基、甲胺基、N-嗎啉基、側氧基、苯基、吡咯啶基、噻唑啶基及三氟甲基。

【0152】 在一些實施例中，R^1選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶-3-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1,5-萘啶-3-基、1,8-萘啶-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-咪唑-4-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吲哚-5-基、1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-4-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、

1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、2-(吡啶-4-基)乙基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2-苯基噻唑-5-基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶-2-基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶-2-基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-苯基嘧啶-2-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、6-苯基嘧啶-2-基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯甲基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、色滿-6-基、環己基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、吲哚啉-5-基、異噁唑-4-基、萘-1-基、萘-2-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡

啶-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-8-基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲胺基甲醯基、乙氧基、乙基、氟、庚基、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基羰基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基。

【0153】 在一些實施例中，R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]

吡啶基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*-吡唑基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃基、5-苯基噻吩-2-基、5-苯基噻吩-3-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并呋喃基、聯苯基、色滿基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、萘基、苯基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)

甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-N-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N,N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基。

【0154】 在一些實施例中，R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶-3-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1,5-萘啶-3-基、1,8-萘啶-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-咪唑-4-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吲哚-5-基、1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-4-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]

二氧雜環己烯并-6-基、2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2-苯基噻唑-5-基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基 、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、色滿-6-基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、吲哚啉-5-基、異噁唑-4-基、萘-1-基、萘-2-基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-8-基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、

1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基。

【0155】 在一些實施例中，R^1選自：(二甲基胺甲醯基)苯基、1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3]-b][1,4]噁嗪-7-基、1-(2-羥乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-(羧甲基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1,2-二甲基-1*H*-咪唑-4-基、1,3,3-三甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1,5-萘啶-3-基 1,6-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1,8-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-乙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-基、1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-乙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-6-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-7-甲基-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-8-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]

吡啶-6基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吡唑-4-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-異丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3]-b][1,4]噁嗪-7-基、1-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呼-8-基、1'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]]吡啶-6-基、1-甲基-1*H*-咪唑-4-基、1-甲基-1*H*-吲哚-5-基、1-甲基-1*H*-吡唑-3-基、1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*--吡唑-4-基、1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-甲基-6-(甲胺基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、1-丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2-(二甲胺基)吡啶-3-基、2-(甲磺醯基)苯基、2-(吡啶-4-基)乙基、2-(三氟甲氧基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、2,2-二甲基色滿-6-基、2,3-二氯苯基、2,3-二氟苯基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯并-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二甲基苯基、2,3-二側氧基吲哚-5-基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氯苯基、2,5-二氟苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二氟苯基、2-溴苯基、2-氯-3-氟苯基、2-氯-4-氰基苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氯-5-(甲磺醯基)苯基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯苯基、2-氰基-5-甲氧基苯基、2-氰基-5-甲基苯基、2-氰基苯基、2-乙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-氟-3-甲基苯基、2-氟-5-甲氧基苯基、2-氟-5-甲基苯基、2-氟苯基、2-羥基嘧啶-5-基、2-甲氧基-4-甲基苯基、2-甲氧基-5-甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-(N-嗎啉

基)吡啶-3-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2-側氧基吲哚-5-基、3'-((二甲胺基)甲基)聯苯-3-基、3-(1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、3-(1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(1-異丁基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(1-甲基-3)-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-丙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基、3-(2,4 二甲基噻唑-5-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基、3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基、3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基、3-(3-甲基噻吩-2-基)苯基、3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基、3-(4-甲基噻吩-3-基)基)苯基、3-(5-(胺甲基)噻吩-2-基)苯基、3-(5-氰基吡啶-3-基)苯基、3-(5-甲基吡啶-3-基)苯基、3-(6-(2-(N-嗎啉基)乙胺基)吡啶-3-基)苯基、3-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)苯基、3-(6-(胺甲基)吡啶-3-基)苯基、3-(6-胺基吡啶-3-基)苯基、3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基、3'-(胺甲基)聯苯-3-基、3-(胺甲基)苯基、3'-(羧基)聯苯-3-基、3'-(二甲胺基)聯苯-3-基、3-(呋喃-2-基)苯基、3'-(羥甲基)聯苯-3-基、3-(羥甲基)苯基、3'-(甲氧基甲基)聯苯-3-基、3'-(甲磺醯基)聯苯-3-基、3'-(*N*,*N*-二甲基胺磺醯基)聯苯-3-基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-(三氟甲基)苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2-側氧基哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3,4-二甲氧

基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、3,5-二甲基苯基、3-溴-4-甲基苯基、3-溴-5-甲基苯基、3-溴苯基、3-羧苯基、3-氯-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氯-2-甲基苯基、3-氯-4-氰基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、3-氯苯基、3-氰基-1*H*-吡咯并并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氰基-4-甲基苯基、3'-氰基聯苯-3-基、3-氰基苯基、3-乙基-3-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-氟-5-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、3-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3-甲基-3-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3-苯氧基苯基、4'-((1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙烷-2-基)(甲基)胺基)聯苯-3-基、4'-((2-(二甲胺基)乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2,2,2-三氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2,2-二氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基)聯苯-3-基、4'-((2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-胺基乙醯胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-氟乙胺基)甲基)b 二苯基-3-基、4'-((2-羥基乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-甲氧基乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((氰基甲胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((二甲胺基)甲基)聯苯-4-基、4'-((乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((異丁胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((異戊胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((甲胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-(1-胺基環丙基)-6-甲氧基聯苯-3-基、4'-(1-胺基環丙基)聯苯-3-基、4'-(2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2-基、4-羧基嘧啶-2-基、4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-2-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-2-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-、4'-(胺甲基)-4-(三氟甲氧基)聯苯-3-

基、4'-(胺甲基)-4-氯聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-4-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-4-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-5-(三氟甲基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-5-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-5-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-6-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-6-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)聯苯-2-基、4'-(胺甲基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基)聯苯-4-基、4-(胺甲基)苯基、4'-(羧甲基)聯苯-3-基、4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基、4'-(氰基甲基)聯苯-3-基、4-(羥甲基)苯基、4'-(甲基磺醯胺基)聯苯-3-基、4-(甲磺醯基)苯基、4'-(*N*-羥基甲脒基)-聯苯-3-基、4-(苯磺醯基)噻吩-2-基、4-(吡啶-2-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4'-(胺磺醯基)聯苯-3-基、4'-(噻唑啶-3-基甲基)聯苯-3-基、4-(三氟甲氧基)苯基、4'-(三氟甲基)聯苯-4-基、4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲基)嘧啶-2-基、4,5-二氯噻吩-2-基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-基、4,6-二甲基嘧啶-2-基、4-乙醯胺基苯基、4-乙醯基苯基、4-胺基嘧啶-2-基、4-苯甲基嘧啶-2-、4-溴-3-氯苯基、4-溴-3-甲基苯基、4-溴苯基、4'-甲脒基-聯苯-3-基、4'-胺基甲醯基-聯苯-3-基、4-羧苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、4-氯-3-甲基苯基、4-氯苯基、4-氯吡啶-2-基、4-氰基苯基、4-乙氧基-4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基、4-乙氧基苯基、4-乙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-氟-3-甲基苯基、4'-氟聯苯-4-基、4-氟苯基、4-羥基-6-甲基喹啉-3-基、4-羥基-6-甲基喹啉-8-基、4-羥基-7-甲基喹啉-3-基、4-羥基-8-甲基喹啉-3-基、4-羥基喹啉-3-基、4-異丁基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-異丙氧基苯基、4-異丙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-甲氧基-1*H*-吲唑-5-基、4-甲氧基-2,3-二甲基苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基-3-甲基苯基、4-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基、4-甲氧基萘-1-基、4-甲氧基苯基、4-甲氧基嘧啶-吡啶-2-基、4-甲基-2-苯基噻唑-5-基、4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、4-甲基-6-苯基嘧啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、4-側氧

基 1-丙基-1,4-二氫喹啉-3-基、4-苯基嘧啶-2-基、4-第二丁基苯基、4-第三丁基苯基、4-第三戊基苯基、5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、5-(4-(胺甲基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-(4-(胺甲基)苯基)吡啶-3-基、5-(5-(三氟甲基)異噁唑-3-基)噻吩-2-基、5-(甲氧基羰基)嘧啶-2-基、5-(三氟甲基)吡嗪-2-基、5-(三氟甲基)嘧啶-2-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯甲基嘧啶-2-基、5-溴-2-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基、5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-溴-2-氯苯基、5-溴-2-甲氧基苯基、5-溴-2-甲基苯基、5-溴吡啶-3-基、5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基、5-氯-2-氰基苯基、5-氯-2-氟苯基、5-氯-2-甲氧基苯基、5-氯-2-甲基苯基、5-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、5-氯萘-2-基、5-氯噻吩-2-基、5-氰基-2-甲基苯基、5-乙基嘧啶-2-基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氟-2-甲基苯基、5-庚基嘧啶-2-基、5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基、5-甲基-3-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、5-甲基苯并[d][1,2,5]噁二唑-4-基、5-側氧基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、5-苯基嘧啶-2-基、5-苯基噻吩-2-基、5-丙基嘧啶-2-基、6-(2-胺基乙胺基)吡啶-3-基、6-(2-羥基乙胺基)吡啶-3-基、6-(2-甲氧基乙胺基)吡啶-3-基、6'-(胺甲基)-3,3'-聯吡啶-5-基、6-(二甲胺基)-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基、6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基、6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫 5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、6-胺基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-氯-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-氯咪唑[2,1-b]噻唑-5-基、6-氯萘-2-基、6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]]噁嗪-7-、6-乙氧基吡啶-3-基、6-氟-4-羥基喹啉-3-基、6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、6-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、

6-羥基吡啶-3-基、6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-甲氧基萘-2-基、6-甲氧基吡啶-3-基、6-嗎啉基吡啶-3-基、6-苯氧基吡啶-3-基、7,8-二氫-5-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、7-胺基-1,8-二氮雜萘-3-基、7-氯苯并[C][1,2,5]噁二唑-4-基、7-氟-4-羥基喹啉-3-基、7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、7-甲氧基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、7-甲基-3-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、8-氟-4-羥基喹啉-3-基、8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、8-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯甲基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-、色滿-6-基、環己基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、間甲苯基、萘-1-基、萘-2-基、苯基、對甲苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-3-基 *N*-氧化物、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、噻吩及吡啶-3-基。

【0156】 **R^1基團（芳基）**

【0157】 本發明之一個態樣係關於其中 R^1 為視情況經一個或多個如本文所述之取代基取代之芳基。

【0158】 在一些實施例中，R^1 為視情況經一個或多個選自以下之取代基取代之芳基：C_1-C_6烷氧基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基甲醯胺、C_1-C_6烷基磺醯胺基、C_1-C_6烷基磺醯基、芳氧基、甲醯胺、甲脒基、羧基、氰基、C_3-C_7環烷基、C_2-C_8二烷基胺基、C_2-C_8二烷基胺磺醯基、C_1-C_6鹵代烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、羥基甲脒基及胺磺醯基；且其中所述 C_1-C_6烷氧基、C_1-C_7烷基、芳氧基及 C_2-C_8二烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基甲醯胺、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6伸烷基-Z、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、C_1-C_6鹵代烷基、C_1-C_6鹵代烷基胺基、雜環基、羥基及側氧基；

Y 為-NH-；且

Z 選自：C_1-C_6烷氧基、胺基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基及羥基。

【0159】在一些實施例中，R^1選自：5,6,7,8-四氫萘基、聯苯基、萘基及苯基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(2-乙基)(甲基)胺基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、氯、氰基、環丙基、二甲胺基、二甲胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、羥基甲脒基、異丙氧基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、苯氧基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、三氟甲氧基及三氟甲基；且其中(2-乙基)(甲基)胺基、環丙基、乙氧基、乙基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基及苯氧基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(二甲胺基)乙胺基、2,2,2-三氟乙胺基、2,2-二氟乙胺基、2-胺基-2-側氧基乙醯胺基、2-胺基乙醯胺基、2-氟乙胺基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙胺基、乙醯胺基、胺基、羧基、氰基、氰基甲胺基、二甲胺基、乙胺基、羥基、異丁胺基、異戊胺基、異丙胺基、甲氧基、甲胺基、側氧基、吡咯啶-1-基、噻唑啶-3-基及三氟甲基。

【0160】在一些實施例中，R^1選自：5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、萘-1-基、萘-2-基及苯基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、

2-(三氟甲基)苯氧基、2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺甲基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、氟、羥基甲脒基、羥甲基、異丙氧基、甲氧基、甲氧基羰基、甲基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、苯氧基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基。

【0161】在一些實施例中，R^1選自：(二甲基胺甲醯基)苯基、2-(甲磺醯基)苯基、2-(三氟甲氧基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、2,3-二氯苯基、2,3-二氟苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氯苯基、2,5-二氟苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二氟苯基、2-溴苯基、2-氯-3-氟苯基、2-氯-4-氰基苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氯-5-(甲磺醯基)苯基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯苯基、2-氰基-5-甲氧基苯基、2-氰基-5-甲基苯基、2-氰基苯基、2-氟-3-甲基苯基、2-氟-5-甲氧基苯基、2-氟-5-甲基苯基、2-氟苯基、2-甲氧基-4-甲基苯基、2-甲氧基-5-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3'-((二甲胺基)甲基)聯苯-3-基、3-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基、3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基、3'-(胺甲基)聯苯-3-基、3-(胺甲基)苯基、3'-(羧基)聯苯-3-基、3'-(二甲胺基)聯苯-3-基、3'-(羥甲基)聯苯-3-基、3-(羥甲基)苯基、3'-(甲氧基甲基)聯苯-3-基、3'-(甲磺醯基)聯苯-3-基、3'-(*N*,*N*-二甲基胺磺醯基)聯苯-3-基、3-(三氟甲基)苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二甲基苯基、3-溴-4-甲基苯基、3-溴-5-甲基苯基、3-溴苯基、3-羧苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-2-甲基苯基、3-氯-4-氰基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、3-氯苯基、3-氰基-4-甲基苯基、3'-氰基聯苯-3-基、3-氰基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-氟-5-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-苯氧基苯基、4'-((1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基)聯苯-3-基、4'-((2-(二甲胺

基)乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2,2,2-三氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2,2-二氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基)聯苯-3-基、4'-((2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-胺基乙醯胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-羥基乙胺基))甲基)聯苯-3-基、4'-((2-甲氧基乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((氰基甲胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((二甲胺基)甲基)聯苯-4-基、4'-((乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((異丁胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((異戊胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((甲胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-(1-胺基環丙基)-6-甲氧基聯苯-3-基、4'-(1-胺基環丙基)聯苯-3-基、4'-(2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-2-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-2-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基、4'-(胺甲基)-4-(三氟甲氧基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基))-4-氯聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-4-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-4-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-5-(三氟甲基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-5-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-5-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-6-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-6-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)聯苯-2-基、4'-(胺甲基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基)聯苯-4-基、4-(胺甲基)苯基、4'-(羧甲基)聯苯-3-基、4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基、4'-(氰基甲基)聯苯-3-基、4-(羥甲基)苯基、4'-(甲基磺醯胺基)聯苯-3-基、4-(甲磺醯基)苯基、4'-(*N*-羥基甲脒基)-聯苯-3-基、4'-(胺磺醯基)聯苯-3-基、4'-(噻唑啶-3-基甲基)聯苯-3-基、4-(三氟甲氧基)苯基、4'-(三氟甲基)聯苯-4-基、4-(三氟甲基)苯基、4-乙醯胺基苯基、4-乙醯基苯基、4-溴-3-氯苯基、4-溴-3-甲基苯基、4-溴苯基、4'-甲脒基-聯苯-3-基、4'-胺甲醯基-聯苯-3-基、4-羧苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、4-氯-3-甲基苯基、4-氯苯基、4-氰基苯基、4-乙氧基-4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基、4-乙氧基苯基、4-氟-3-甲基苯基、4'-氟聯苯-4-基、4-氟苯基、4-異丙氧基苯基、4-甲氧基-2,3-二甲基苯基、4-甲氧基-2-甲基苯

基、4-甲氧基-3-甲基苯基、4-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基、4-甲氧基萘-1-基、4-甲氧基苯基、4-第二丁基苯基、4-第三丁基苯基、4-第三戊基苯基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5-溴-2-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基、5-溴-2-氯苯基、5-溴-2-甲氧基苯基、5-溴-2-甲基苯基、5-氯-2-氰基苯基、5-氯-2-氟苯基、5-氯-2-甲氧基苯基、5-氯-2-甲基苯基、5-氯萘-2-基、5-氰基-2-甲基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氟-2-甲基苯基、6-氯萘-2-基、6-甲氧基萘-2-基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、間甲苯基、萘-1-基、萘-2-基、苯基及對甲苯基。

【0162】 **R^1基團（雜芳基）**

【0163】 本發明之一個態樣係關於其中 R^1 為視情況經一個或多個如本文所述之取代基取代之雜芳基。

【0164】 在一些實施例中，R^1 為視情況經一個或多個選自以下之取代基取代之雜芳基：C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、胺基、芳氧基、芳基磺醯基、羧基、氰基、C_2-C_8二烷基胺基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、雜環基、羥基及側氧基；且其中所述 C_1-C_6烷氧基、C_1-C_7烷基及 C_1-C_6烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6烷氧基、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6伸烷基-Z、C_3-C_7環烷基、C_2-C_6二烷基胺基、雜環基、羥基及苯基；

Y 為-O-；且

Z 為苯基。

【0165】 在一些實施例中，R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]

咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*-吡唑基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基 4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基 4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃基、5-苯基嘧啶基、5-苯基噻吩-2-基、5-苯基噻吩-3 基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、6-苯基嘧啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并呋喃基、色滿基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、溴、羧基、氯、氰基、二甲胺基、乙氧基、乙基、乙胺基、氟、庚基、羥基、異丁基、異丙基、甲氧基、甲氧基羰基、甲基、甲

胺基、N-嗎啉基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙氧基、丙基及三氟甲基；且其中乙基、乙胺基、甲基及丙氧基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、苯甲氧基、羧基、環丙基、二甲胺基、羥基、甲氧基、N-嗎啉基及苯基。

【0166】 在一些實施例中，R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1,5-萘啶-3-基、1,8-萘啶-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-咪唑-4-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吲哚-5-基、1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-4-基、5-(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2-苯基噻唑-5-基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、

4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶-2-基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶-2-基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-苯基嘧啶-2-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、6-苯基嘧啶-2-基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、色滿-6-基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、吲哚啉-5-基、異噁唑-4-基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-8-基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(苯甲氧基)乙基、2-胺基乙胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、羧基、羧甲基、氯、氰基、環丙基甲基、二甲胺基、乙氧基、乙基、氟、庚基、羥基、異丁基、異丙基、甲氧基、甲氧基羰基、甲基、甲胺基、N-嗎啉基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基及丙基、三氟甲基。

【0167】在一些實施例中，R^1選自：1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-(2-羥乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-(2-(甲氧基乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-(羧甲基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1,2-二甲基-1*H*-咪唑-4-基、1,3,3-三甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1,5-萘啶-3-基、1,6-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1,8-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3]-b][1,4]噁嗪-7-基、1-乙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并

[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-乙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-6-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-7-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-8-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吡唑-4-基、1*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-異丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1-甲基-1*H*-咪唑-4-基、1-甲基-1*H*-吲哚-5-基、1-甲基-1*H*-吡唑-3-基、1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-甲基-6-(甲胺基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、1-丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2-(二甲胺基)吡啶-3-基、2,2-二甲基色滿-6-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯并-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二側氧基吲哚啉-5-基、2-乙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-羥基嘧啶-5-基、2-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-(N-嗎啉基)吡啶-3-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-

吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2-側氧基吲哚啉-5-基、3-(1-(2-羥乙基))-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1,3)-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、3-(1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(1-異丁基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-甲基-1*H*--吡唑-4-基)苯基、3-(1-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-丙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基、3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基、3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基、3-(3-甲基噻吩-2-基)苯基、3-(4-甲基噻吩-3-基)苯基、3-(5-(胺甲基)噻吩-2-基)苯基、3-(5-氰基吡啶-3-基)苯基、3-(5-甲基吡啶)-3-基)苯基、3-(6-(2-(N-嗎啉基)乙胺基)吡啶-3-基)苯基、3-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)苯基、3-(6-(胺甲基)吡啶-3-基)苯基、3-(6-胺基吡啶-3-基)苯基、3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3,4 二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3,5-二甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、3-氯-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、3-氯-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氰基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-乙基-3-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、3-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基、3-甲基-3-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]

噁嗪-6-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2-基、4-羧基嘧啶-2-基、4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(苯磺醯基)噻吩-2-基、4-(吡啶-2-酮)基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-(三氟甲基)嘧啶-2-基、4,5-二氯噻吩-2-基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-基、4,6-二甲基嘧啶-2-基、4-胺基嘧啶-2-基、4-苯甲基嘧啶-2-基、4-氯吡啶-2-基、4-乙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-羥基-6-甲基喹啉-3-基、4-羥基-6-甲基喹啉-8-基、4-羥基-7-甲基喹-3-基、4-羥基-8-甲基喹啉-3-基、4-羥基喹啉-3-基、4-異丁基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-異丙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-甲氧基-1*H*-吲唑-5-基 、4-甲氧基嘧啶-2-基 、4-甲基-2-苯基噻唑-5-基 、4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、4-甲基-6-苯基嘧啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、4-側氧基-1-丙基-1,4-二氫喹啉-3-基、4-苯基嘧啶-2-基、5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、5-(4-(胺甲基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-(4-(胺甲基)苯基)吡啶-3-基、5-(5-(三氟甲基)異噁唑-3-基)噻吩-2-、5-(甲氧基羰基)嘧啶-2-基、5-(三氟甲基)吡嗪-2-基、5-(三氟甲基)嘧啶-2-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯甲基嘧啶-2-基、5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-溴吡啶-3-基、5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基、5-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、5-氯噻吩-2-基、5-乙基嘧啶-2-基、5-庚基嘧啶-2-基、5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基、5-甲基-3-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、5-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、5-側氧基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、5-苯基嘧啶-2-基、5-苯基噻吩-2-基、5-丙基嘧啶-2-基、6-(2-胺基乙胺基)吡啶-3-基、6-(2-羥基乙胺基)吡啶-3-基、6-(2-甲氧基乙胺基)吡啶-3-基、6'-(胺甲基)-3,3'-聯吡啶-5-基、6-(二甲胺基)-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并

[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基、6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基、6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、6-胺基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-氯-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-氯咪唑[2,1-b]噻唑-5-基、6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-乙氧基吡啶-3-基、6-氟-4-羥基喹啉-3-基、6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、6-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-羥基吡啶-3-基、6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-甲氧基吡啶-3-基、6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基、6-苯氧基吡啶-3-基、7,8-二氫 5*H* 哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、7-胺基-1,8-萘啶-3-基、7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、7-氟-4-羥基喹啉-3-基、7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、7-甲氧基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、7-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、8-氟-4-羥基喹啉-3-基、8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、8-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、色滿-6-基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-3-基 N-氧化物、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基及噻吩-3-基。

【0168】 在一些實施例中，R^1 為視情況經一個或多個選自以下之取代基取代之雜芳基：C_1-C_7烷基、氰基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、羥基及側氧基。

【0169】 在一些實施例中，R^1 選自：1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、喹啉基、1,4-二氫喹啉基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基及 2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：乙基、甲基、氰基、三氟甲基、氟、羥基及側氧基。

【0170】 在一些實施例中，R^1 選自：1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、喹啉-3-

基、1,4-二氫喹啉-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基及 2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：乙基、甲基、氰基、三氟甲基、氟、羥基及側氧基。

【0171】 在一些實施例中，R^1 選自：1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、4-羥基喹啉-3-基、1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基，及 3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。

【0172】 某些 R^1 基團

【0173】 本發明之一個態樣係關於如本文所述之某些 R^1 基團。在一些實施例中，R^1 為(二甲胺基甲醯基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 1-(2-羥乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 1-(羧甲基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1,2-二甲基-1*H*-咪唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 1,3,3-三甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 1,5-萘啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1,6-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 1,8-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 1-乙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1-乙基-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 1-乙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1-乙基-6-甲基-4-側氧基

-1,4-二氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1-乙基-7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1-乙基-7-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1-乙基-8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1-乙基-8-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1*H*-苯并[d]咪唑-5-基。在一些實施例中，R^1 為 1*H*-苯并[d]咪唑-6-基。在一些實施例中，R^1 為 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 1*H*-吲唑-5-基。在一些實施例中，R^1 為 1*H*-吲唑-6-基。在一些實施例中，R^1 為 1*H*-吡唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基。在一些實施例中，R^1 為 1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些實施例中，R^1 為 1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 1-異丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 1-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮雜-8-基。在一些實施例中，R^1 為 1'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基。在一些實施例中，R^1 為 1-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 1-甲基-1*H*-咪唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 1-甲基-1*H*-吲哚-5-基。在一些實施例中，R^1 為 1-甲基-1*H*-吡唑-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 1-甲基-6-(甲胺基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 1-苯基-1*H*-吡唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 1-丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]

噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 2-(二甲胺基)吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 2-(甲磺醯基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-(吡啶-4-基)乙基。在一些實施例中，R^1 為 2-(三氟甲氧基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-(三氟甲基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 2,2-二甲基色滿-6-基。在一些實施例中，R^1 為 2,3-二氯苯基。在一些實施例中，R^1 為 2,3-二氟苯基。在一些實施例中，R^1 為 2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯[2,3-b]吡啶-7-基。在一些實施例中，R^1 為 2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯并-6-基。在一些實施例中，R^1 為 2,3-二氫苯并呋喃-5-基。在一些實施例中，R^1 為 2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些實施例中，R^1 為 2,3-二甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 2,3-二側氧基二氫吲哚-5-基。在一些實施例中，R^1 為 2,4-二氯苯基。在一些實施例中，R^1 為 2,4-二氟苯基。在一些實施例中，R^1 為 2,5-二氯苯基。在一些實施例中，R^1 為 2,5-二氟苯基。在一些實施例中，R^1 為 2,5-二甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 2,6-二氟苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-溴苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-氯-3-氟苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-氯-4-氰基苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-氯-4-氟苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-氯-5-(甲磺醯基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-氯-5-(三氟甲基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-氯-5-氟苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-氯苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-氰基-5-甲氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-氰基-5-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-氰基苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-乙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 2-氟-3-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-氟-5-甲氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-氟-5-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-氟苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-羥基嘧啶-5-基。在一些實施例中，R^1 為 2-甲氧基-4-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-甲氧基-5-甲基苯基。在一些

實施例中，R^1 為 2-甲氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 2-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基。在一些實施例中，R^1 為 2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 2-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 2-N-嗎啉基吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基。在一些實施例中，R^1 為 2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基。在一些實施例中，R^1 為 2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些實施例中，R^1 為 2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基。在一些實施例中，R^1 為 2-側氧基二氫吲哚-5-基。在一些實施例中，R^1 為 3'-((二甲胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1-異丁基-1*H*-吡唑-4-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(1-丙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(2*H*-四唑-5-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基。

在一些實施例中，R^1 為 3-(3-甲基噻吩-2-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(4-甲基噻吩-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(5-(胺甲基)噻吩-2-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(5-氰基吡啶-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(5-甲基吡啶-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(6-(2-N-嗎啉基乙胺基)吡啶-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(6-(胺甲基)吡啶-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(6-胺基吡啶-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3'-(胺甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 3-(胺甲基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3'-(羧基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 3'-(二甲胺基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 3-(呋喃-2-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3'-(羥甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 3-(羥甲基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3'-(甲氧基甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 3'-(甲磺醯基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 3'-(N,N-二甲基胺磺醯基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 3-(吡啶-2-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(吡啶-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(吡啶-4-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(嘧啶-5-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(噻吩-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些實施例中，R^1 為 3-(三氟甲基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 3,4-二氟苯基。在一些實施例中，R^1 為 3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基。在一些實施例中，R^1 為 3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 3,4-二氫-*2H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 3,4-二甲氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 3,4-二甲苯基。在一些實施例中，R^1 為 3,5-二氯苯基。在一些實施例中，R^1 為 3,5-二甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 3,5-二

甲基異噁唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 3,5-二甲苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-溴-4-甲苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-溴-5-甲苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-溴苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-羧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-氯-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些實施例中，R^1 為 3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些實施例中，R^1 為 3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 3-氯-2-氟苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-氯-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些實施例中，R^1 為 3-氯-2-甲苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-氯-4-氰基苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-氯-4-甲氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-氯苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-氰基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些實施例中，R^1 為 3-氰基-4-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 3'-氰基聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 3-氰基苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-乙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 3-氟-4-甲氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-氟-5-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-氟苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-甲氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基。在一些實施例中，R^1 為 3-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些實施例中，R^1 為 3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基。在一些實施例中，R^1 為 3-苯氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙烷-2-基)(甲基)胺基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((2-(二甲胺基)乙胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((2,2,2-三氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((2,2-二氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((2-胺基-2-側氧

基乙醯胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((2-胺基乙醯胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((2-氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((2-羥基乙胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((2-甲氧基乙胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((氰基甲胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((二甲胺基)甲基)聯苯-4-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((乙胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((異丁胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((異戊胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-((甲胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(1-胺基環丙基)-6-甲氧基聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(1-胺基環丙基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(2-羧基-N-甲基乙醯胺基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4-(2*H*-四唑-5-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4-羧基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)-2-甲氧基聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)-2-甲基聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)-4-(三氟甲氧基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)-4-氯聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)-4-甲氧基聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)-4-甲基聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)-5-(三氟甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)-5-甲氧基聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)-5-甲基聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)-6-甲氧基聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)-6-甲基聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)聯苯-2-基。在一些實

施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺甲基)聯苯-4-基。在一些實施例中，R^1 為 4-(胺甲基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(羧甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(氰基甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4-(羥甲基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(甲基磺醯胺基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4-(甲磺醯基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(N'-羥基甲脒基)-聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4-(苯磺醯基)噻吩-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4-(吡啶-2-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-(吡啶-3-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-(吡啶-4-基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(胺磺醯基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(噻唑啶-3-基甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4-(三氟甲氧基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 4'-(三氟甲基)聯苯-4-基。在一些實施例中，R^1 為 4-(三氟甲基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-(三氟甲基)嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4,5-二氯噻吩-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4,6-二甲氧基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4,6-二甲基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4-乙醯胺基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-乙醯基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-胺基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4-苯甲基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4-溴-3-氯苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-溴-3-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-溴苯基。在一些實施例中，R^1 為 4'-甲脒基-聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4'-胺基甲醯基-聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4-羧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-氯-3-甲氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-氯-3-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-氯苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-氯吡啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4-氰基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-乙氧基-4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4-乙氧基苯基。在一些實施例中，R^1

為 4-乙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基。在一些實施例中，R^1 為 4-氟-3-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4'-氟聯苯-4-基。在一些實施例中，R^1 為 4-氟苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-羥基-6-甲基喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4-羥基-6-甲基喹啉-8-基。在一些實施例中，R^1 為 4-羥基-7-甲基喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4-羥基-8-甲基喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4-羥基喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4-異丁基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基。在一些實施例中，R^1 為 4-異丙氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-異丙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基。在一些實施例中，R^1 為 4-甲氧基-1*H*-吲唑-5-基。在一些實施例中，R^1 為 4-甲氧基-2,3-二甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-甲氧基-2-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-甲氧基-3-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基。在一些實施例中，R^1 為 4-甲氧基萘-1-基。在一些實施例中，R^1 為 4-甲氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-甲氧基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4-甲基-2-苯基噻唑-5-基。在一些實施例中，R^1 為 4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基。在一些實施例中，R^1 為 4-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 4-甲基-6-苯基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4-甲基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4-側氧基-1-丙基-1,4-二氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 4-苯基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 4-第二丁基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-第三丁基苯基。在一些實施例中，R^1 為 4-第三戊基苯基。在一些實施例中，R^1 為 5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基。在一些實施例中，R^1 為 5-(4-(胺甲基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基。在一些實施例中，R^1 為 5-(4-(胺甲基)苯基)吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 5-(5-(三氟甲基)異噁唑-3-基)噻吩-2-基。在一些實施例中，R^1 為 5-(甲氧基羰基)

嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 5-(三氟甲基)吡嗪-2-基。在一些實施例中，R^1 為 5-(三氟甲基)嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 5,6,7,8-四氫萘-2-基。在一些實施例中，R^1 為 5,6,7,8-四氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 5-苯甲基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 5-溴-2-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基。在一些實施例中，R^1 為 5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基。在一些實施例中，R^1 為 5-溴-2-氯苯基。在一些實施例中，R^1 為 5-溴-2-甲氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 5-溴-2-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 5-溴吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 5-氯-2-氰基苯基。在一些實施例中，R^1 為 5-氯-2-氟苯基。在一些實施例中，R^1 為 5-氯-2-甲氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 5-氯-2-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 5-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 5-氯萘-2-基。在一些實施例中，R^1 為 5-氯噻吩-2-基。在一些實施例中，R^1 為 5-氰基-2-甲苯基。在一些實施例中，R^1 為 5-乙基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 5-氟-2-甲氧基苯基。在一些實施例中，R^1 為 5-氟-2-甲基苯基。在一些實施例中，R^1 為 5-庚基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 5-甲氧基吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基。在一些實施例中，R^1 為 5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 5-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 5-側氧基-6,7-二氫 5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 5-苯基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 5-苯基噻吩-2-基。在一些實施例中，R^1 為 5-丙基嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為 6-(2-胺基乙胺基)吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 6-(2-羥基乙胺基)吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 6-(2-甲氧基乙胺基)吡啶-3-基。

在一些實施例中，R^1 為 6'-(胺甲基)-3,3'-聯吡啶-5-基。在一些實施例中，R^1 為 6-(二甲胺基)-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 6-(二甲胺基)吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 6-胺基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 6-氯-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基。在一些實施例中，R^1 為 6-氯萘-2-基。在一些實施例中，R^1 為 6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 6-乙氧基吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 6-氟-4-羥基喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 6-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 6-羥基吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些實施例中，R^1 為 6-甲氧基萘-2-基。在一些實施例中，R^1 為 6-甲氧基吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 6-N-嗎啉基吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 6-苯氧基吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 7,8-二氫 5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 7-胺基-1,8-萘啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為 7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 7-氟-4-羥基喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 7-甲氧基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為 7-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為 8-氟-4-羥基喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為 8-甲基-4-側氧基-1,4-二

氫喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基。在一些實施例中，R^1 為苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基。在一些實施例中，R^1 為苯并[d]異噁唑-5-基。在一些實施例中，R^1 為苯并呋喃-2-基。在一些實施例中，R^1 為苯并呋喃-5-基。在一些實施例中，R^1 為苯甲基。在一些實施例中，R^1 為聯苯-2-基。在一些實施例中，R^1 為聯苯-3-基。在一些實施例中，R^1 為聯苯-4-基。在一些實施例中，R^1 為色滿-6-基。在一些實施例中，R^1 為環己基。在一些實施例中，R^1 為呋喃-3-基。在一些實施例中，R^1 為咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基。在一些實施例中，R^1 為間甲苯基。在一些實施例中，R^1 為萘-1-基。在一些實施例中，R^1 為萘-2-基。在一些實施例中，R^1 為苯基。在一些實施例中，R^1 為對甲苯基。在一些實施例中，R^1 為吡嗪-2-基。在一些實施例中，R^1 為吡啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為吡啶-3-基。在一些實施例中，R^1 為吡啶-3-基 *N*-氧化物。在一些實施例中，R^1 為嘧啶-2-基。在一些實施例中，R^1 為嘧啶-4-基。在一些實施例中，R^1 為喹啉-3-基。在一些實施例中，R^1 為喹啉-6-基。在一些實施例中，R^1 為噻吩-3-基。

【0174】 **R^2 基團**

【0175】 在一些實施例中，R^{2a} 為 H 或選自：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_7 環烷基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基胺基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 伸烷基羥基、胺基、C_3-C_7 環烷基、氰基、C_2-C_8 二烷基胺基、視情況經一個側氧基取代之雜環基、鹵素、羥基及側氧基。

【0176】 在一些實施例中，R^{2a} 為 H 或視情況經一個或多個選自以下之取代基取代之 C_1-C_6 烷基：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基胺基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 伸烷基羥基、胺基、C_3-C_7 環烷基、氰基、C_2-C_8 二烷基胺基、視情況經一個側氧基取代之雜環基、鹵素、羥基及側氧基。

【0177】在一些實施例中，R^{2a} 為 H 或選自：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_7 環烷基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、氰基、環丙基、二甲胺基、乙氧基、乙基、氟、羥基、羥甲基、甲氧基、甲胺基、側氧基、側氧基吡咯啶基及哌啶基。

【0178】在一些實施例中，R^{2a} 為 H 或選自：2-甲基丙烷基、丁基、環丁基、環已基、環戊基、環丙基、二甲基丁烷基、乙基、乙基丁基、異戊基、異丙基、甲氧基、甲基、戊基、哌啶基、丙烷基、丙基、第二丁基、第三丁基、及四氫-2*H*-哌喃基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基胺基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 伸烷基羥基、胺基、C_3-C_7 環烷基、氰基、C_2-C_8 二烷基胺基、視情況經一個側氧基取代之雜環基、鹵素、羥基及側氧基。

【0179】在一些實施例中，R^{2a} 為 H 或選自：2-甲基丙烷基、丁基、環丁基、環已基、環戊基、環丙基、二甲基丁烷基、乙基、乙基丁基、異戊基、異丙基、甲氧基、甲基、戊基、哌啶基、丙烷基、丙基、第二丁基、第三丁基、及四氫-2*H*-哌喃基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、氰基、環丙基、二甲胺基、乙氧基、乙基、氟、羥基、羥甲基、甲氧基、甲胺基、側氧基、側氧基吡咯啶基及哌啶基。

【0180】在一些實施例中，R^{2a} 選自：H、甲基、丙基、戊基、(2,2,2-三氟乙基)、異丙基、環丙基甲基、2,2-二氟乙基、第二丁基、甲氧基、2-羥乙基、2-甲氧基乙基、2-羥丙基、2-乙氧基乙基、1-羥基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基、四氫-2*H*-哌喃-4-基、3-羥丙基、環丙基、3-甲氧基丙基、3,3-二氟環丁基、2-胺基乙基、3-羥基-1-(甲胺基)-1-側氧基丁烷-2-基、1-環丙基乙基、第三丁基、1,3-二羥基丙-2-基、2-乙基丁基、異戊基、1-(羥甲基)環丙基、3,3-二甲基丁-2-基、乙基、2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基、1-乙基哌啶-4-基、2,3-二羥基丙基、2-(二

甲胺基)乙基、哌啶-3-基甲基、3-(二甲胺基)丙基、乙醯基、2-氟乙基、2-羥基環戊基、2-羥基環己基及氰基甲基。

【0181】在一些實施例中，R^{2a}為 H 或 C_1-C_6烷基。

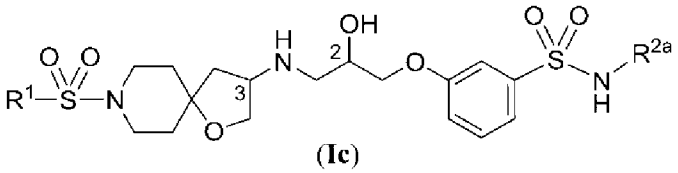
【0182】在一些實施例中，R^{2a}為 H、乙基或甲基。

【0183】在一些實施例中，R^{2a}為 H。在一些實施例中，R^{2a}為甲基。在一些實施例中，R^{2a}為丙基。在一些實施例中，R^{2a}為戊基。在一些實施例中，R^{2a}為(2,2,2-三氟乙基)。在一些實施例中，R^{2a}為異丙基。在一些實施例中，R^{2a}為環丙基甲基。在一些實施例中，R^{2a}為 2,2-二氟乙基。在一些實施例中，R^{2a}為第二丁基。在一些實施例中，R^{2a}為甲氧基。在一些實施例中，R^{2a}為 2-羥乙基。在一些實施例中，R^{2a}為 2-甲氧基乙基。在一些實施例中，R^{2a}為 2-羥丙基。在一些實施例中，R^{2a}為 2-乙氧基乙基。在一些實施例中，R^{2a}為 1-羥基丙-2-基。在一些實施例中，R^{2a}為 1-羥基-2-甲基丙烷-2-基。在一些實施例中，R^{2a}為四氫-2*H*-哌喃-4-基。在一些實施例中，R^{2a}為 3-羥丙基。在一些實施例中，R^{2a}為環丙基。在一些實施例中，R^{2a}為 3-甲氧基丙基。在一些實施例中，R^{2a}為 3,3-二氟環丁基。在一些實施例中，R^{2a}為 2-胺基乙基。在一些實施例中，R^{2a}為 3-羥基-1-(甲胺基)-1-側氧基丁烷-2-基。在一些實施例中，R^{2a}為 1-環丙基乙基。在一些實施例中，R^{2a}為第三丁基。在一些實施例中，R^{2a}為 1,3-二羥基丙-2-基。在一些實施例中，R^{2a}為 2-乙基丁基。在一些實施例中，R^{2a}為異戊基。在一些實施例中，R^{2a}為 1-(羥甲基)環丙基。在一些實施例中，R^{2a}為 3,3-二甲基丁-2-基。在一些實施例中，R^{2a}為乙基。在一些實施例中，R^{2a}為 2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基。在一些實施例中，R^{2a}為 1-乙基哌啶-4-基。在一些實施例中，R^{2a}為 2,3-二羥基丙基。在一些實施例中，R^{2a}為 2-(二甲胺基)乙基。在一些實施例中，R^{2a}為哌啶-3-基甲基。在一些實施例中，R^{2a}為 3-(二甲胺基)丙基。在一些實施例中，R^{2a}為乙醯基。在一些

實施例中，R^{2a} 為 2-氟乙基。在一些實施例中，R^{2a} 為 2-羥基環戊基。在一些實施例中，R^{2a} 為 2-羥基環己基。在一些實施例中，R^{2a} 為氰基甲基。

【0184】某些組合

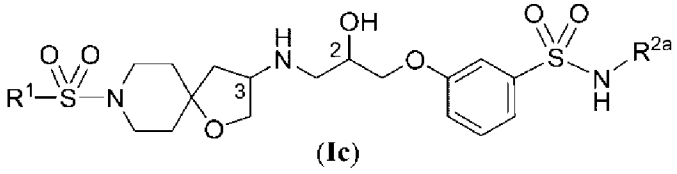
【0185】本發明之一個態樣係關於式（**Ic**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及水合物：



(Ic) ;

其中：R^1（以及皆與 R^1 相關之 Y 及 Z）、R^{2a} 及 R^{2b} 均具有與如本文中上文及下文所述之相同定義。

【0186】本發明之一個態樣係關於式（**Ic**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及水合物：



(Ic)

其中：

R^1 選自：芳基、雜芳基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6烷氧基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基甲醯胺、C_1-C_6烷基磺醯胺基、C_1-C_6烷基磺醯基、胺基、芳氧基、芳基磺醯基、甲醯胺、甲脒基、羧基、氰基、C_3-C_7環烷基、C_2-C_8二烷基胺基、C_2-C_8二烷基胺磺醯基、C_1-C_6鹵代烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、雜環基、羥基甲脒基、羥基、側氧基及胺磺醯基；且其中所述 C_1-C_6烷氧基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、芳氧基、C_3-C_7環烷基及 C_2-C_8二烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基甲醯胺、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6伸烷基-Z、C_3-C_7環烷基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、C_1-C_6鹵代

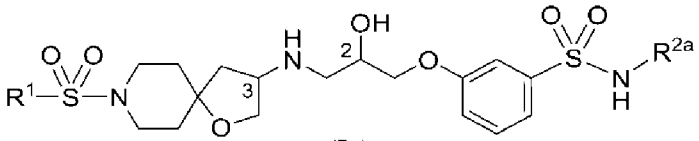
烷基、C_1-C_6鹵代烷基胺基、雜環基、羥基、側氧基及苯基；

Y 選自：-O-及-NH-；

Z 選自：C_1-C_6烷氧基、胺基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、羥基及苯基；且

R^{2a}為 H、乙基或甲基。

【0187】本發明之一個態樣係關於式（**Ic**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及水合物：



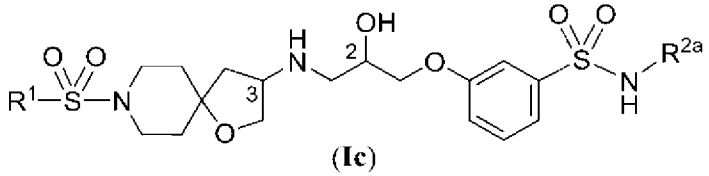
(Ic)

其中：

R^1 選自：芳基、雜芳基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(2-乙基)(甲基)胺基、乙醯胺基、胺基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、氯、氰基、環丙基、二甲胺基、二甲胺基甲醯基、乙氧基、乙基、乙胺基、氟、羥基甲脒基、羥基、異丁基、異丙氧基、異丙基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙氧基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、三氟甲氧基及三氟甲基；且其中(2-乙基)(甲基)胺基、環丙基、乙氧基、乙基、乙胺基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、苯氧基及丙氧基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(二甲胺基)乙胺基、2,2,2-三氟乙胺基、2,2-二氟乙胺基、2-胺基-2-側氧基乙醯胺基、2-胺基乙醯胺基、2-氟乙胺基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙胺基、乙醯胺基、胺基、苯甲氧基、羧基、氰基、氰基甲胺基、環丙基、二甲胺基、乙胺基、羥基、異丁胺基、異戊胺基、異丙胺基、甲氧基、甲胺基、N-嗎啉基、側氧基、苯基、吡咯啶-1-基、噻唑啶-3-基及三氟甲基；且

R^{2a}為H、乙基或甲基。

【0188】本發明之一個態樣係關於式（**Ic**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及水合物：



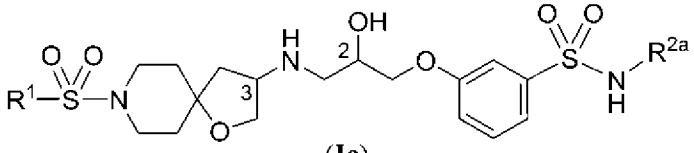
(**Ic**)

其中：

R^1選自：芳基、雜芳基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基；且

R^{2a}為H、乙基或甲基。

【0189】本發明之一個態樣係關於式（**Ic**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及水合物：



(Ic)

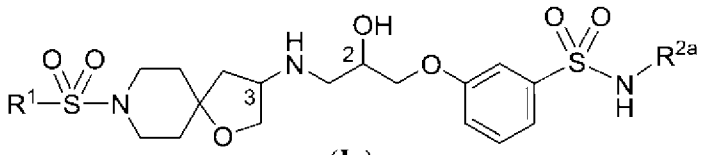
其中：

R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*-吡唑基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-

四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃基、5-苯基噻吩-2-基、5-苯基噻吩-3-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并呋喃基、聯苯基、色滿基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、萘基、苯基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；R^1選自：芳基、雜芳基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(2-乙基)(甲基)胺基、乙醯胺基、胺基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、氯、氰基、環丙基、二甲胺基、二甲胺基甲醯基、乙氧基、乙基、乙胺基、氟、羥基甲脒基、羥基、異丁基、異丙氧基、異丙基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙氧基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、三氟甲氧基及三氟甲基；且其中(2-乙基)(甲基)胺基、環丙基、乙氧基、乙基、乙胺基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、苯氧基及丙氧基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(二甲胺基)乙胺基、2,2,2-三氟乙胺基、2,2-二氟乙胺基、2-胺基-2-側氧基乙醯胺基、2-胺基乙醯胺基、2-氟乙胺基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙胺基、乙醯胺基、胺基、苯甲氧基、羧基、氰基、氰基甲胺基、環丙基、二甲胺基、乙胺基、羥基、異丁胺基、異戊胺基、異丙胺基、甲氧基、甲胺基、N-嗎啉基、側氧基、苯基、吡咯啶-1-基、噻唑啶-3-基及三氟甲基；且

R^{2a}為H、乙基或甲基。

【0190】本發明之一個態樣係關於式（**Ic**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及水合物：



(Ic)

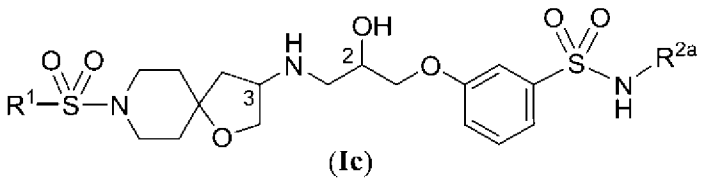
其中：

R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*-吡唑基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃基、5-苯基噻吩-2-基、5-苯基噻吩-3-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-

二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并呋喃基、聯苯基、色滿基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、萘基、苯基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-N-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基；且

R^{2a}為H、乙基或甲基。

【0191】本發明之一個態樣係關於式（**Ic**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及水合物：



(Ic)

其中：

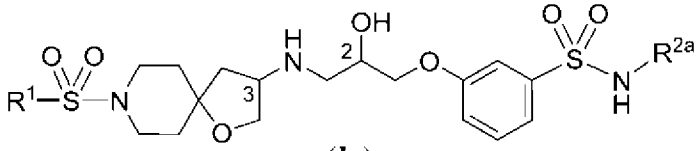
R^1選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶-3-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1,5-萘啶-3-基、1,8-萘啶-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-咪唑-4-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吲哚-5-基、1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-4-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯并-6-基、2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2-苯基噻唑-5-基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡

啶-4-基)苯基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、色滿-6-基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、吲哚啉-5-基、異噁唑-4-基、萘-1-基、萘-2-基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-8-基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-N-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、甲醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌

啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基；且

R^{2a}為H、乙基或甲基。

【0192】本發明之一個態樣係關於式（**Ic**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及水合物：



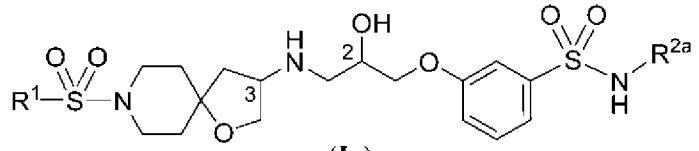
(Ic)

其中：

R^1為視情況經一個或多個選自以下之取代基取代之雜芳基：C_1-C_7烷基、氰基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、羥基及側氧基；且

R^{2a}為H或C_1-C_6烷基。

【0193】本發明之一個態樣係關於式（**Ic**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及水合物：



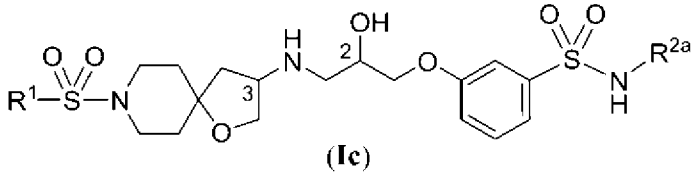
(Ic)

其中：

R^1選自：1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、喹啉基、1,4-二氫喹啉基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基及 2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：乙基、甲基、氰基、三氟甲基、氟、羥基及側氧基；且

R^{2a}為H或C_1-C_6烷基。

【0194】本發明之一個態樣係關於式（**Ic**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及水合物：



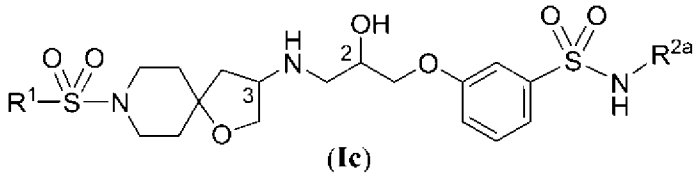
(Ic)

其中：

R^1 選自：1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、喹啉-3-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基及 2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：乙基、甲基、氰基、三氟甲基、氟、羥基及側氧基；且

R^{2a} 為 H、乙基或甲基。

【0195】 本發明之一個態樣係關於式（**Ic**）化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及水合物：



(Ic)

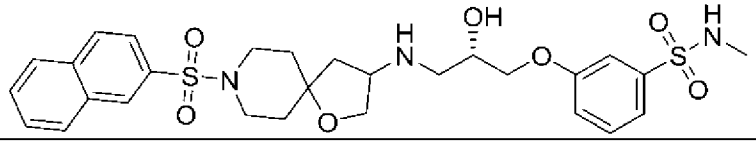
其中：

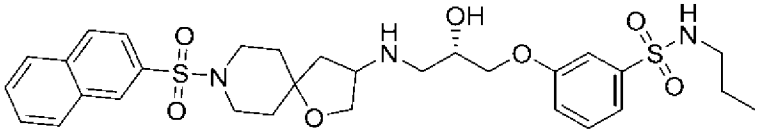
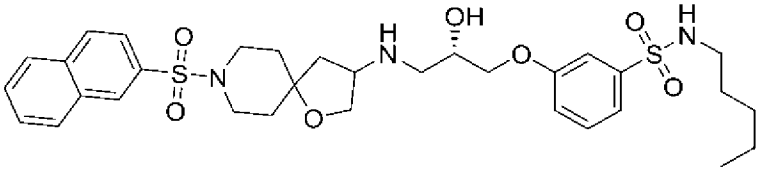
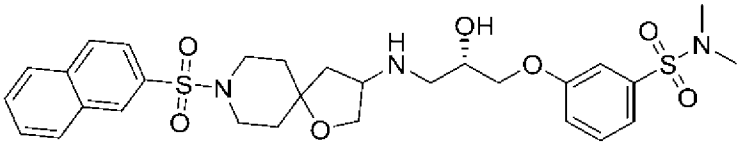
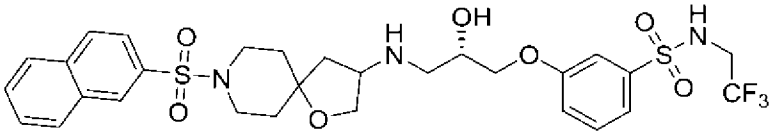
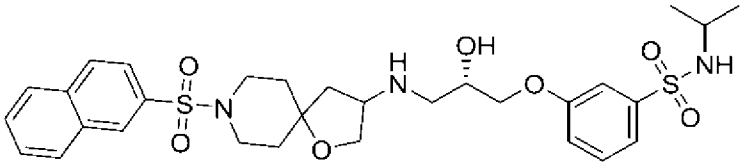
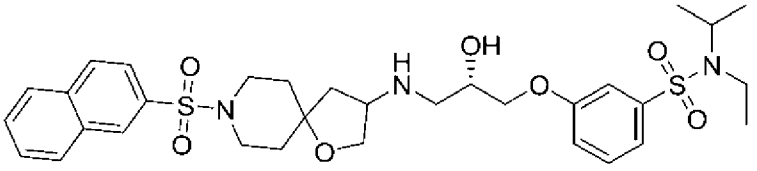
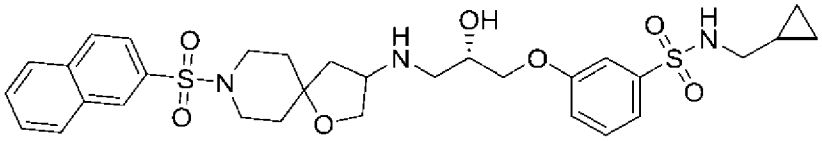
R^1 選自 :1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基 、4-羥基喹啉-3-基 、1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基，及 3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基；且

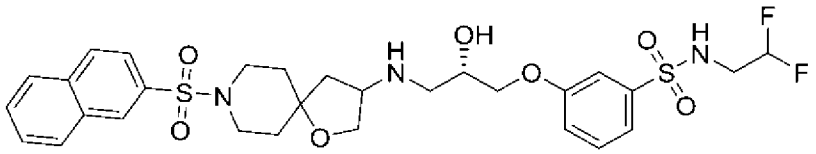
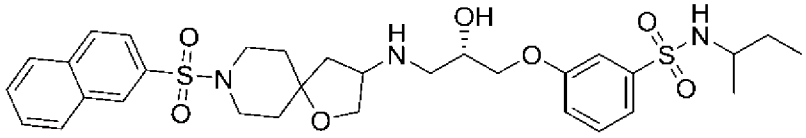
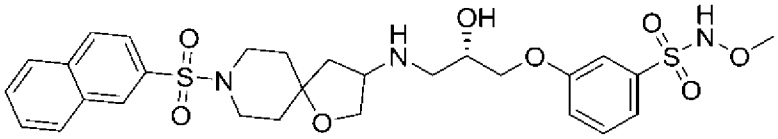
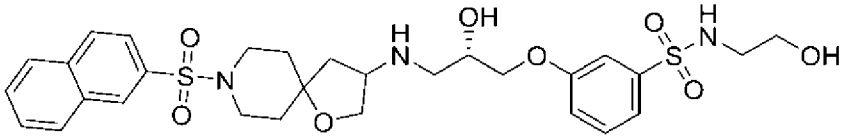
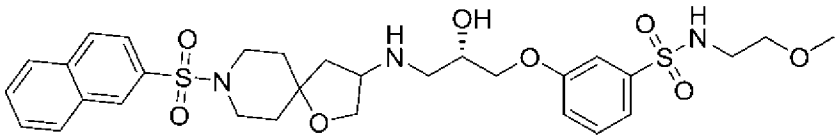
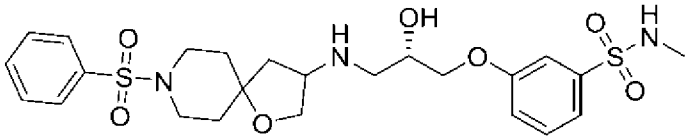
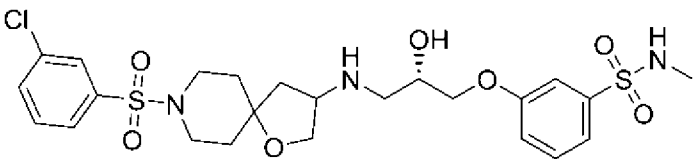
R^{2a} 為 H 或甲基。

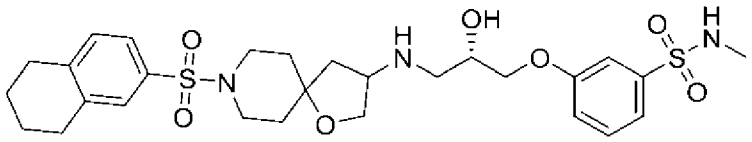
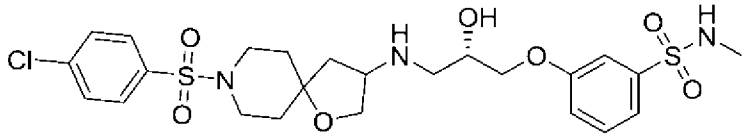
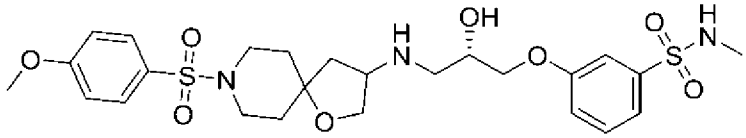
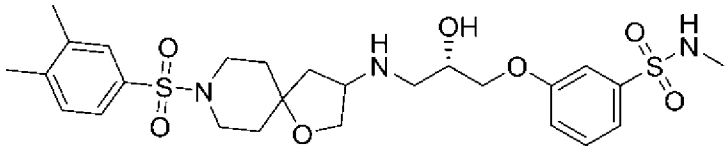
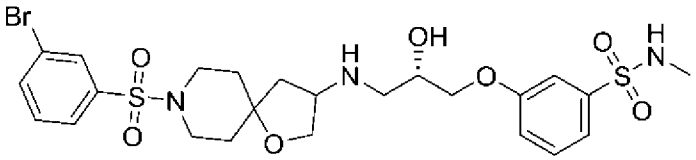
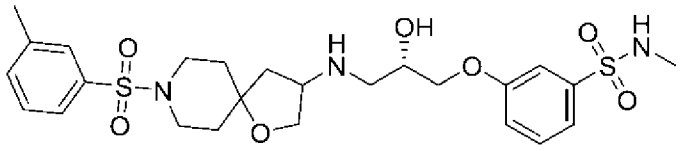
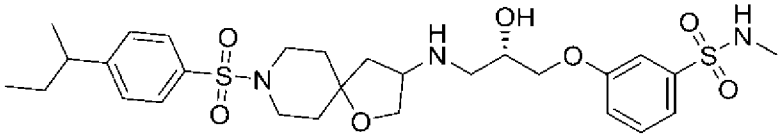
【0196】 本發明之一些實施例包含選自以下**表 A** 中所示之群之一或多種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及水合物的每一個組合。

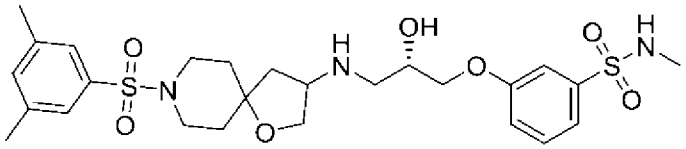
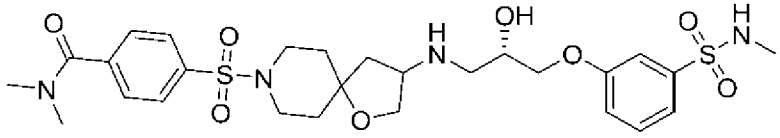
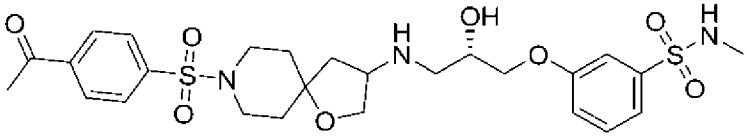
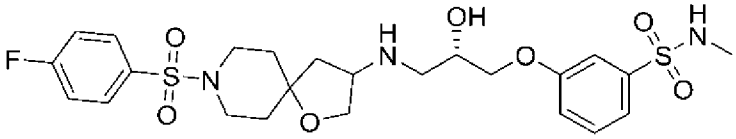
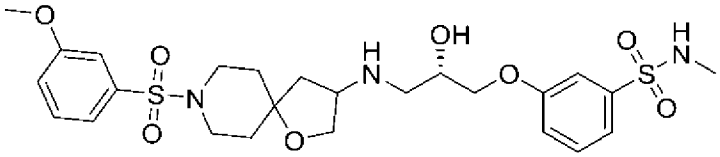
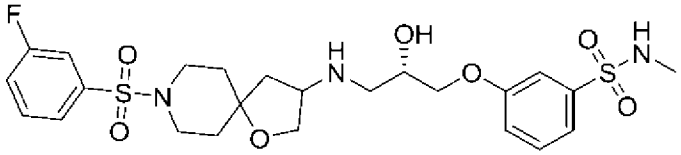
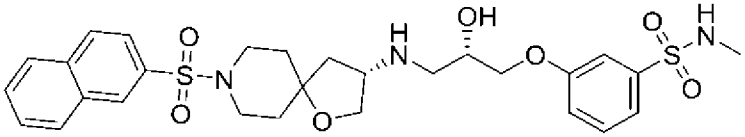
表 A

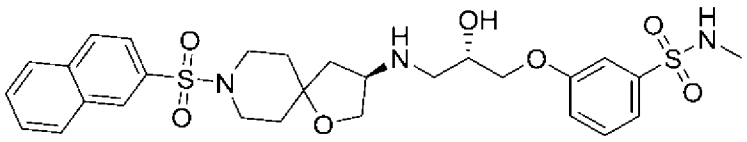
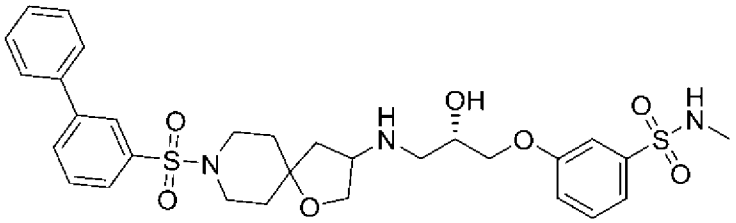
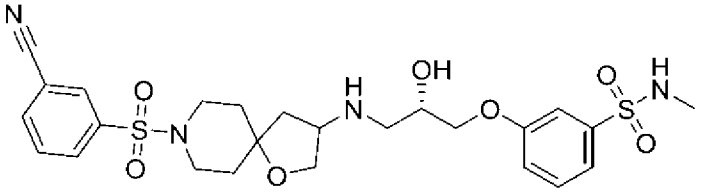
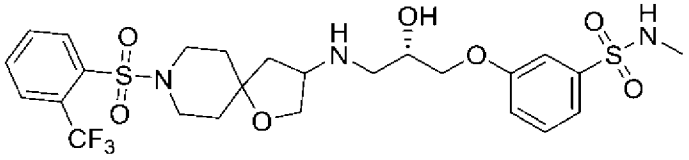
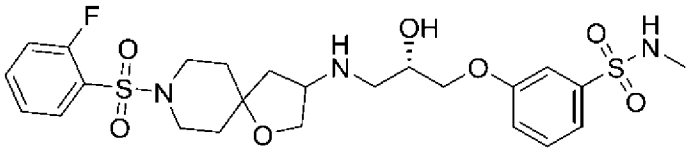
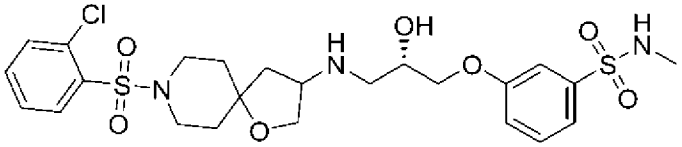
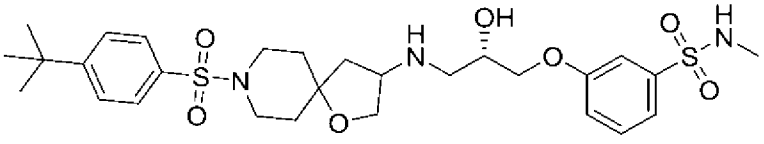
化合物 編號	化學結構 化學名稱
1	

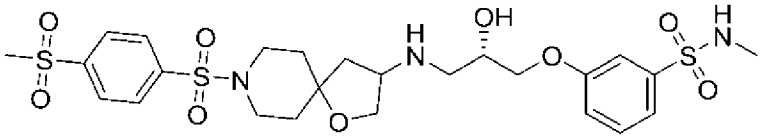
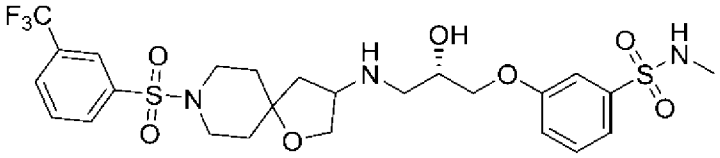
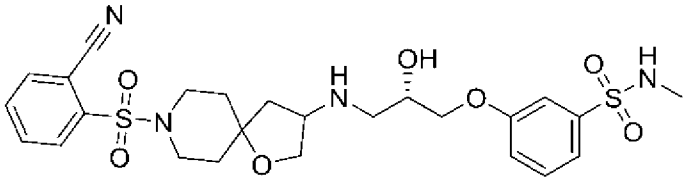
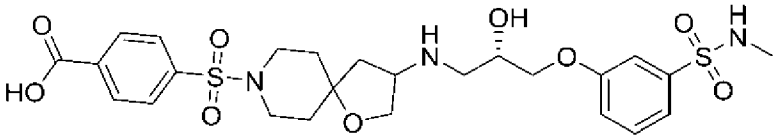
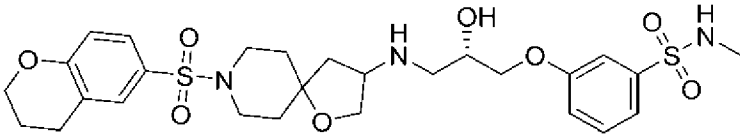
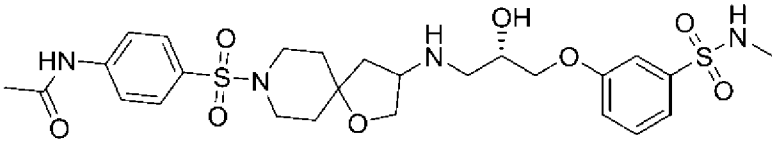
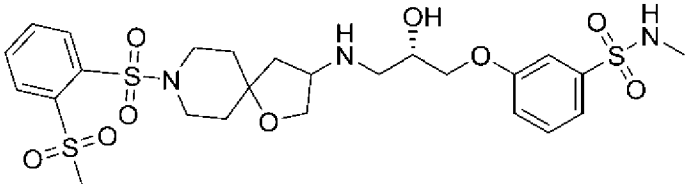
化合物編號	化學結構 化學名稱
	3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
2	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-丙基苯磺醯胺
3	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-戊基苯磺醯胺
4	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
5	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯磺醯胺
6	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-異丙基苯磺醯胺
7	 *N*-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-異丙基苯磺醯胺
8	

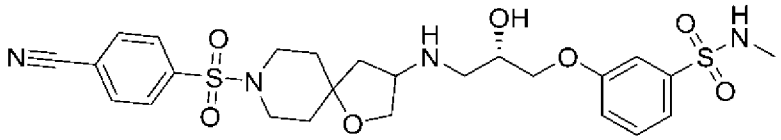
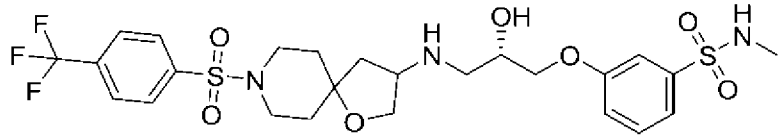
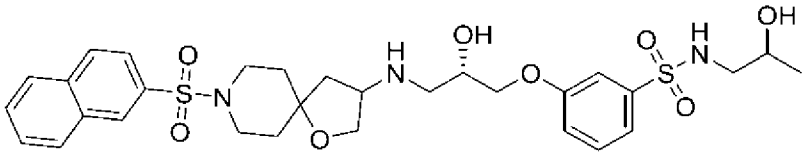
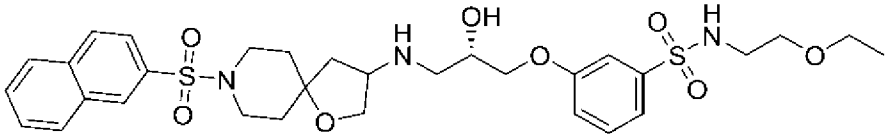
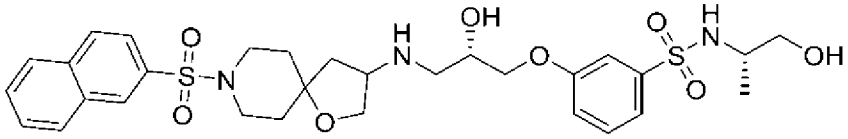
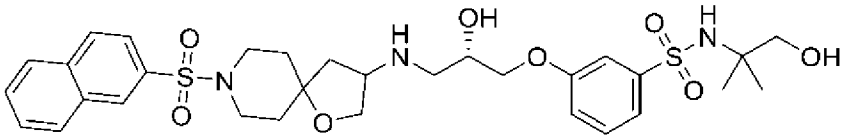
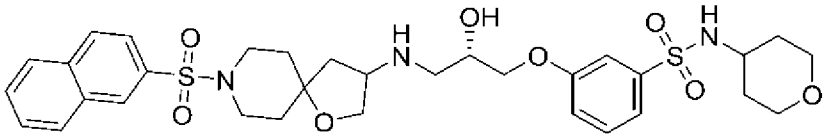
化合物編號	化學結構 化學名稱
	N-(環丙基甲基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
9	 *N*-(2,2-二氟乙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
10	 *N*-第二丁基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
11	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲氧基苯磺醯胺
12	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-羥乙基)苯磺醯胺
13	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯磺醯胺
14	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
15	 3-((2*S*)-3-(8-(3-氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

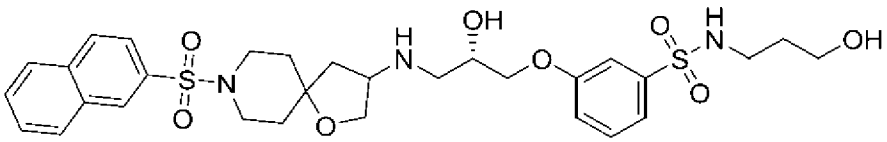
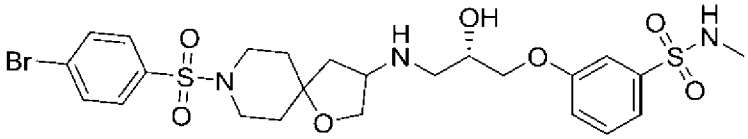
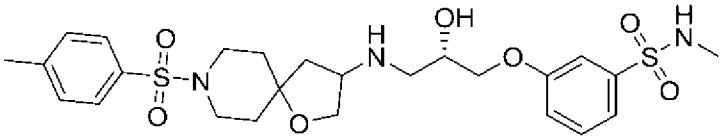
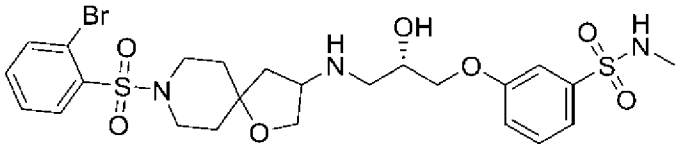
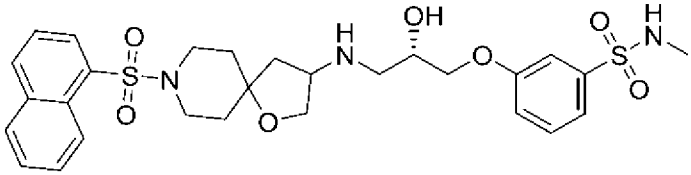
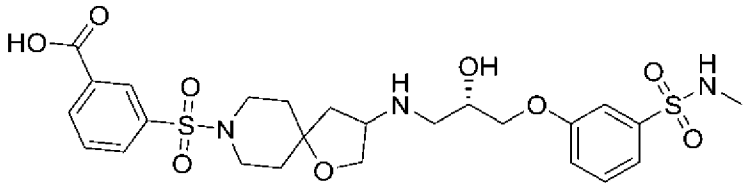
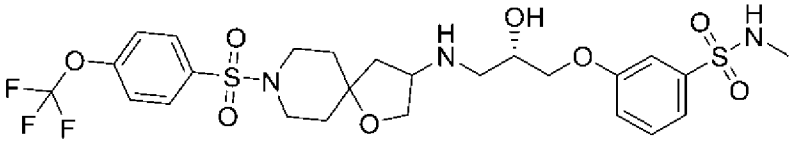
化合物編號	化學結構 化學名稱
16	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5,6,7,8-四氫萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
17	 3-((2*S*)-3-(8-(4-氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
18	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
19	 3-((2*S*)-3-(8-(3,4-二甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
20	 3-((2*S*)-3-(8-(3-溴苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
21	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(間-甲苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
22	 3-((2*S*)-3-(8-(4-第二丁基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

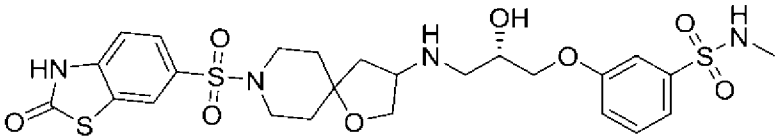
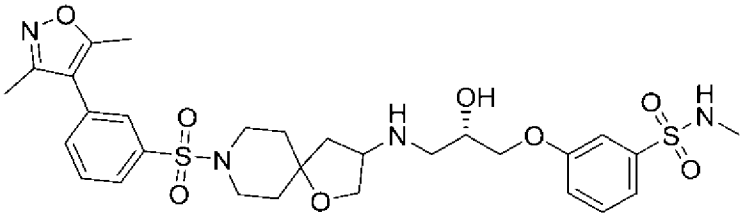
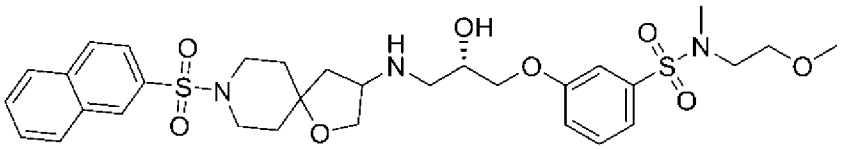
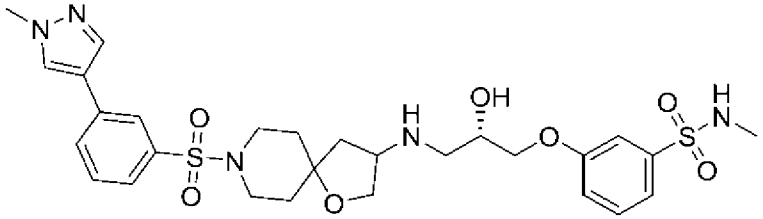
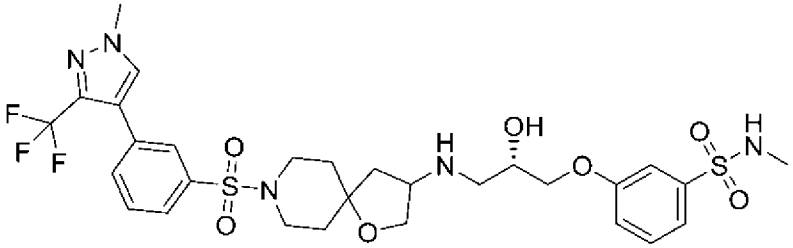
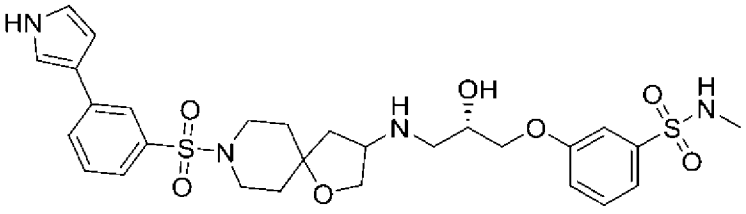
化合物編號	化學結構 化學名稱
23	 3-((2*S*)-3-(8-(3,5-二甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
24	 4-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯
25	 3-((2*S*)-3-(8-(4-乙醯基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
26	 3-((2*S*)-3-(8-(4-氟苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
27	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-甲氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
28	 3-((2*S*)-3-(8-(3-氟苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
29	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

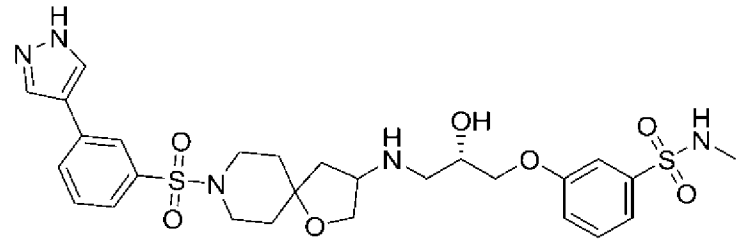
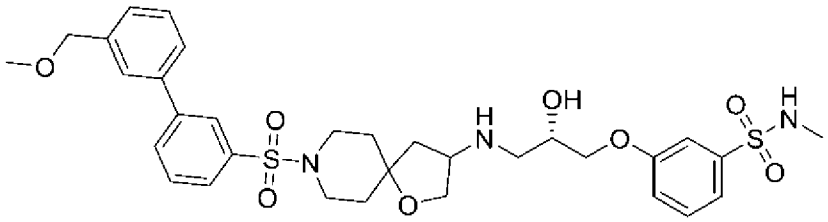
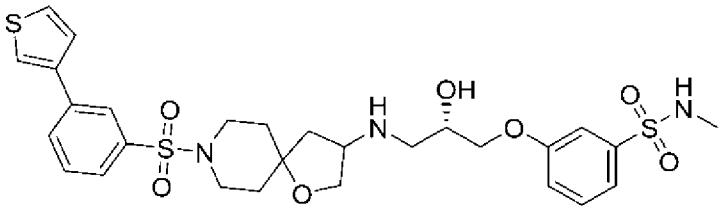
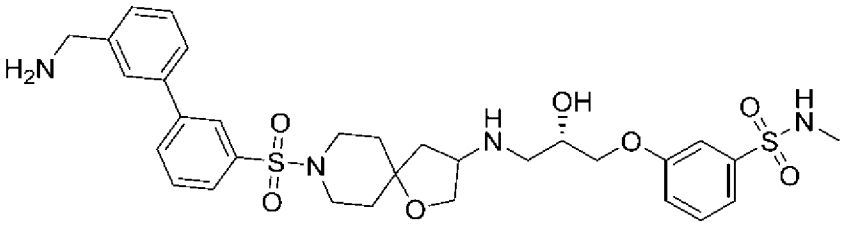
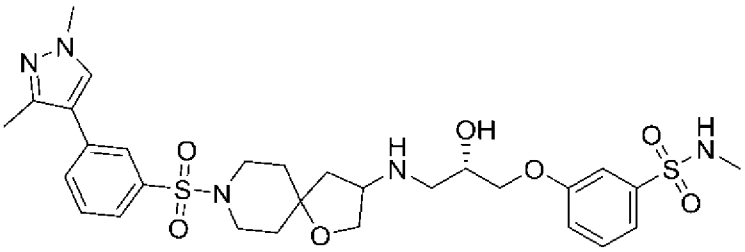
化合物編號	化學結構 化學名稱
30	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
31	 3-((2*S*)-3-(8-(聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
32	 3-((2*S*)-3-(8-(3-氰基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
33	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-(三氟甲基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
34	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氟苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
35	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
36	 3-((2*S*)-3-(8-(4-第三丁基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧

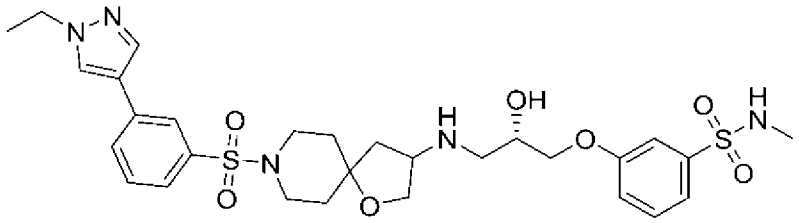
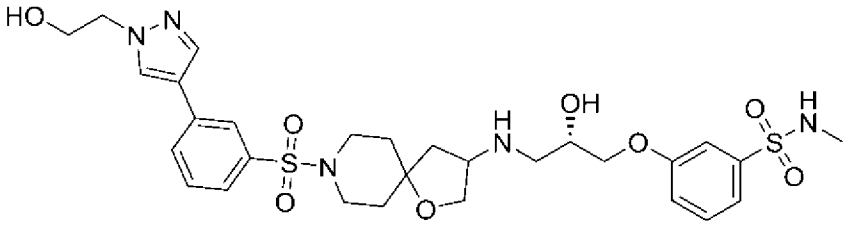
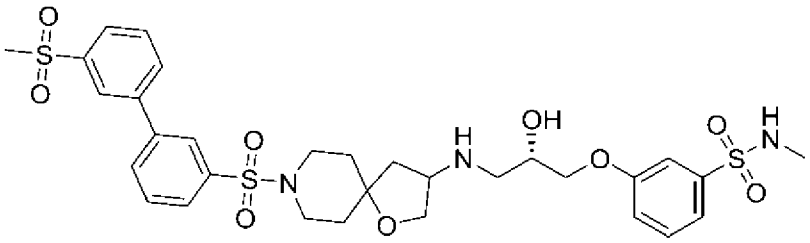
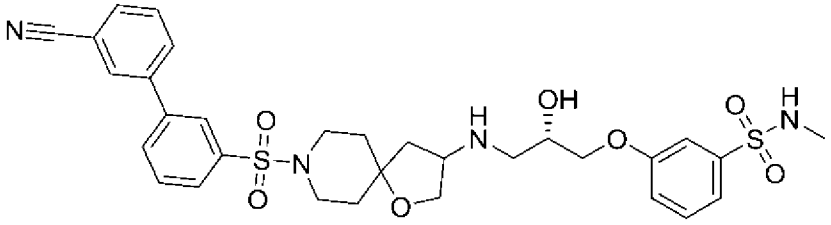
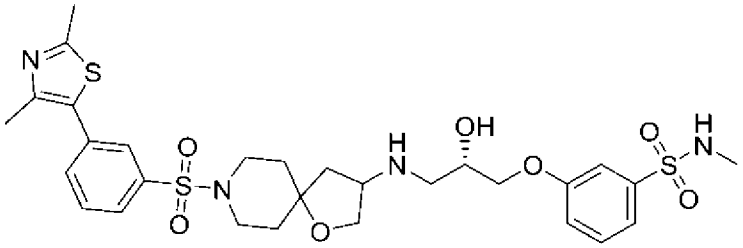
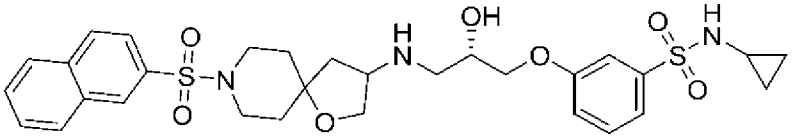
化合物編號	化學結構 化學名稱
	基)-*N*-甲基苯磺醯胺
37	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(甲磺醯基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
38	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
39	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氰基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
40	 4-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)苯甲酸
41	 3-((2*S*)-3-(8-(色滿-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
42	 *N*-(4-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)苯基)乙醯胺
43	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-(甲磺醯基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧

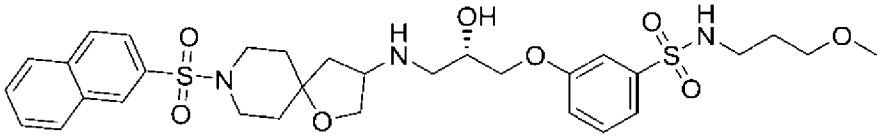
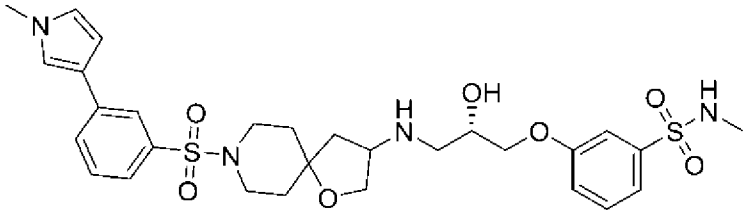
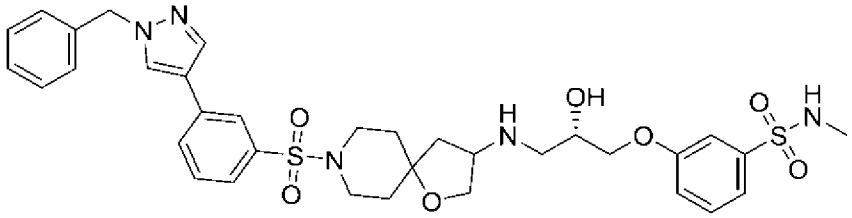
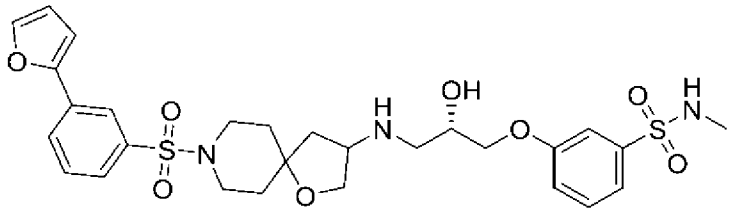
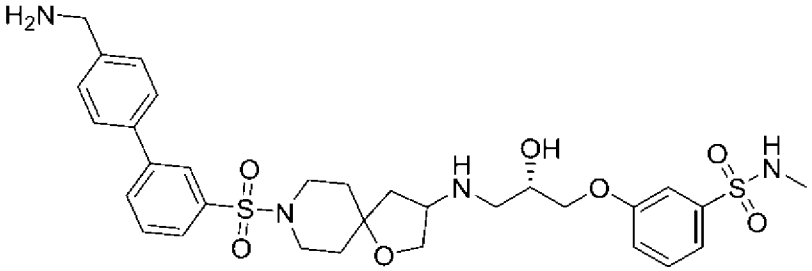
化合物編號	化學結構 化學名稱
	基)-*N*-甲基苯磺醯胺
44	 3-((2*S*)-3-(8-(4-氰基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
45	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(三氟甲基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
46	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-羥丙基)苯磺醯胺
47	 *N*-(2-乙氧基乙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
48	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((*S*)-1-羥基丙-2-基)苯磺醯胺
49	 *N*-(1-羥基-2-甲基丙烷-2-基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
50	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺

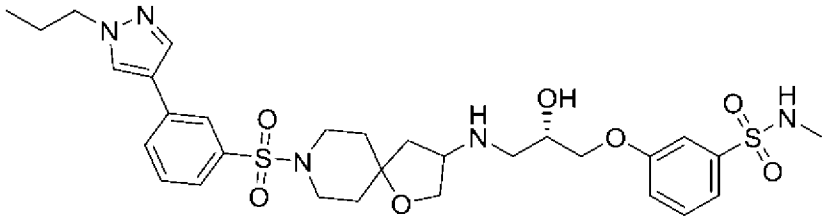
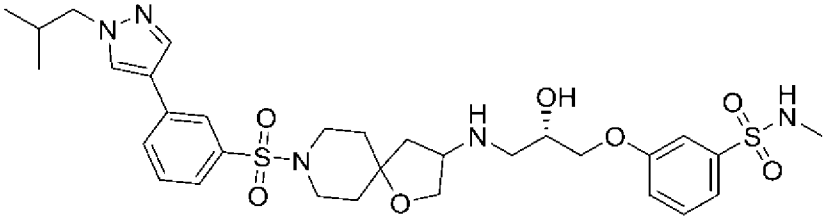
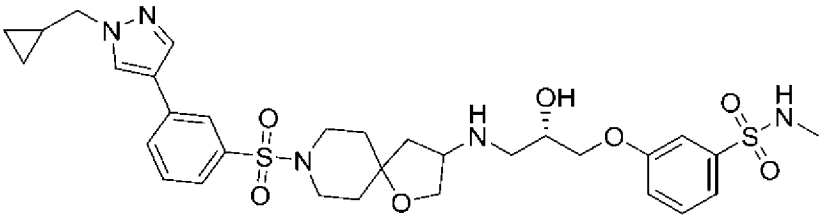
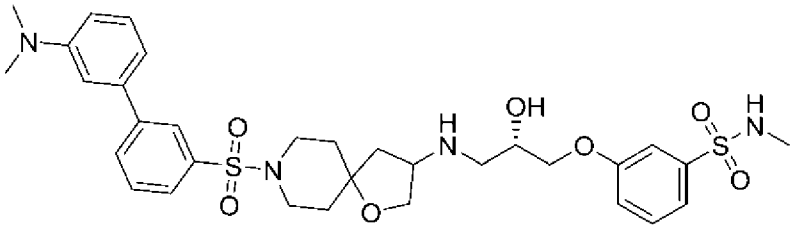
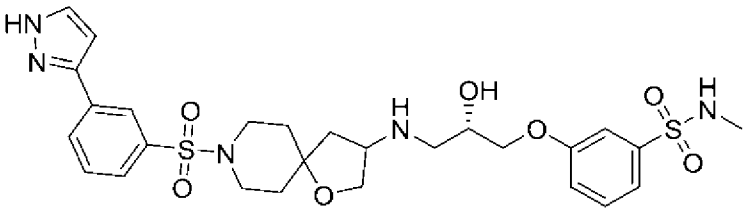
化合物編號	化學結構 化學名稱
51	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(3-羥丙基)苯磺醯胺
52	 3-((2*S*)-3-(8-(4-溴苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
53	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-甲苯磺醯-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
54	 3-((2*S*)-3-(8-(2-溴苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
55	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-1-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
56	 3-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)苯甲酸
57	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(三氟甲氧基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

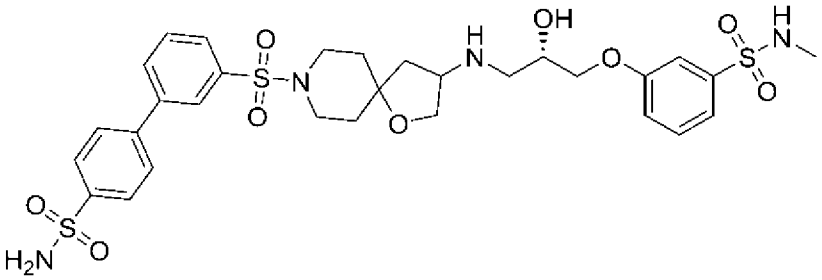
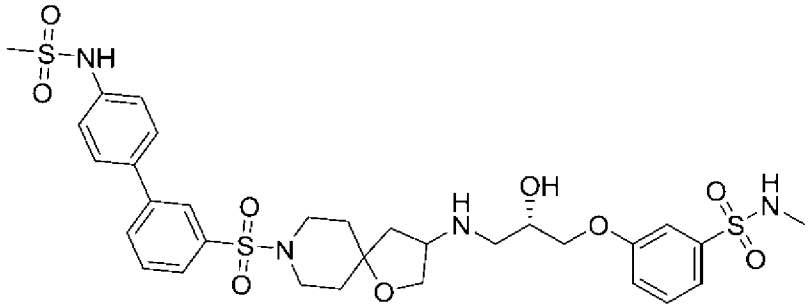
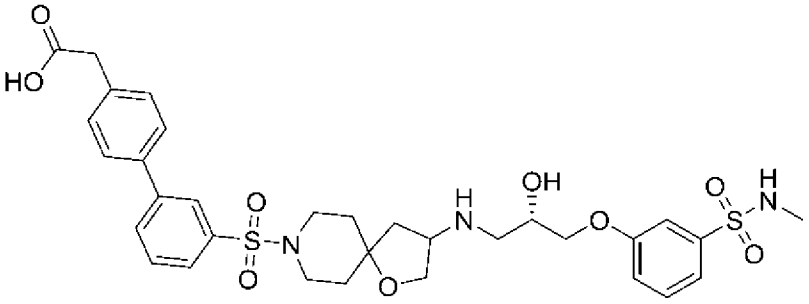
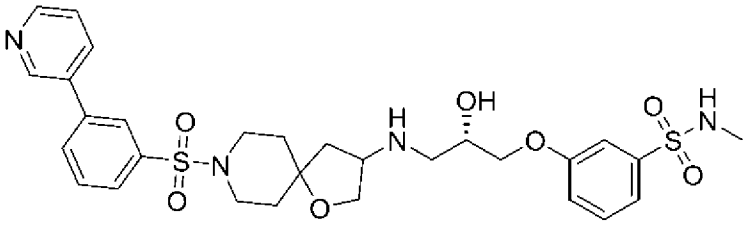
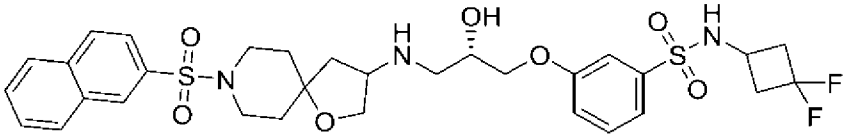
化合物編號	化學結構 化學名稱
58	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
59	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
60	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基苯磺醯胺
61	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
62	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
63	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(1*H*-吡咯-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

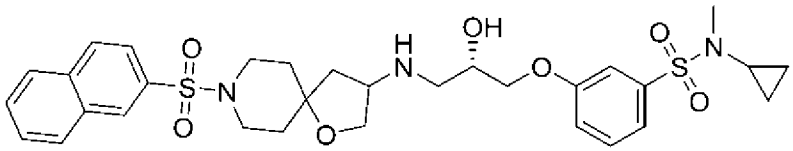
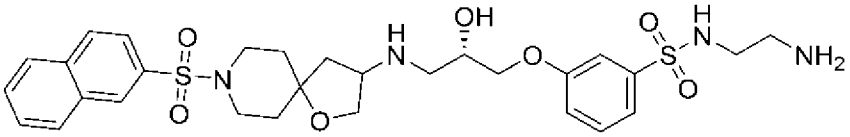
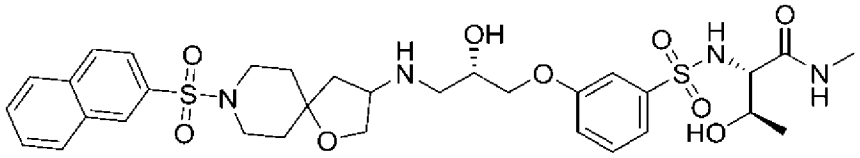
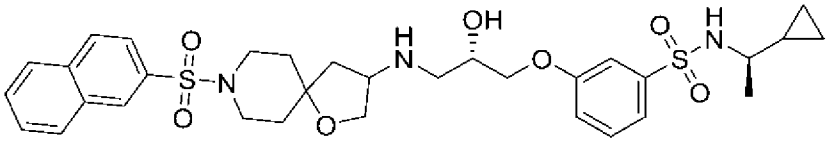
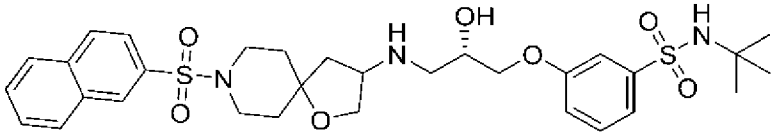
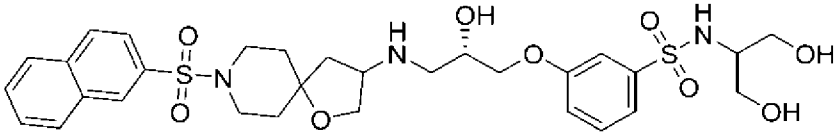
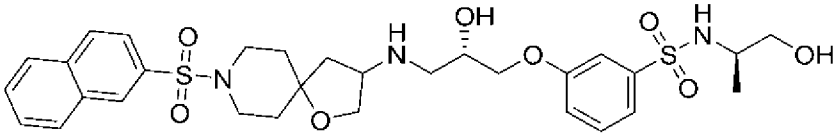
化合物編號	化學結構 化學名稱
64	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
65	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3'-(甲氧基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
66	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(噻吩-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
67	 3-((2*S*)-3-(8-(3'-(胺甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
68	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

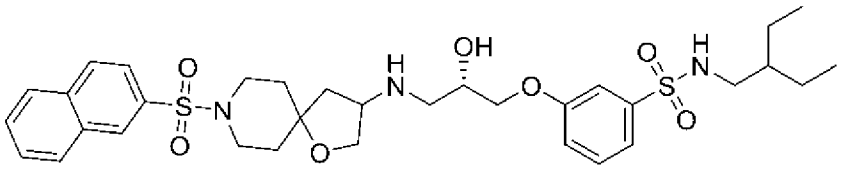
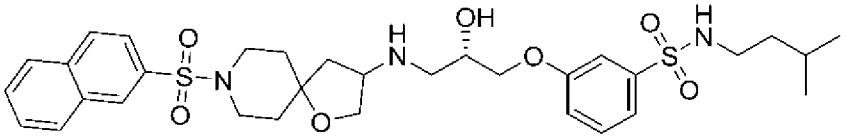
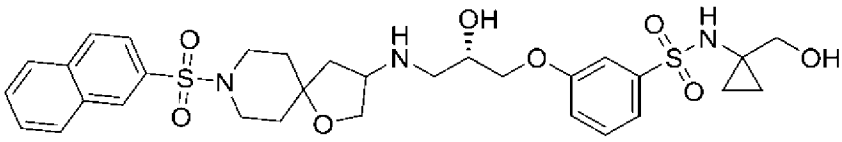
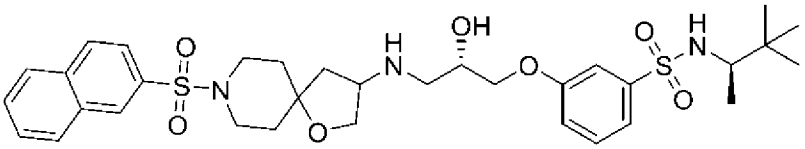
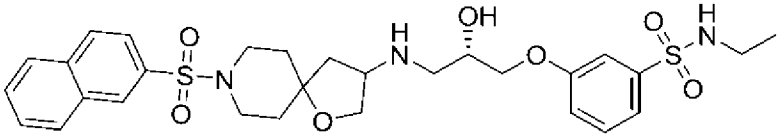
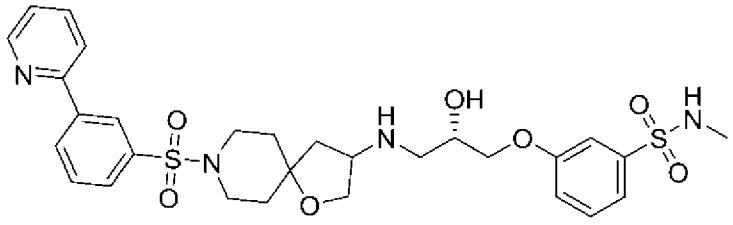
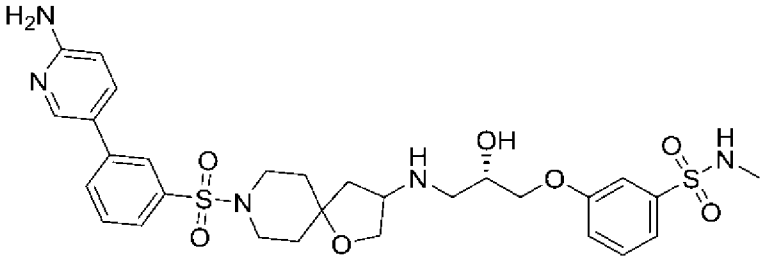
化合物編號	化學結構 化學名稱
69	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
70	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
71	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3'-(甲磺醯基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
72	 3-((2*S*)-3-(8-(3'-氰基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
73	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
74	

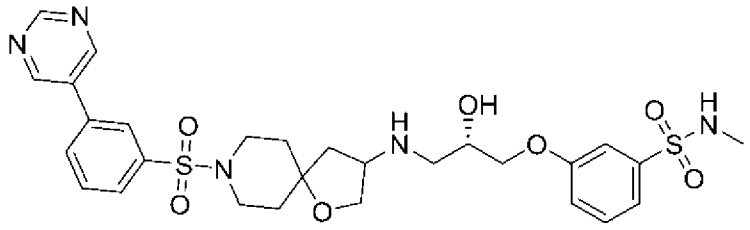
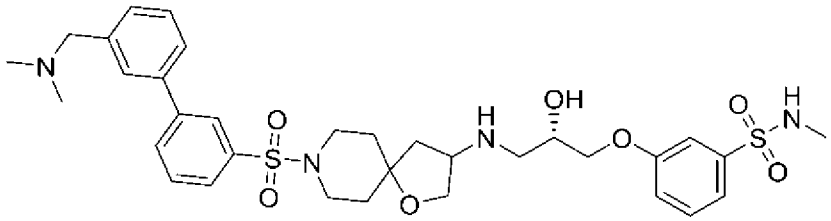
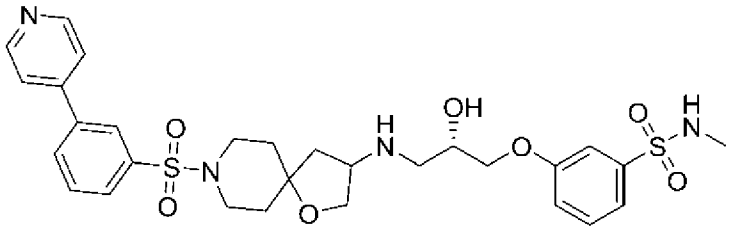
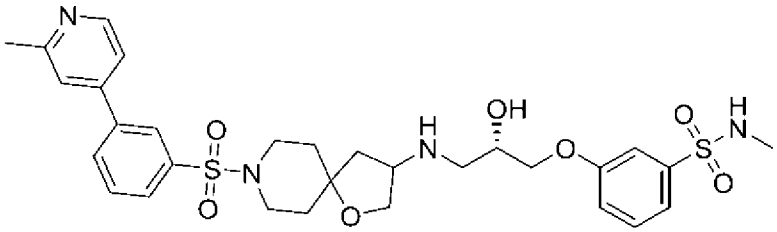
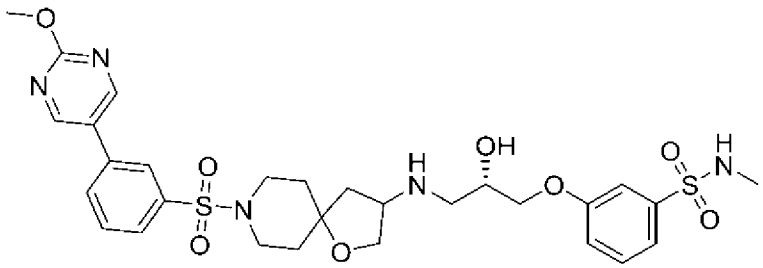
化合物編號	化學結構 化學名稱
	N-環丙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
75	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(3-甲氧基丙基)苯磺醯胺
76	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
77	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
78	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(呋喃-2-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
79	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

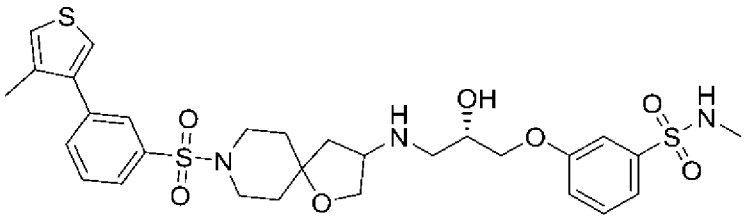
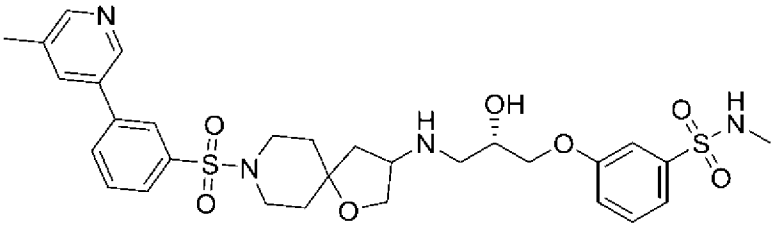
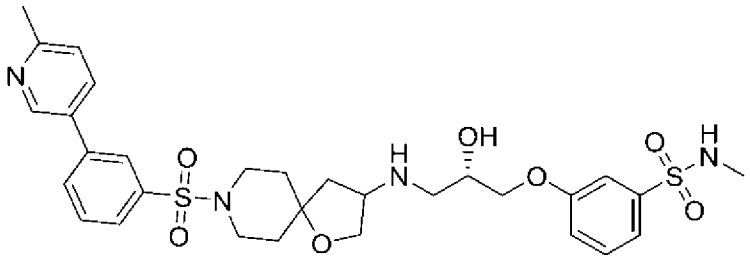
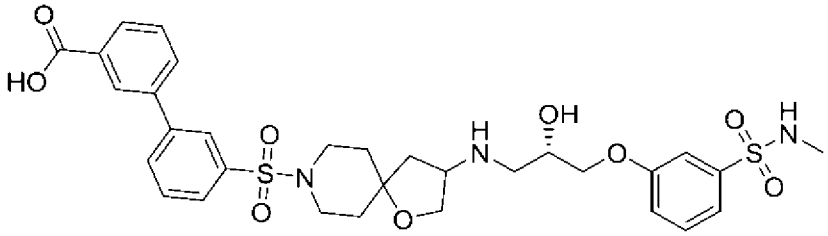
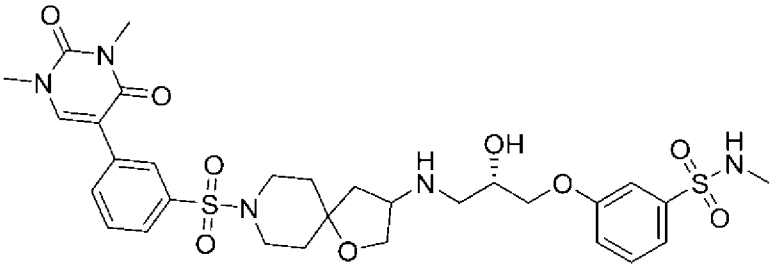
化合物編號	化學結構 化學名稱
80	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-丙基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
81	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-異丁基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
82	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
83	 3-((2*S*)-3-(8-(3'-(二甲胺基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
84	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(1*H*-吡唑-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

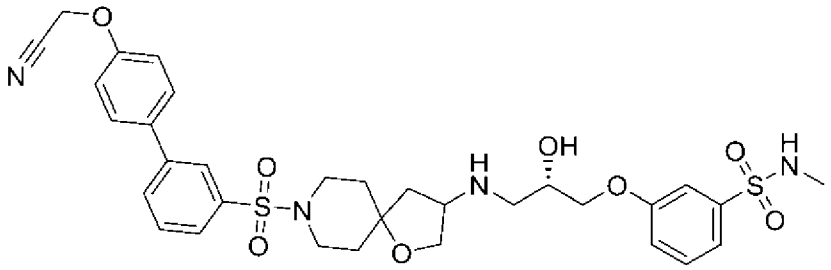
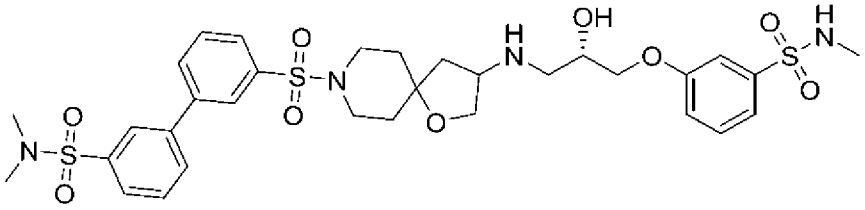
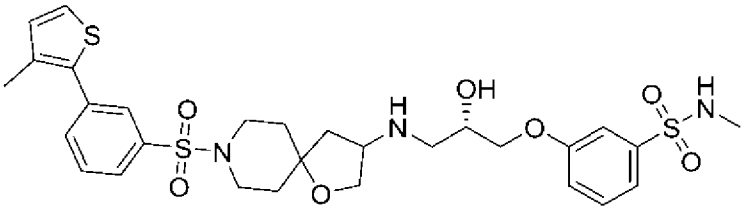
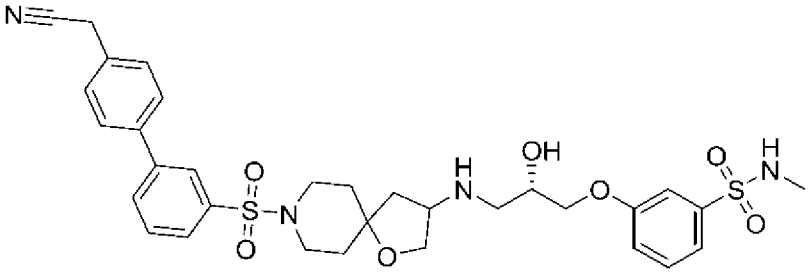
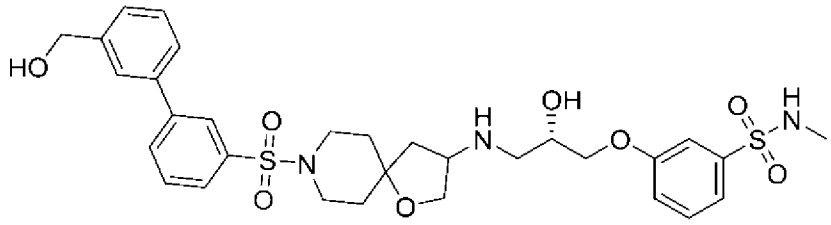
化合物編號	化學結構 化學名稱
85	 3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-磺胺
86	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-(甲基磺醯胺基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
87	 2-(3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-基)乙酸
88	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
89	 *N*-(3,3-二氟環丁基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺

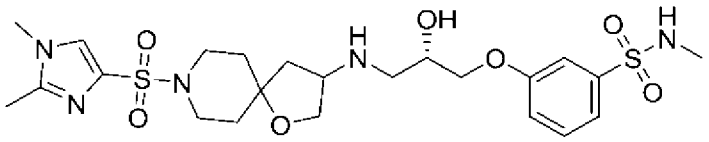
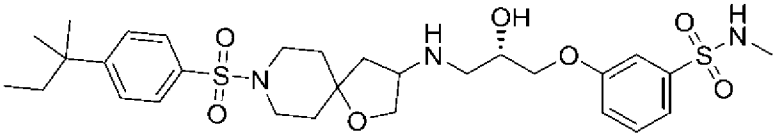
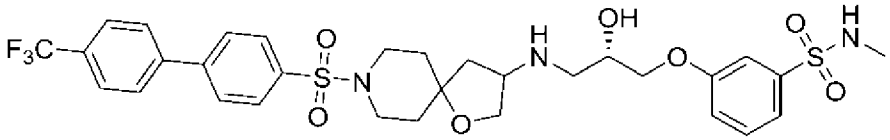
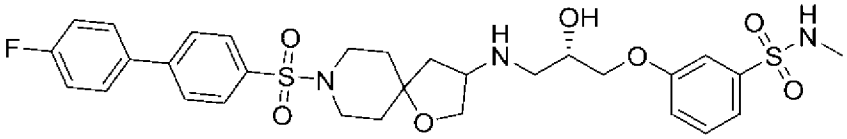
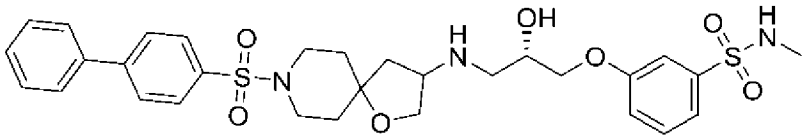
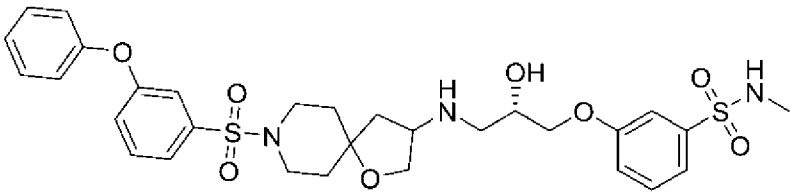
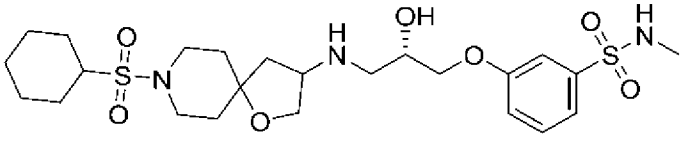
化合物編號	化學結構 化學名稱
90	 *N*-環丙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
91	 *N*-(2-胺基乙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
92	 (2*S*,3*R*)-3-羥基-2-(3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺基)-*N*-甲基丁醯胺
93	 *N*-((*R*)-1-環丙基乙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
94	 *N*-第三丁基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
95	 *N*-(1,3-二羥基丙-2-基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
96	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((*R*)-1-羥基丙-2-基)苯磺醯胺

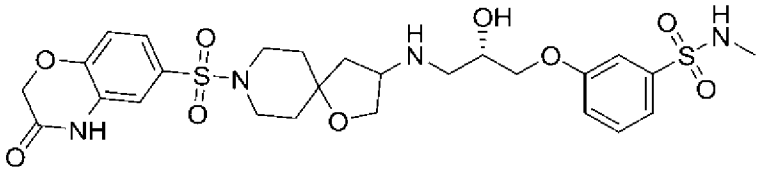
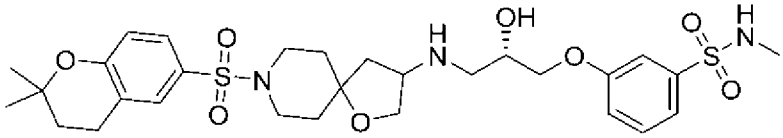
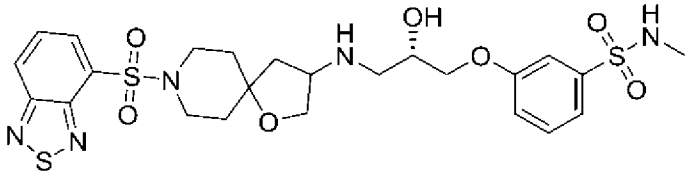
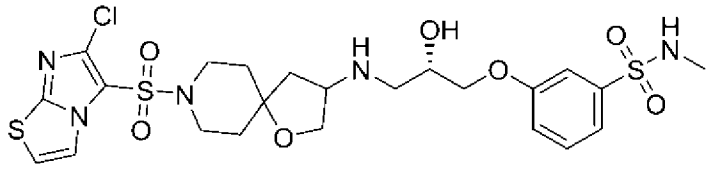
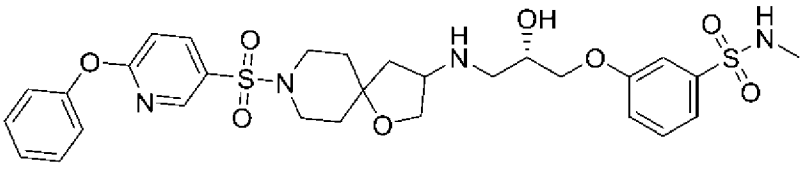
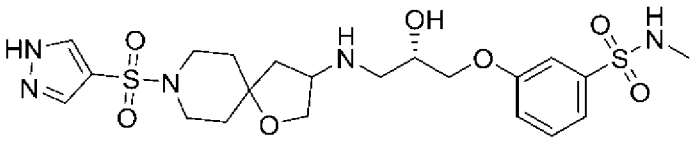
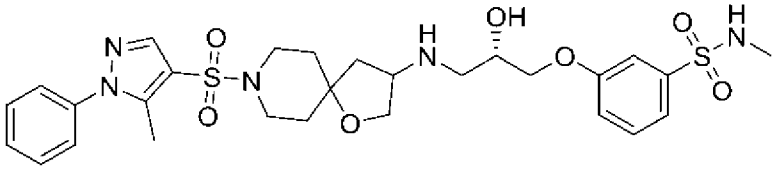
化合物編號	化學結構 化學名稱
97	 *N*-(2-乙基丁基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
98	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-異戊基苯磺醯胺
99	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(1-(羥甲基)環丙基)苯磺醯胺
100	 *N*-((*R*)-3,3-二甲基丁-2-基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
101	 *N*-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
102	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(吡啶-2-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
103	

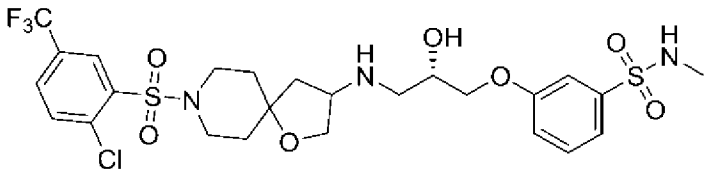
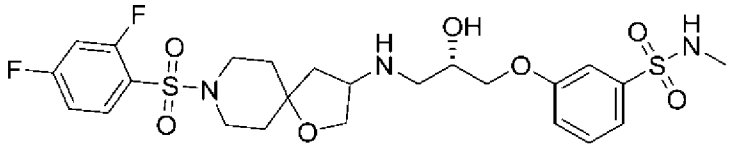
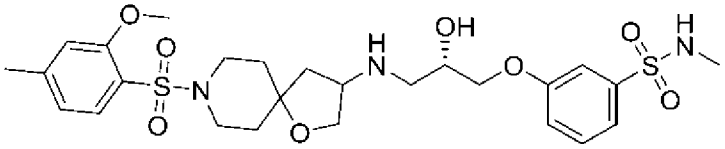
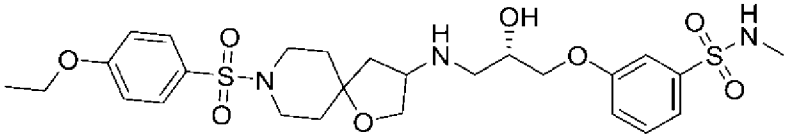
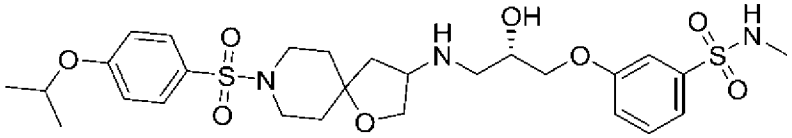
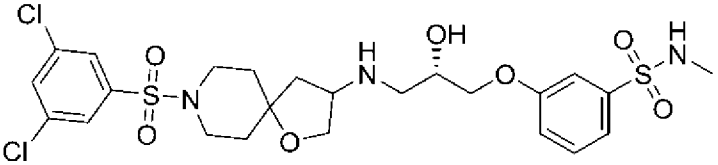
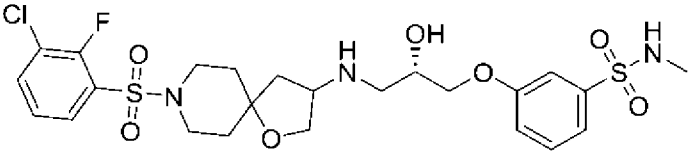
化合物編號	化學結構 化學名稱
	3-((2*S*)-3-(8-(3-(6-胺基吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
104	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(嘧啶-5-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
105	 3-((2*S*)-3-(8-(3'-((二甲胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
106	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(吡啶-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
107	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
108	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

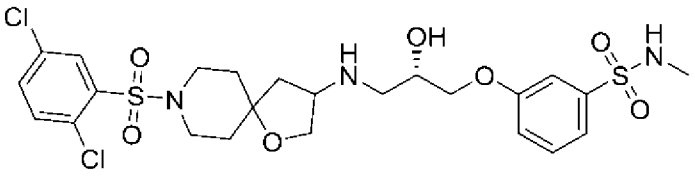
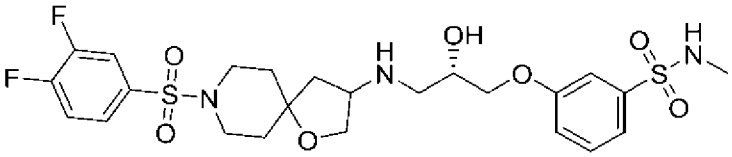
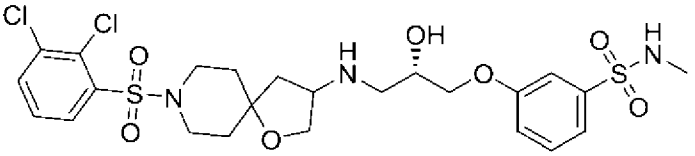
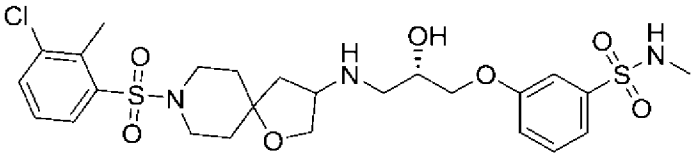
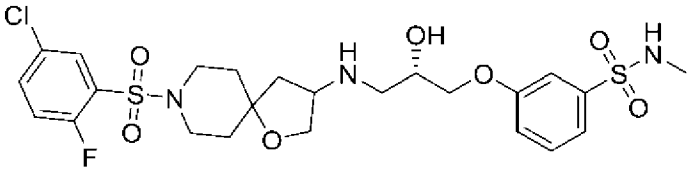
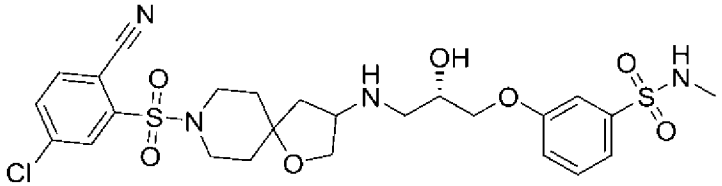
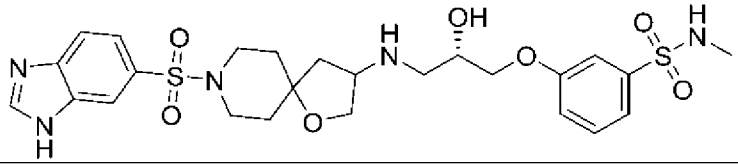
化合物編號	化學結構 化學名稱
109	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(4-甲基噻吩-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
110	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(5-甲基吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
111	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(6-甲基吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
112	 3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-3-羧酸
113	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

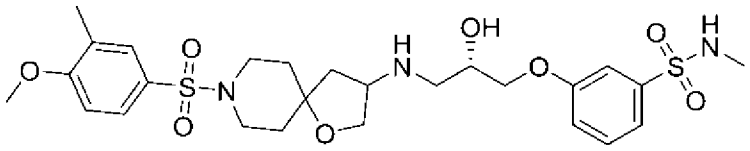
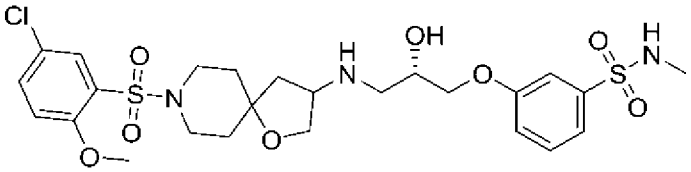
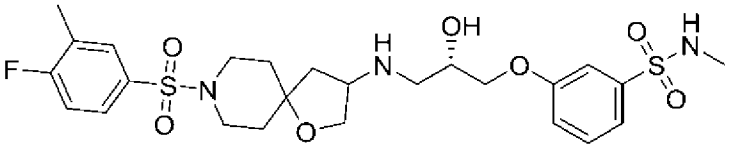
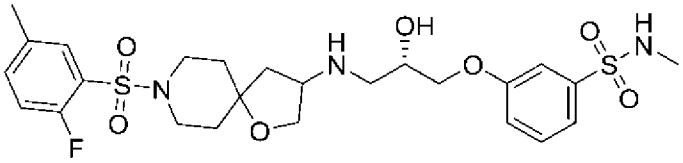
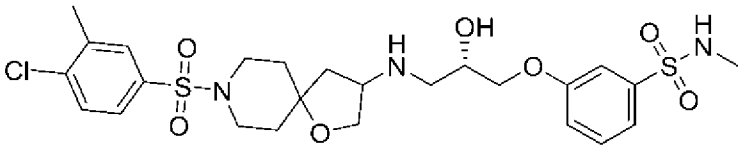
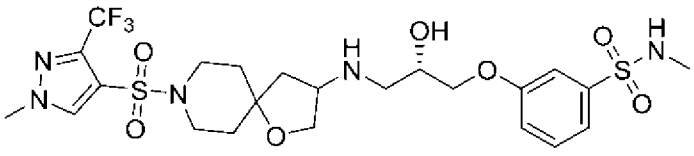
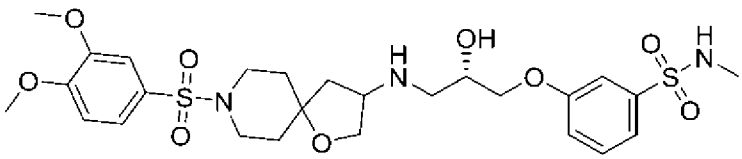
化合物編號	化學結構 化學名稱
114	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
115	 3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)-*N*,*N*-二甲基聯苯-3-磺胺
116	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(3-甲基噻吩-2-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
117	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(氰基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
118	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3'-(羥基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

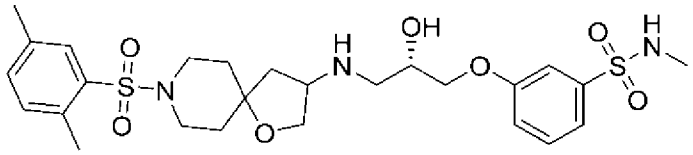
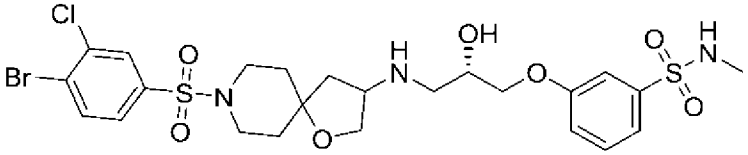
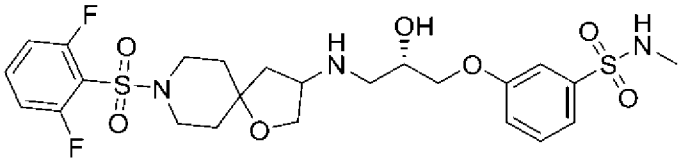
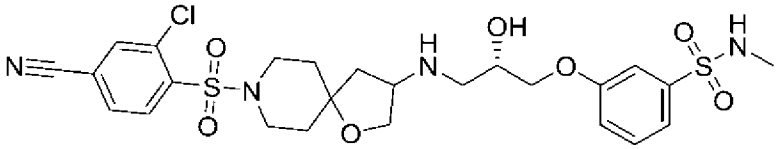
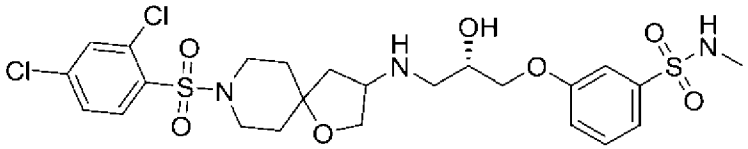
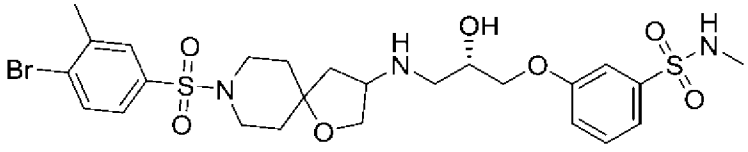
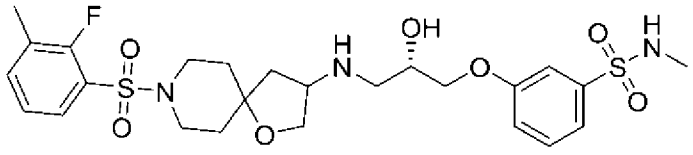
化合物編號	化學結構 化學名稱
119	 3-((2*S*)-3-(8-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
120	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-第三戊基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
121	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-(三氟甲基)聯苯-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
122	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-氟聯苯-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
123	 3-((2*S*)-3-(8-(聯苯-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
124	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-苯氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
125	 3-((2*S*)-3-(8-(環己基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

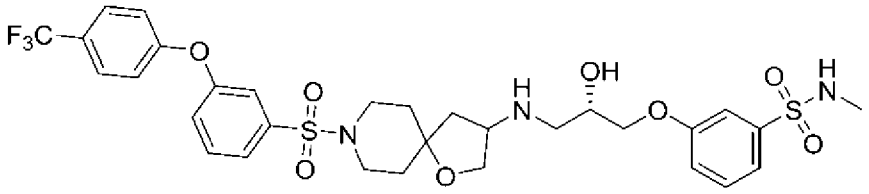
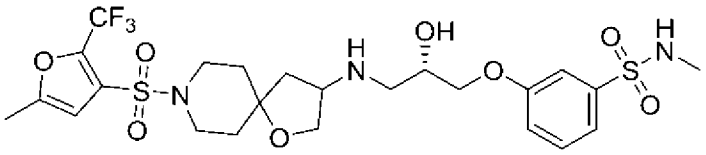
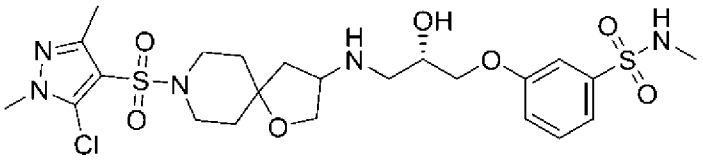
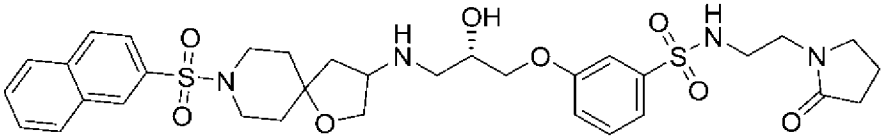
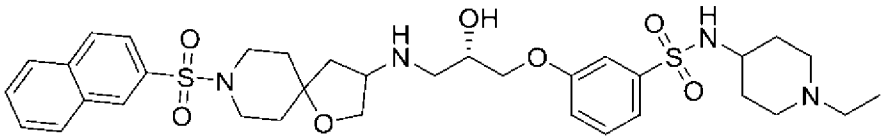
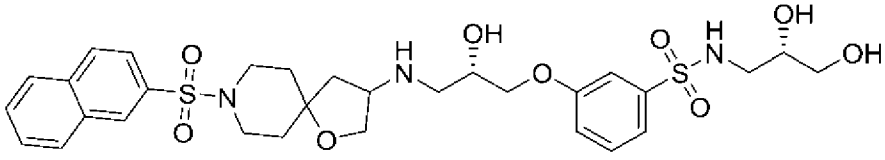
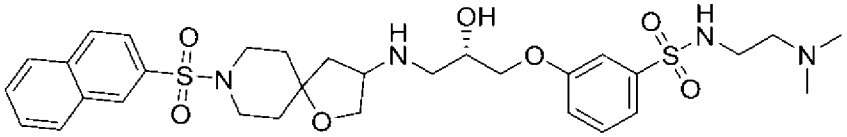
化合物 編號	化學結構 化學名稱
126	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
127	 3-((2*S*)-3-(8-(2,2-二甲基色滿-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
128	 3-((2*S*)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
129	 3-((2*S*)-3-(8-(6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
130	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-苯氧基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
131	 3-((2*S*)-3-(8-(1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
132	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸

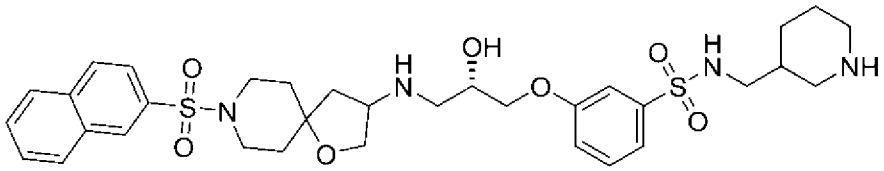
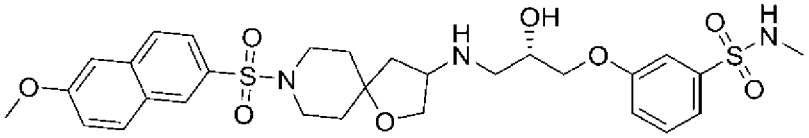
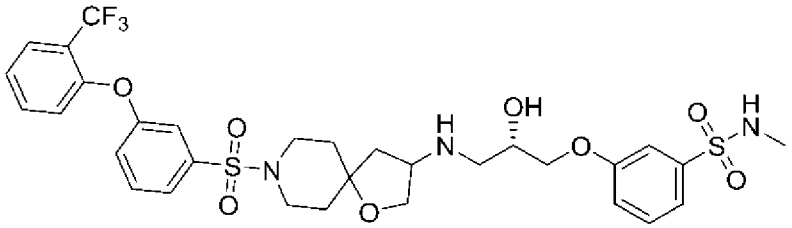
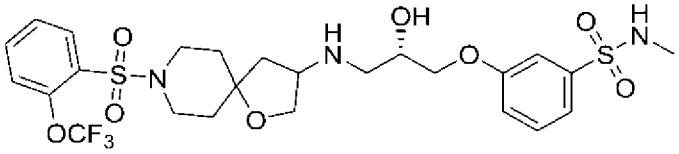
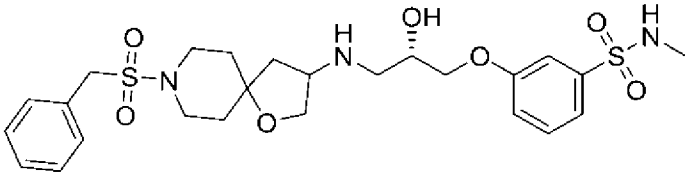
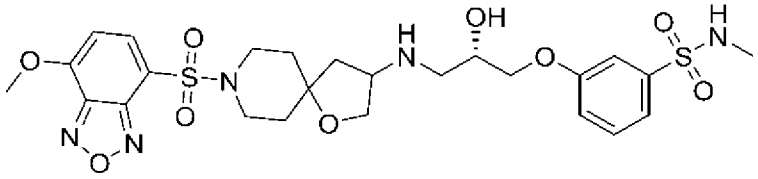
化合物編號	化學結構 化學名稱
	-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
133	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氯-5-(三氟甲基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
134	 3-((2*S*)-3-(8-(2,4-二氟苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
135	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-甲氧基-4-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
136	 3-((2*S*)-3-(8-(4-乙氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
137	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-異丙氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
138	 3-((2*S*)-3-(8-(3,5-二氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
139	 3-((2*S*)-3-(8-(3-氯-2-氟苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧

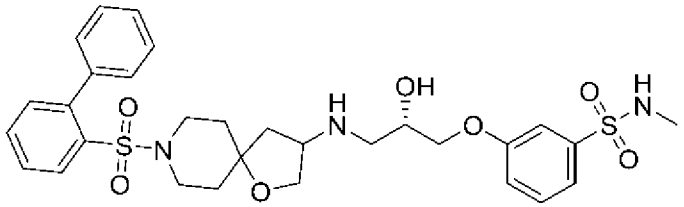
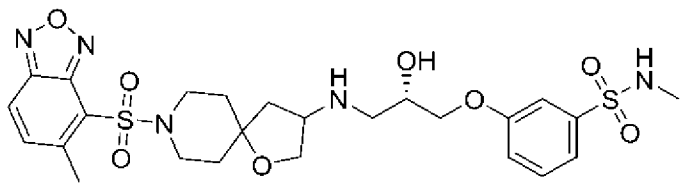
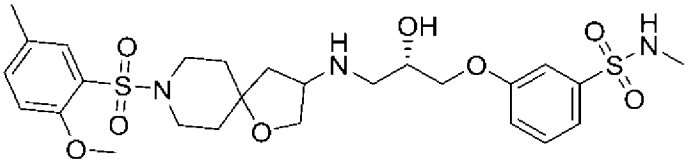
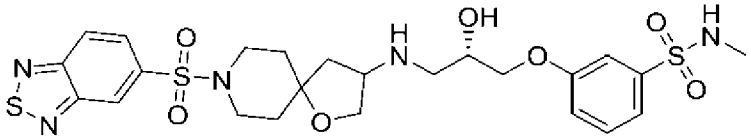
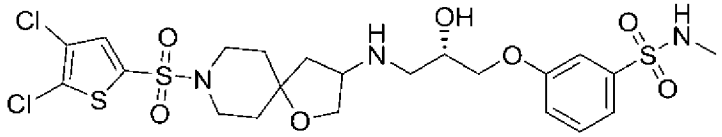
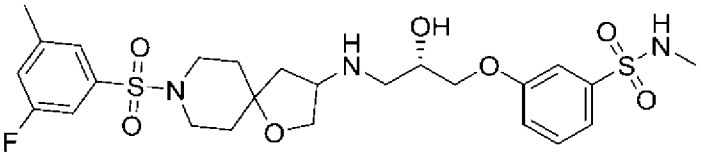
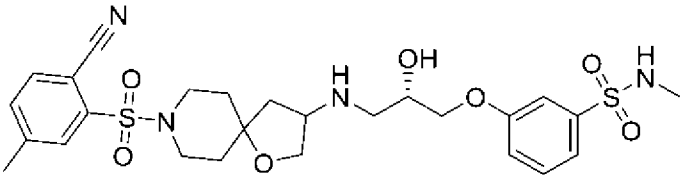
化合物編號	化學結構 化學名稱
	基)-*N*-甲基苯磺醯胺
140	 3-((2*S*)-3-(8-(2,5-二氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
141	 3-((2*S*)-3-(8-(3,4-二氟苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
142	 3-((2*S*)-3-(8-(2,3-二氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
143	 3-((2*S*)-3-(8-(3-氯-2-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
144	 3-((2*S*)-3-(8-(5-氯-2-氟苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
145	 3-((2*S*)-3-(8-(5-氯-2-氰基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
146	

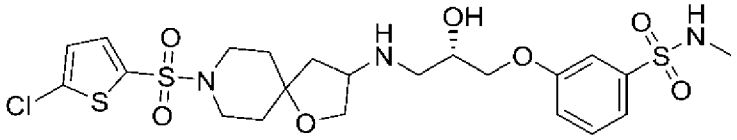
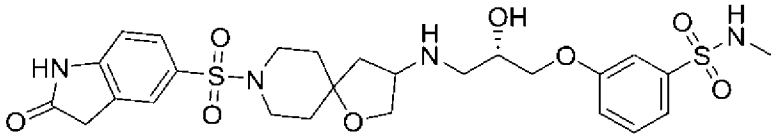
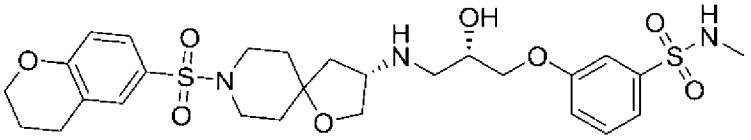
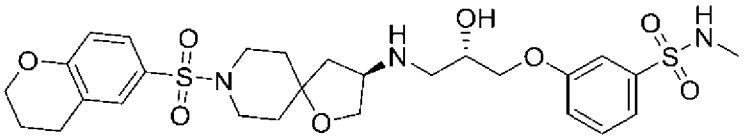
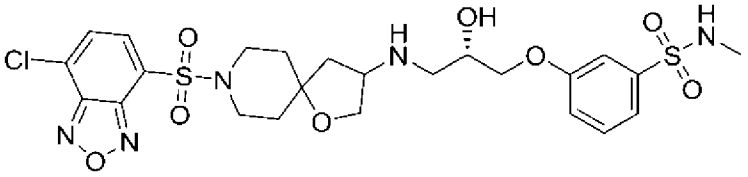
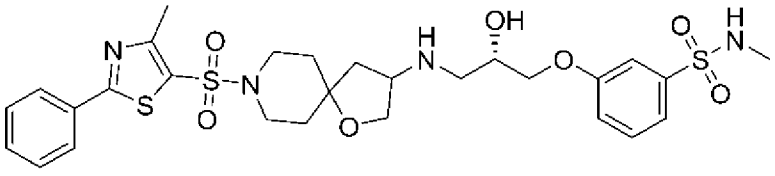
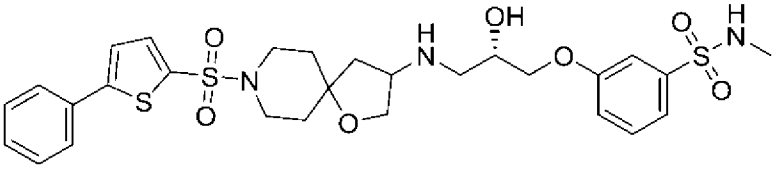
化合物編號	化學結構 化學名稱
	3-((2*S*)-3-(8-(1*H*-苯并[d]咪唑-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
147	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
148	 3-((2*S*)-3-(8-(5-氯-2-甲氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
149	 3-((2*S*)-3-(8-(4-氟-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
150	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氟-5-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
151	 3-((2*S*)-3-(8-(4-氯-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
152	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
153	 3-((2*S*)-3-(8-(3,4-二甲氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧

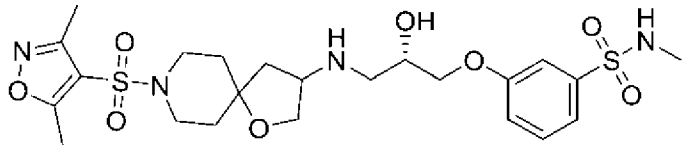
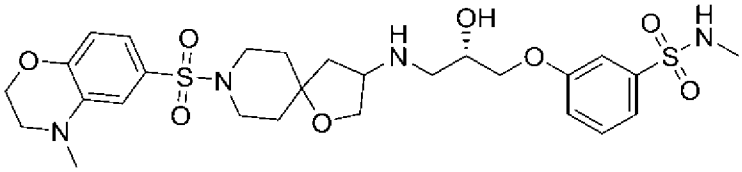
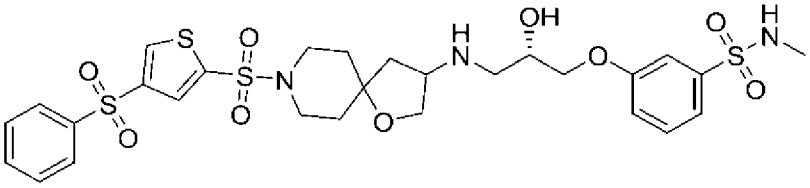
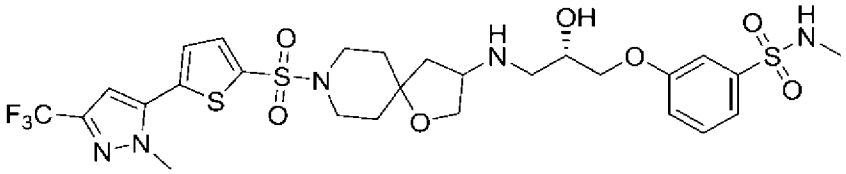
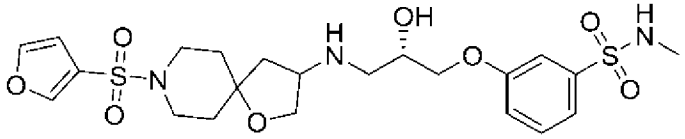
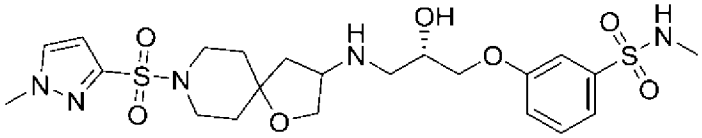
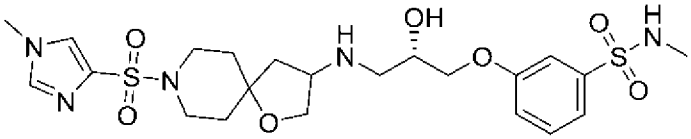
化合物編號	化學結構 化學名稱
	基)-*N*-甲基苯磺醯胺
154	 3-((2*S*)-3-(8-(2,5-二甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
155	 3-((2*S*)-3-(8-(4-溴-3-氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
156	 3-((2*S*)-3-(8-(2,6-二氟苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
157	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氯-4-氰基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
158	 3-((2*S*)-3-(8-(2,4-二氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
159	 3-((2*S*)-3-(8-(4-溴-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
160	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氟-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

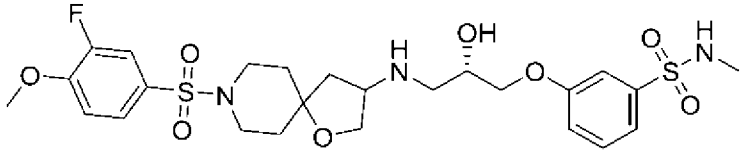
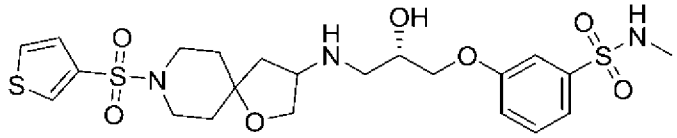
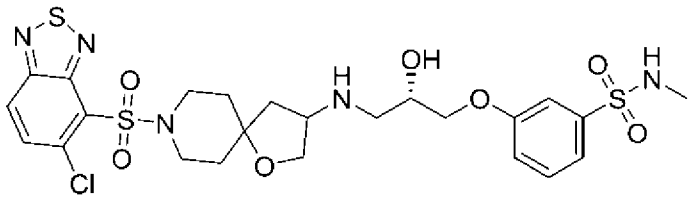
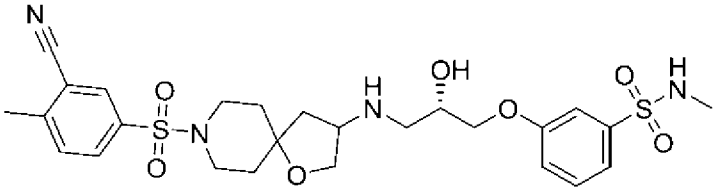
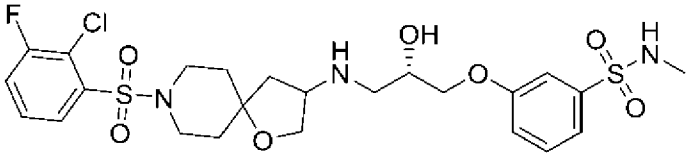
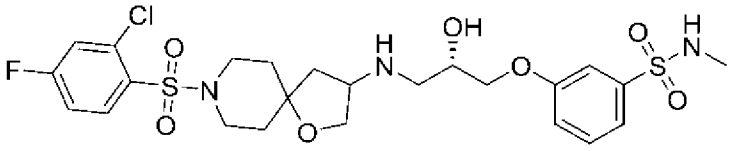
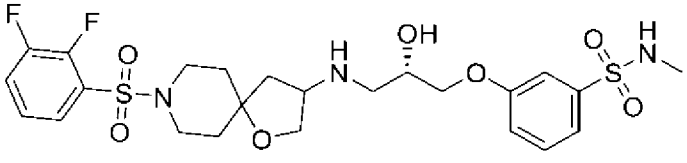
化合物編號	化學結構 化學名稱
161	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
162	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
163	 3-((2*S*)-3-(8-(5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
164	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)苯磺醯胺
165	 *N*-(1-乙基哌啶-4-基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
166	 *N*-((*S*)-2,3-二羥丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
167	 *N*-(2-(二甲胺基)乙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺

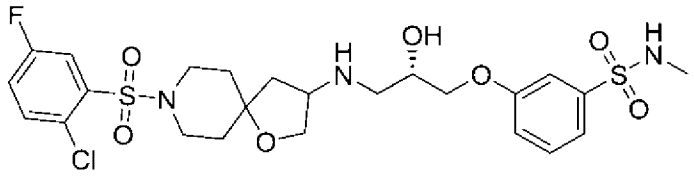
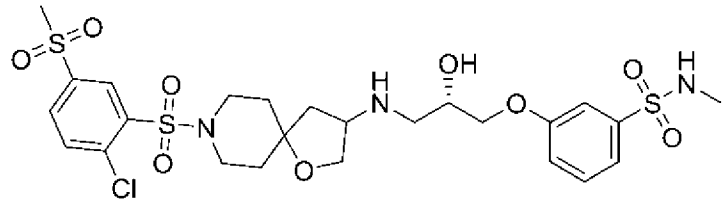
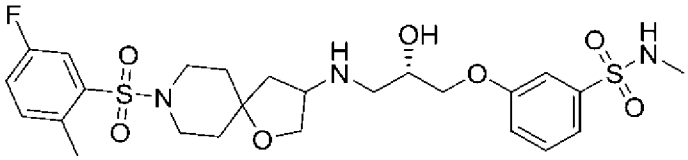
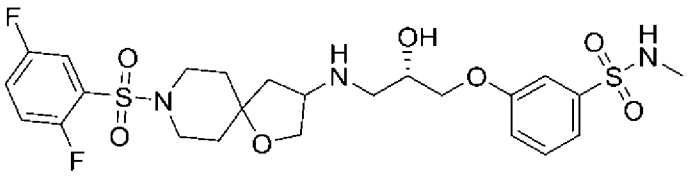
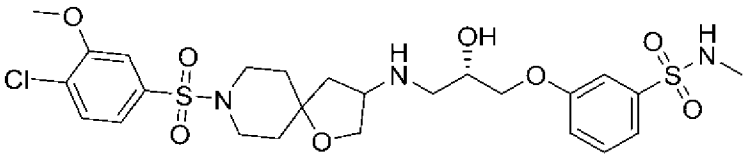
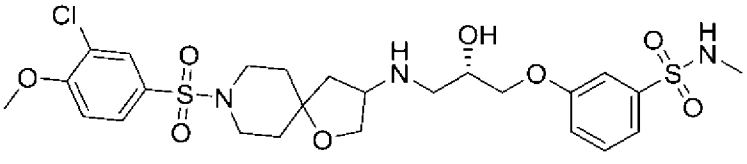
化合物編號	化學結構 化學名稱
168	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(哌啶-3-基甲基)苯磺醯胺
169	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-甲氧基萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
170	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
171	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-(三氟甲氧基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
172	 3-((2*S*)-3-(8-(苯甲基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
173	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(7-甲氧基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

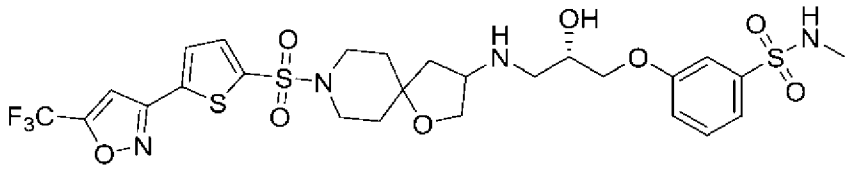
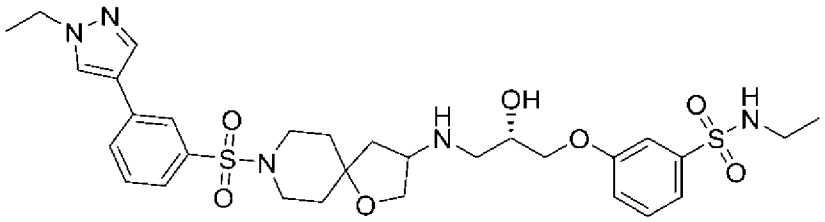
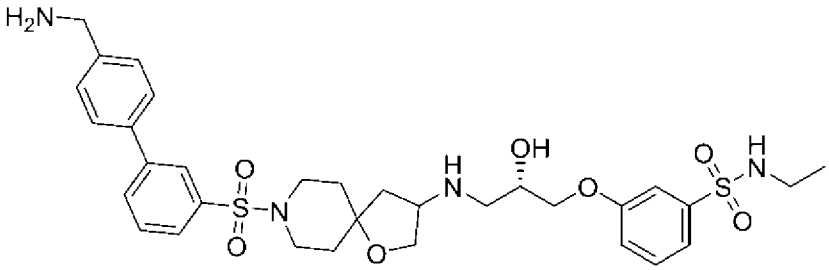
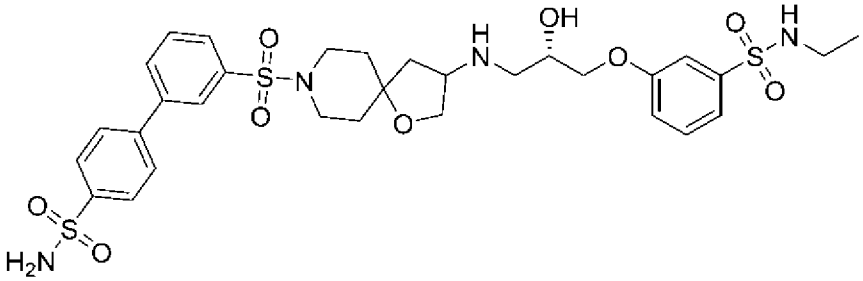
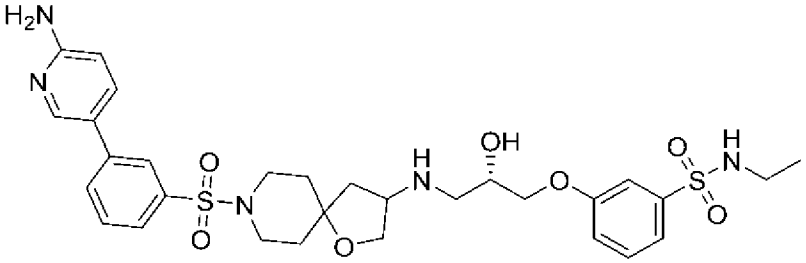
化合物編號	化學結構 化學名稱
174	 3-((2*S*)-3-(8-(聯苯-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
175	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
176	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-甲氧基-5-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
177	 3-((2*S*)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
178	 3-((2*S*)-3-(8-(4,5-二氯噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
179	 3-((2*S*)-3-(8-(3-氟-5-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
180	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氰基-5-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙

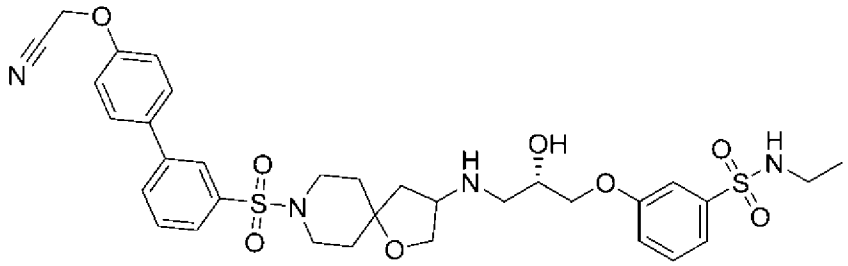
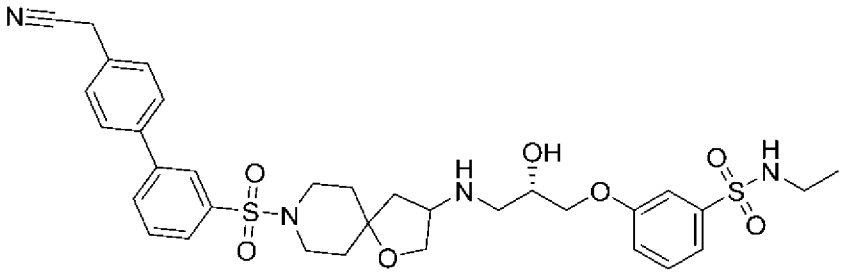
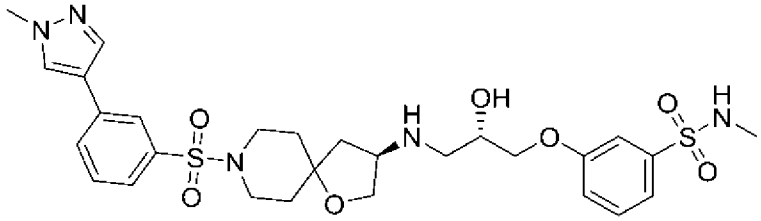
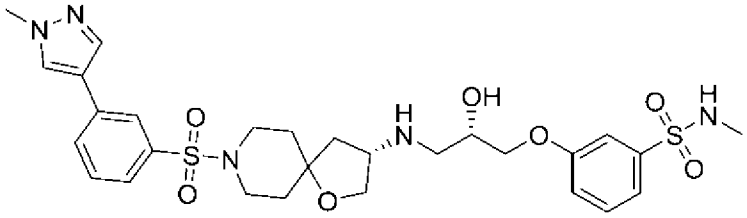
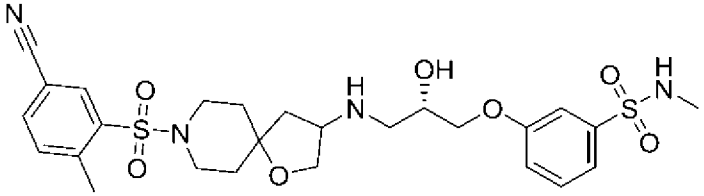
化合物編號	化學結構 化學名稱
	氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
181	 3-((2*S*)-3-(8-(5-氯噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
182	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-側氧基二氫吲哚-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
183	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(色滿-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
184	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(色滿-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
185	 3-((2*S*)-3-(8-(7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
186	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲基-2-苯基噻唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
187	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-苯基噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

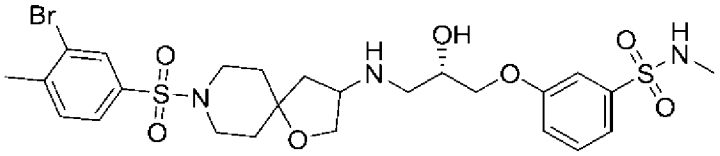
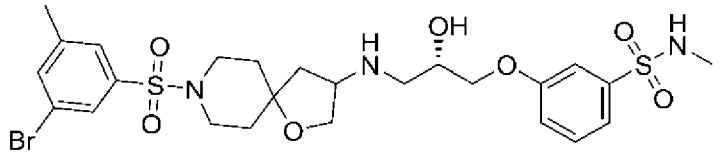
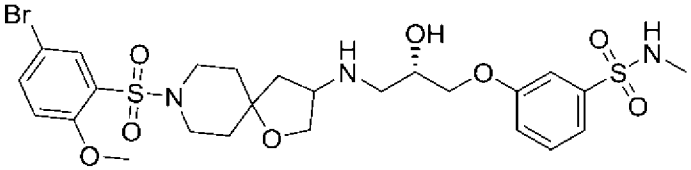
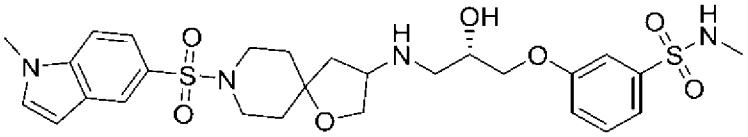
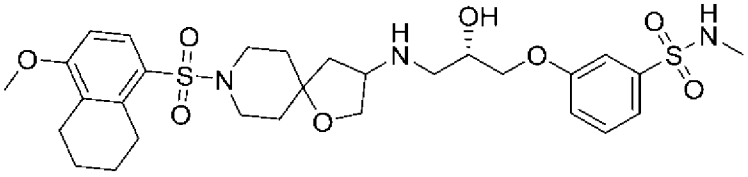
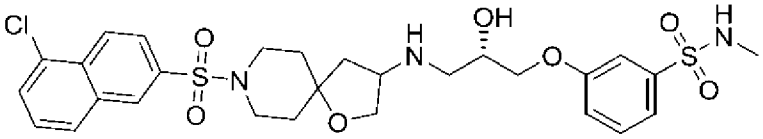
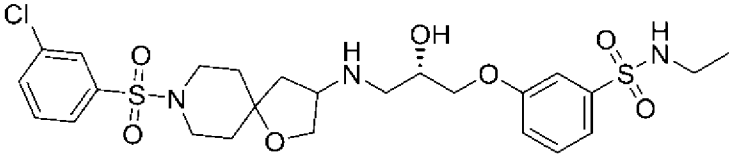
化合物編號	化學結構 化學名稱
188	 3-((2*S*)-3-(8-(3,5-二甲基異噁唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
189	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
190	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(苯磺醯基)噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
191	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
192	 3-((2*S*)-3-(8-(呋喃-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
193	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
194	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

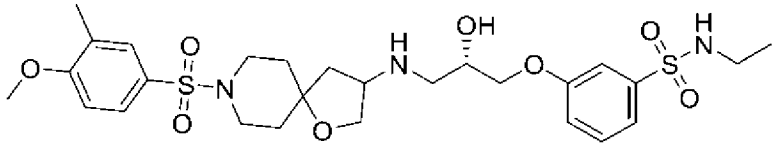
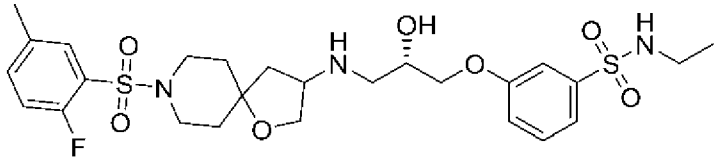
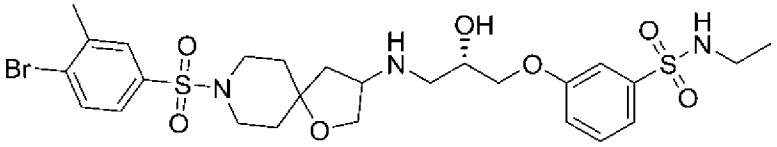
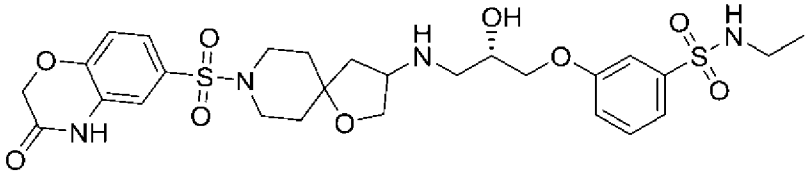
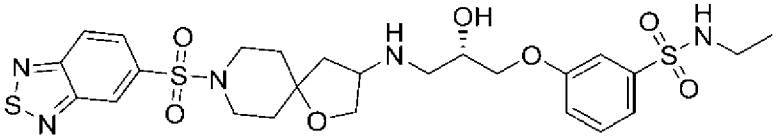
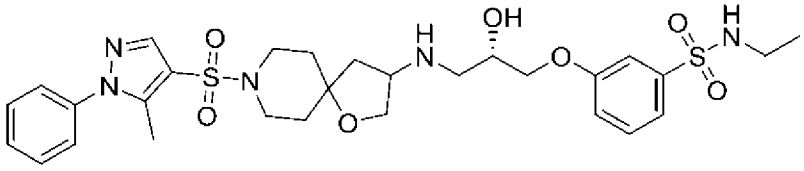
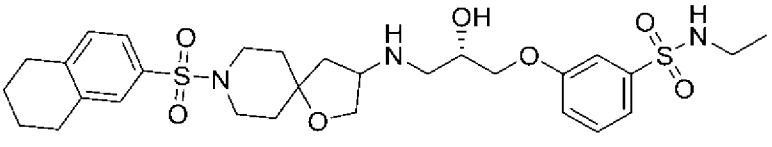
化合物編號	化學結構 化學名稱
195	 3-((2*S*)-3-(8-(3-氟-4-甲氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
196	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(噻吩-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
197	 3-((2*S*)-3-(8-(5-氯苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
198	 3-((2*S*)-3-(8-(3-氰基-4-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
199	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氯-3-氟苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
200	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氯-4-氟苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
201	 3-((2*S*)-3-(8-(2,3-二氟苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧

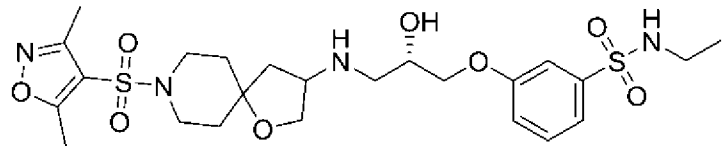
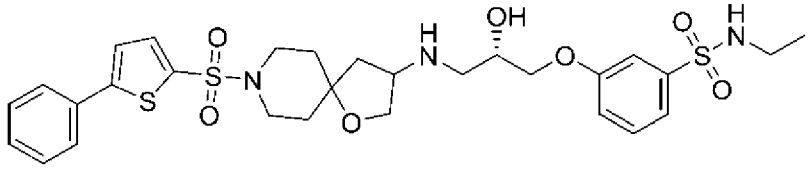
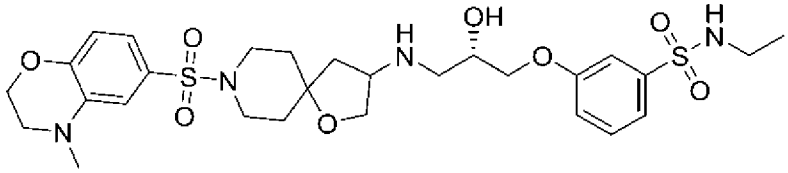
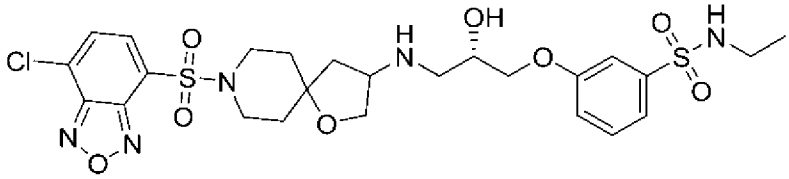
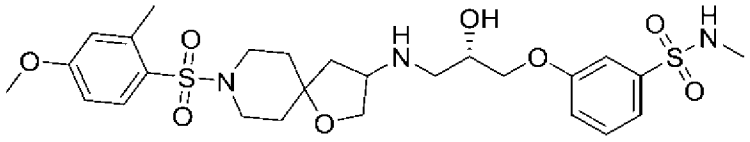
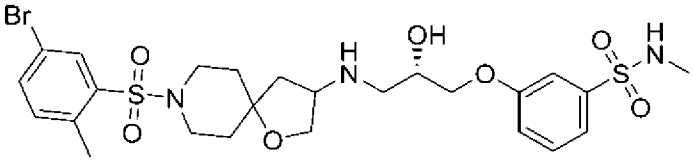
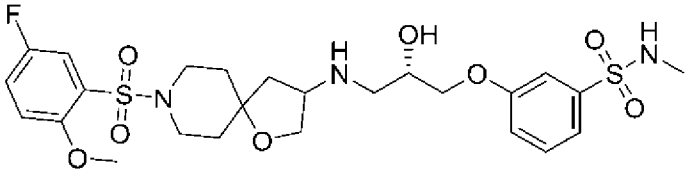
化合物編號	化學結構 化學名稱
	基)-*N*-甲基苯磺醯胺
202	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氯-5-氟苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
203	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氯-5-(甲磺醯基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
204	 3-((2*S*)-3-(8-(5-氟-2-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
205	 3-((2*S*)-3-(8-(2,5-二氟苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
206	 3-((2*S*)-3-(8-(4-氯-3-甲氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
207	 3-((2*S*)-3-(8-(3-氯-4-甲氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

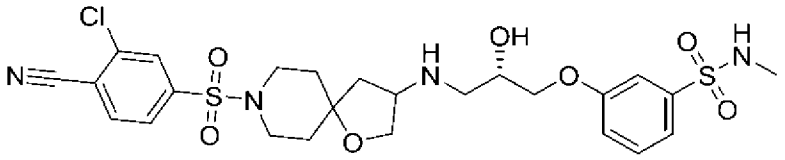
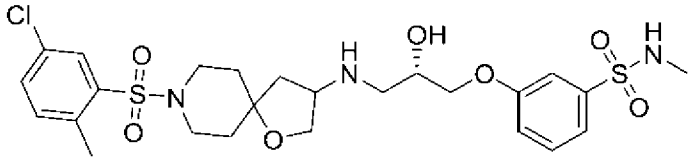
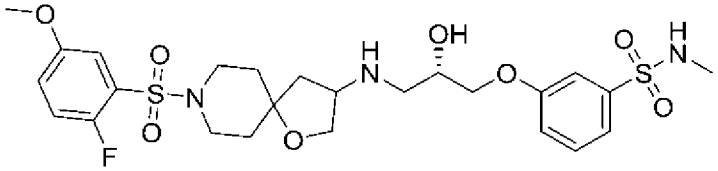
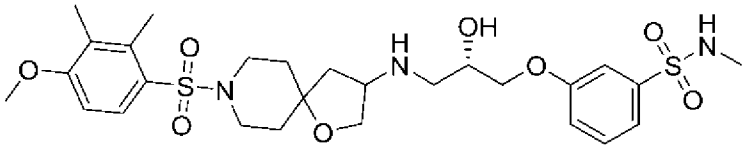
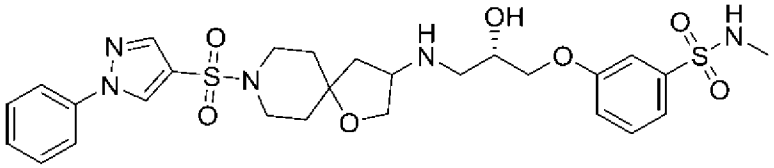
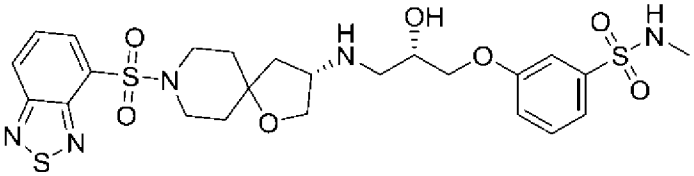
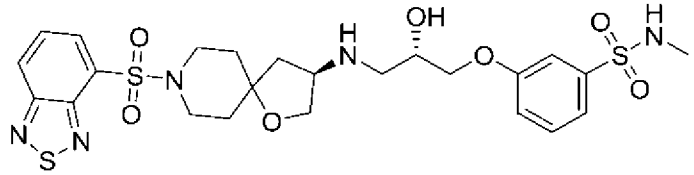
化合物編號	化學結構 化學名稱
208	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-(5-(三氟甲基)異噁唑-3-基)噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
209	 *N*-乙基-3-((2*S*)-3-(8-(3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
210	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺
211	 3'-(3-((*S*)-3-(3-(*N*-乙基胺磺醯基)苯氧基)-2-羥基丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-磺胺
212	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(6-胺基吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺

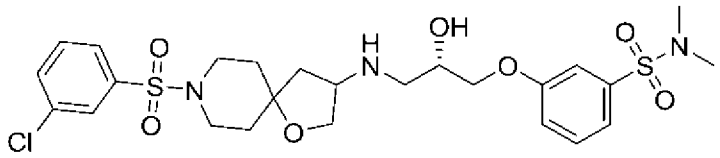
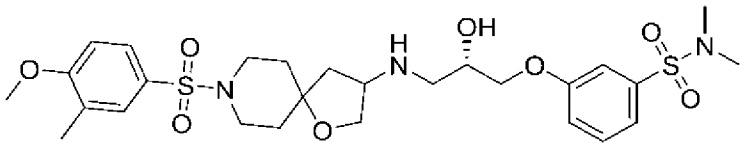
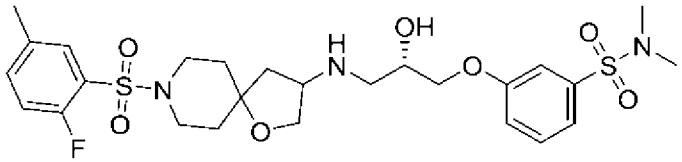
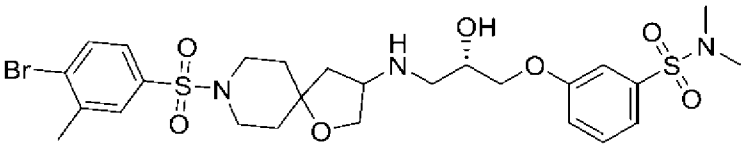
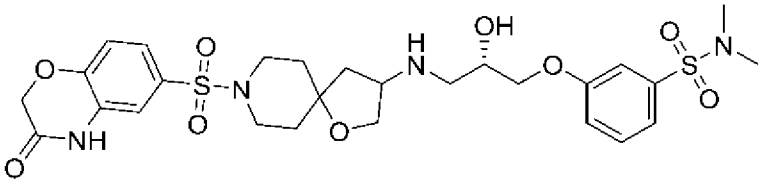
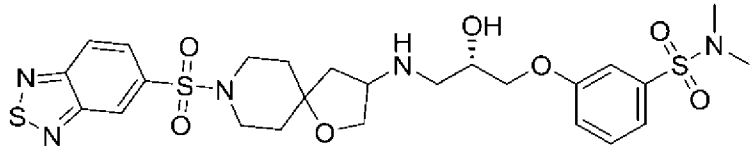
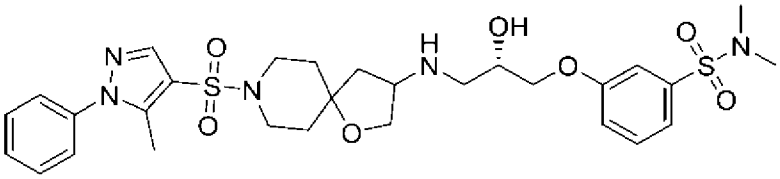
化合物編號	化學結構 化學名稱
213	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺
214	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(氰基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺
215	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
216	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
217	 3-((2*S*)-3-(8-(5-氰基-2-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

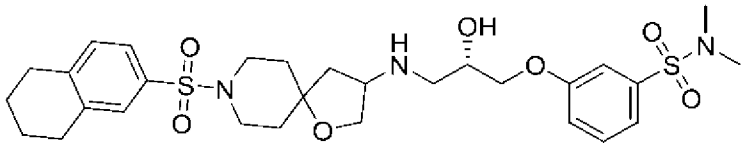
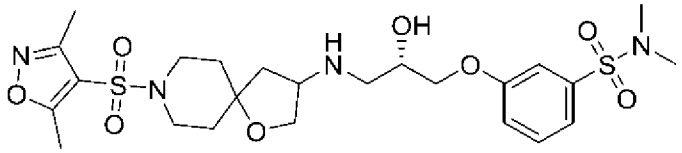
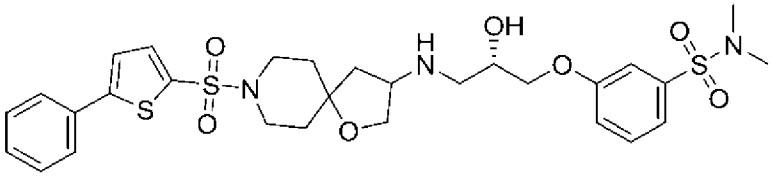
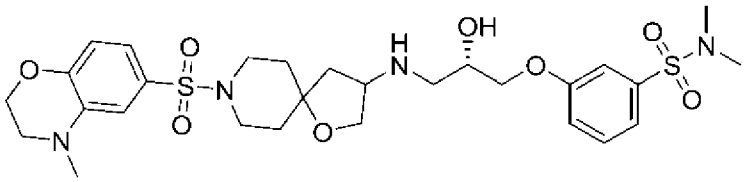
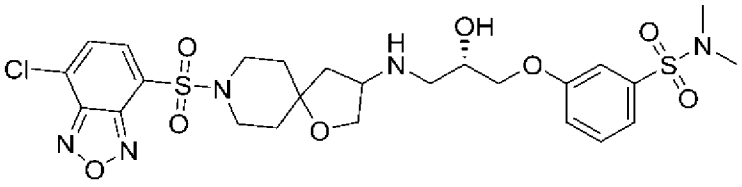
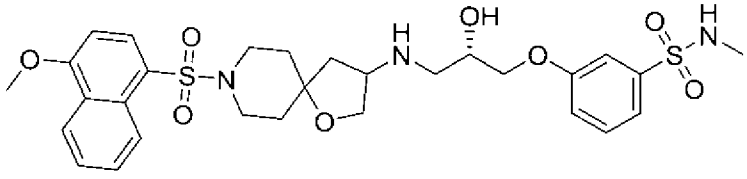
化合物編號	化學結構 化學名稱
218	 3-((2*S*)-3-(8-(3-溴-4-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
219	 3-((2*S*)-3-(8-(3-溴-5-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
220	 3-((2*S*)-3-(8-(5-溴-2-甲氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
221	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
222	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
223	 3-((2*S*)-3-(8-(5-氯萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
224	 3-((2*S*)-3-(8-(3-氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺

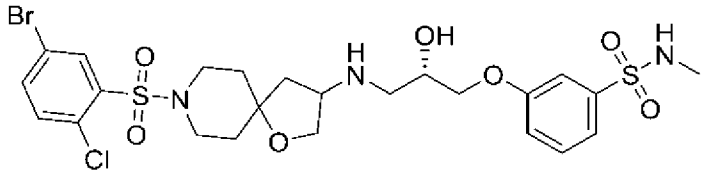
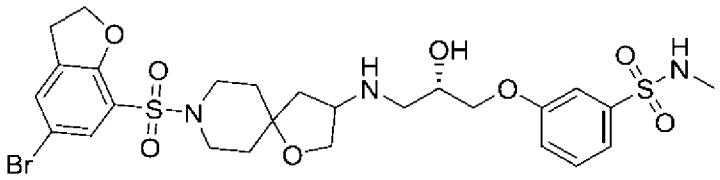
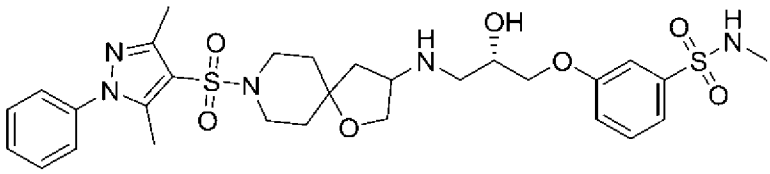
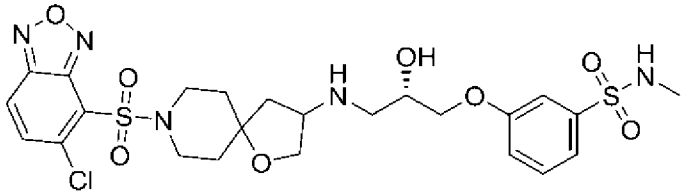
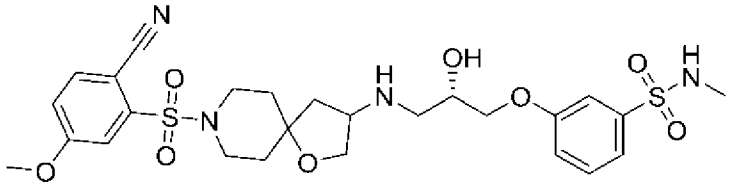
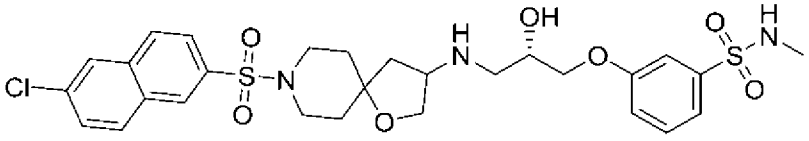
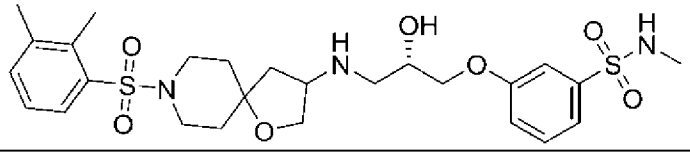
化合物編號	化學結構 化學名稱
225	 *N*-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
226	 *N*-乙基-3-((2*S*)-3-(8-(2-氟-5-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
227	 3-((2*S*)-3-(8-(4-溴-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺
228	 *N*-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
229	 3-((2*S*)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺
230	 *N*-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
231	 *N*-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5,6,7,8-四氫萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺

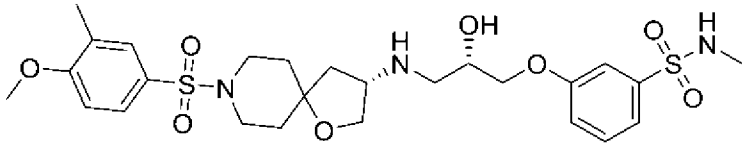
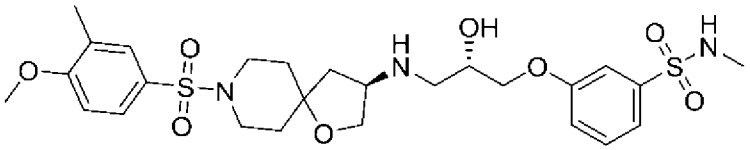
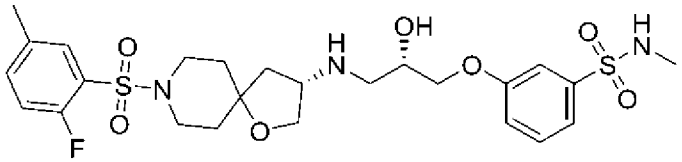
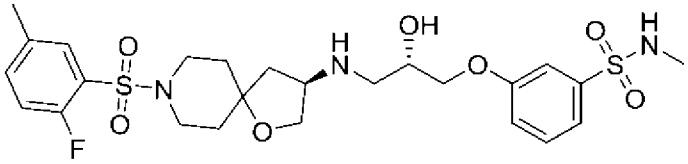
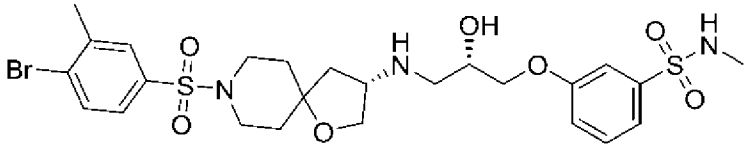
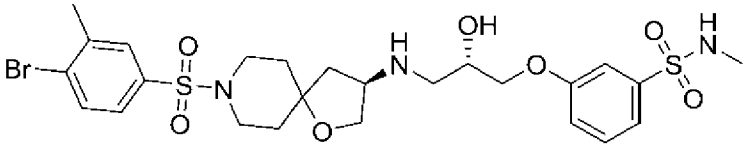
化合物編號	化學結構 化學名稱
232	 3-((2*S*)-3-(8-(3,5-二甲基異噁唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺
233	 *N*-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-苯基噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
234	 *N*-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
235	 3-((2*S*)-3-(8-(7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺
236	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-2-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
237	 3-((2*S*)-3-(8-(5-溴-2-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
238	 3-((2*S*)-3-(8-(5-氟-2-甲氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙

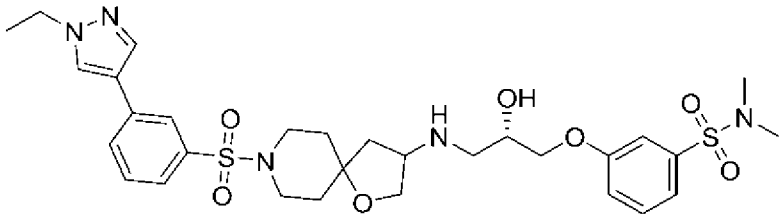
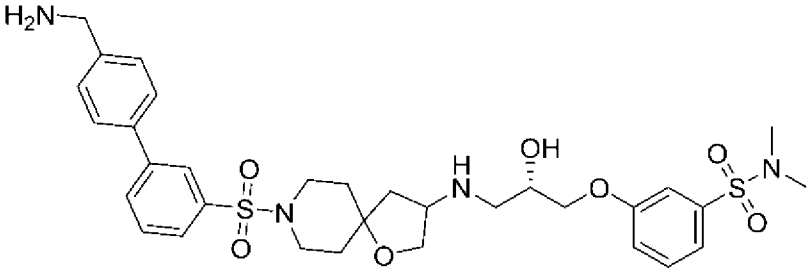
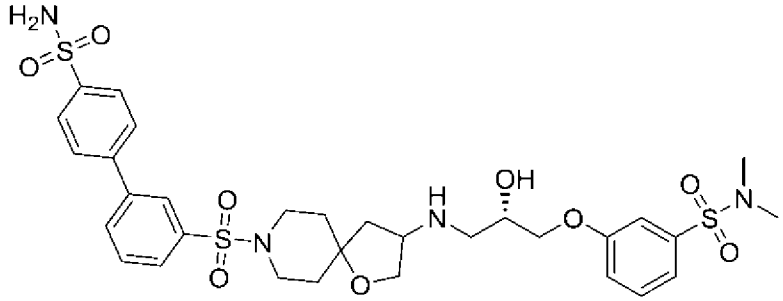
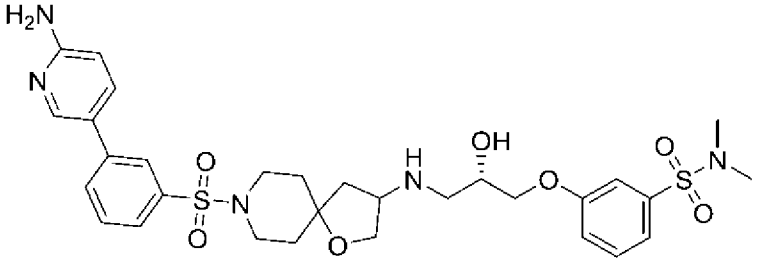
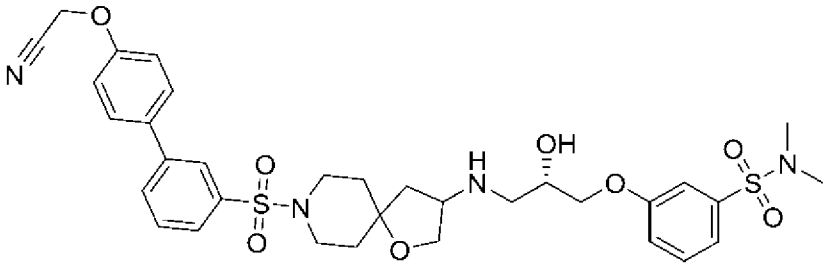
化合物編號	化學結構 化學名稱
	氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
239	 3-((2*S*)-3-(8-(3-氯-4-氰基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
240	 3-((2*S*)-3-(8-(5-氯-2-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
241	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氟-5-甲氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
242	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-2,3-二甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
243	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
244	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
245	

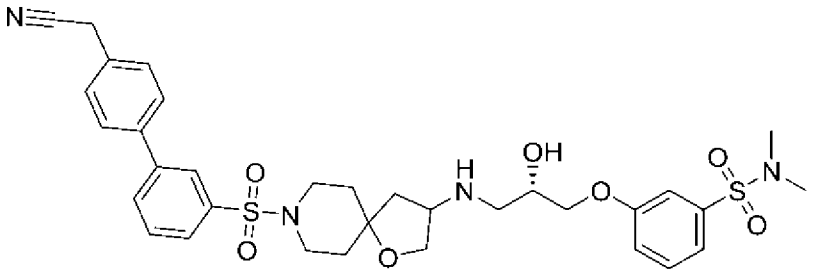
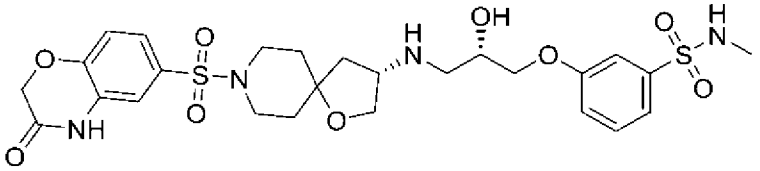
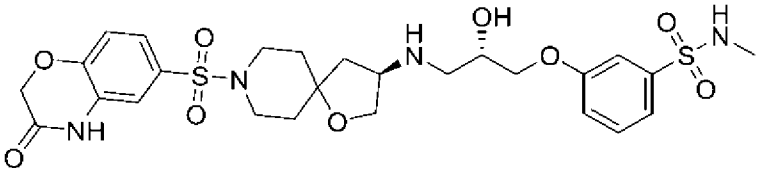
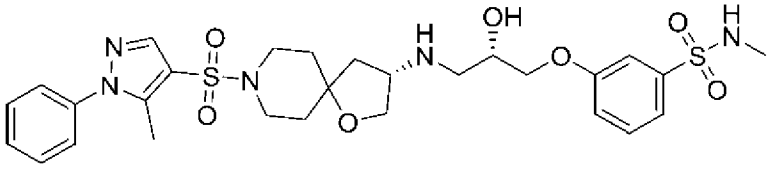
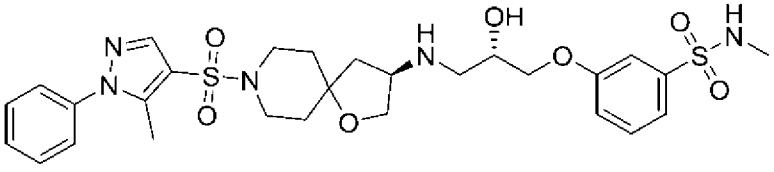
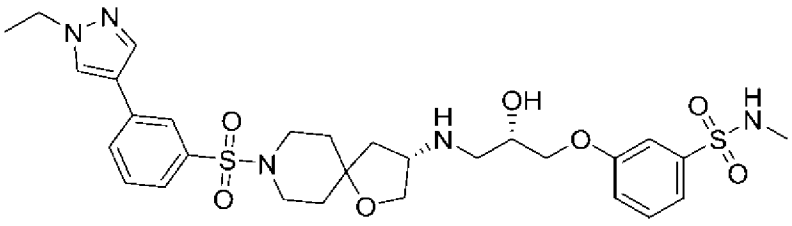
化合物編號	化學結構 化學名稱
	3-((*S*)-3-((*R*)-8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
246	 3-((2*S*)-3-(8-(3-氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
247	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
248	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氟-5-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
249	 3-((2*S*)-3-(8-(4-溴-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
250	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
251	 3-((2*S*)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
252	

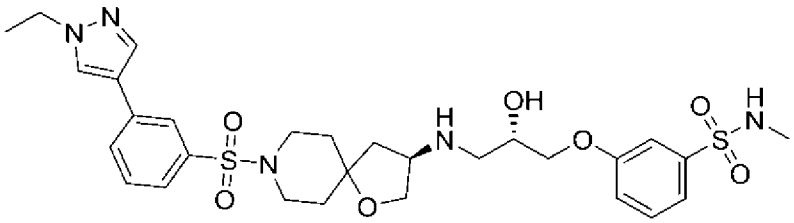
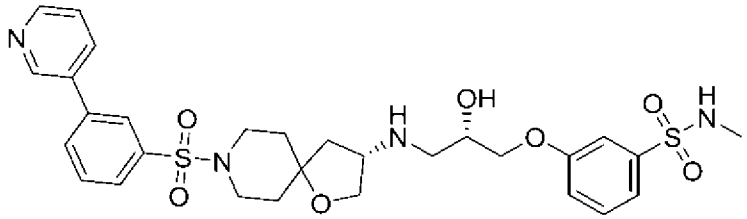
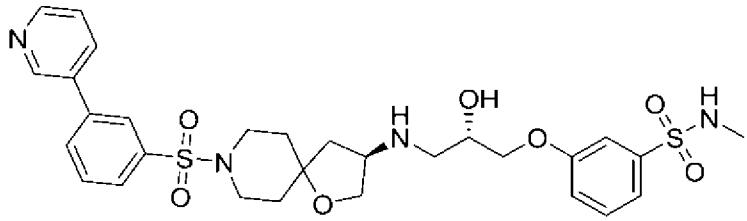
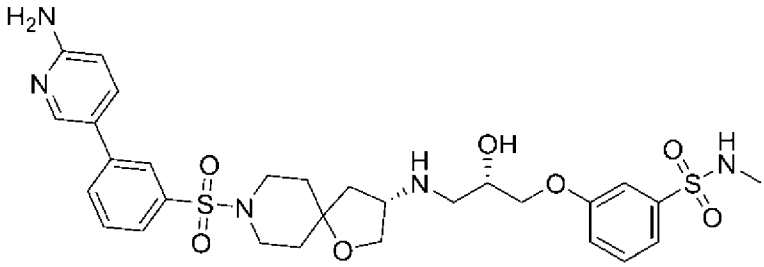
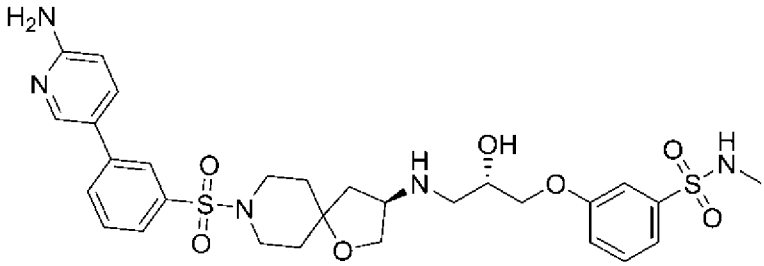
化合物編號	化學結構 化學名稱
	3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
253	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5,6,7,8-四氫萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
254	 3-((2*S*)-3-(8-(3,5-二甲基異噁唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
255	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-苯基噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
256	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
257	 3-((2*S*)-3-(8-(7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
258	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基萘-1-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

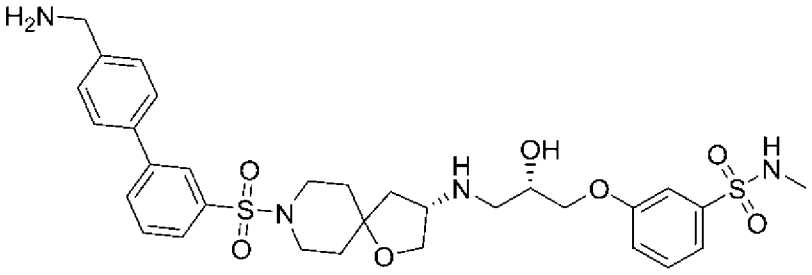
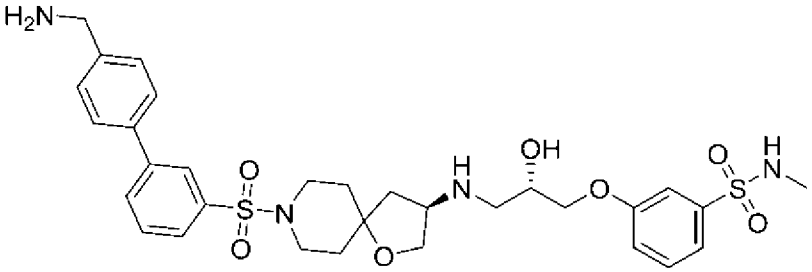
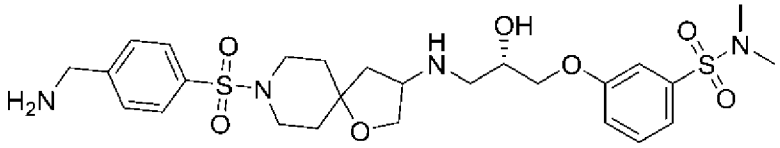
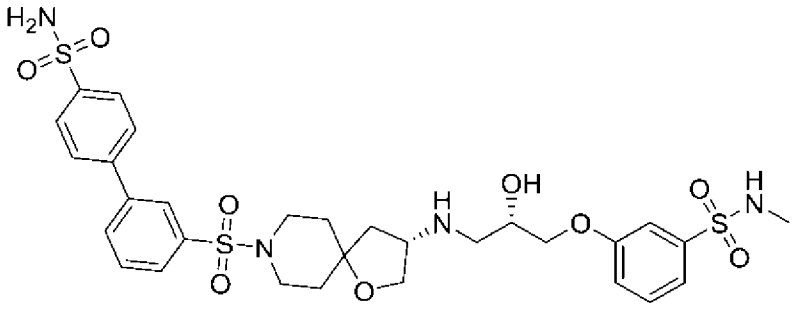
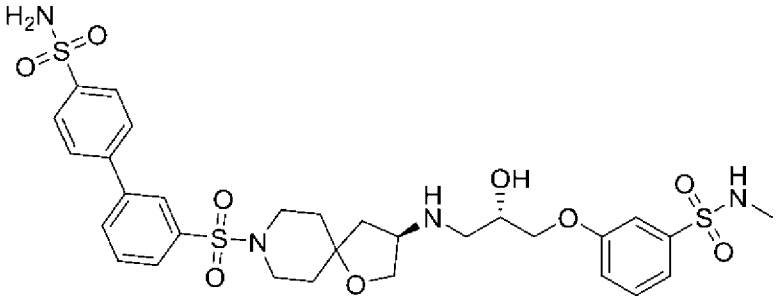
化合物編號	化學結構 化學名稱
259	 3-((2*S*)-3-(8-(5-溴-2-氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
260	 3-((2*S*)-3-(8-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
261	 3-((2*S*)-3-(8-(3,5-二甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
262	 3-((2*S*)-3-(8-(5-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
263	 3-((2*S*)-3-(8-(2-氰基-5-甲氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
264	 3-((2*S*)-3-(8-(6-氯萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
265	

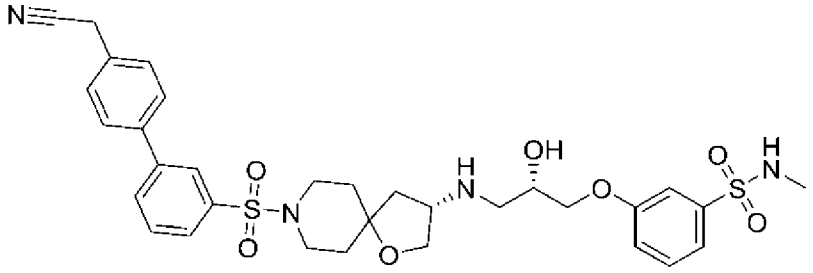
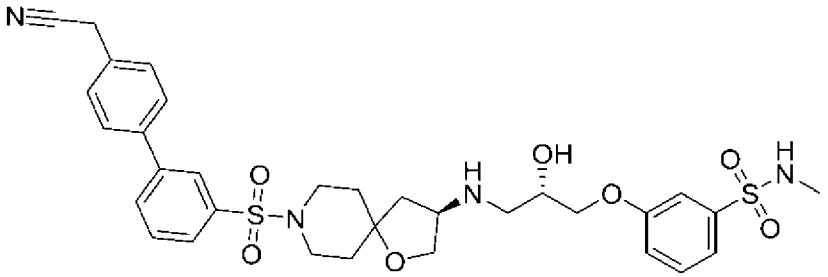
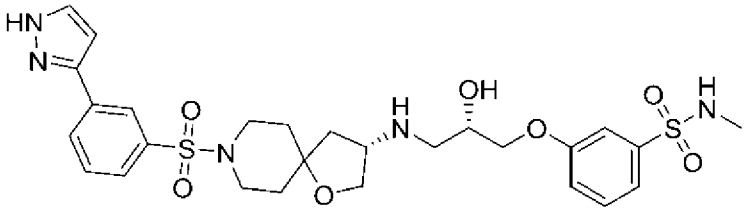
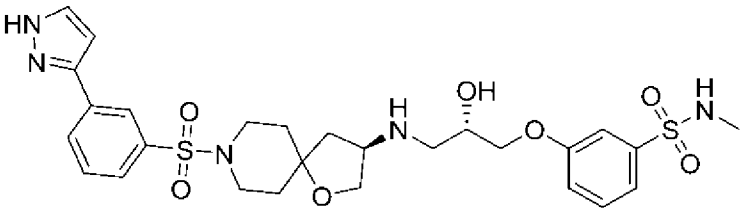
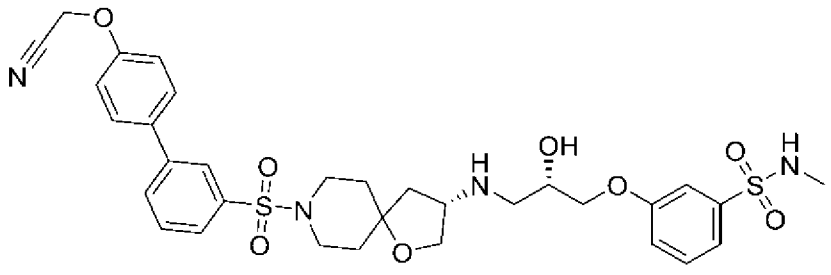
化合物編號	化學結構 化學名稱
	3-((2*S*)-3-(8-(2,3-二甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
266	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(4-甲氧基-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
267	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲氧基-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
268	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(2-氟-5-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
269	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(2-氟-5-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
270	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4-溴-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
271	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-溴-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

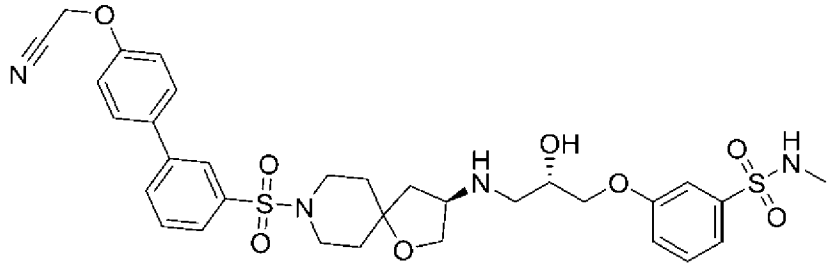
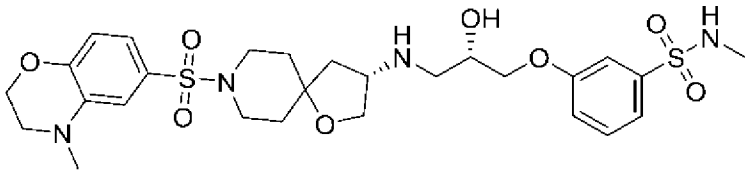
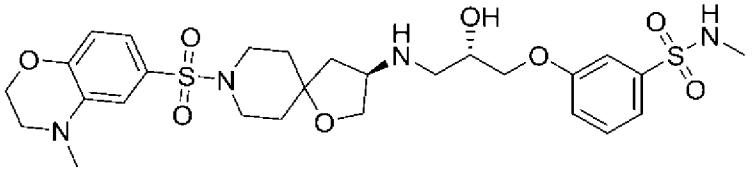
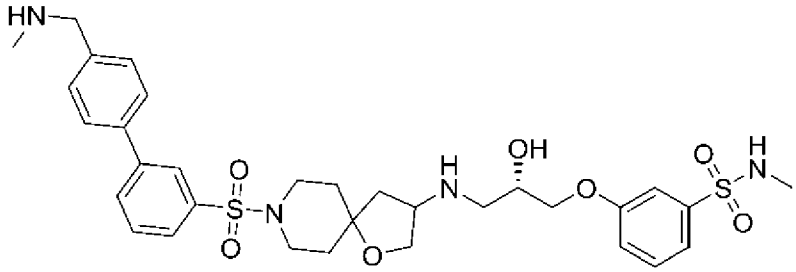
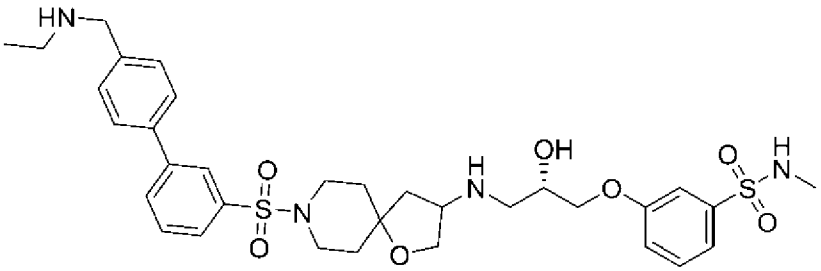
化合物編號	化學結構 化學名稱
272	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
273	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
274	 3'-(3-((*S*)-3-(3-(*N*,*N*-二甲基胺磺醯基)苯氧基)-2-羥基丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-磺胺
275	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(6-胺基吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
276	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺

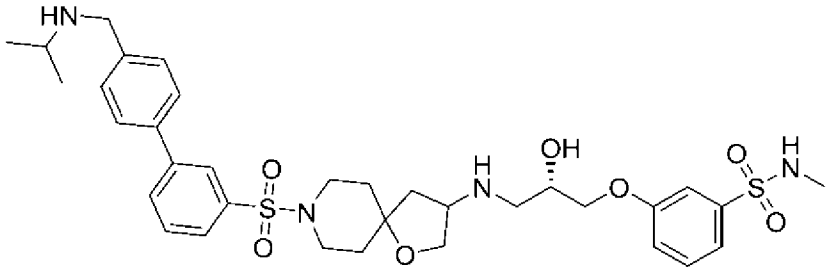
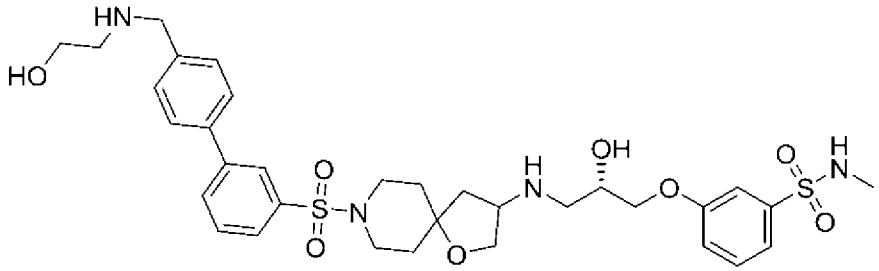
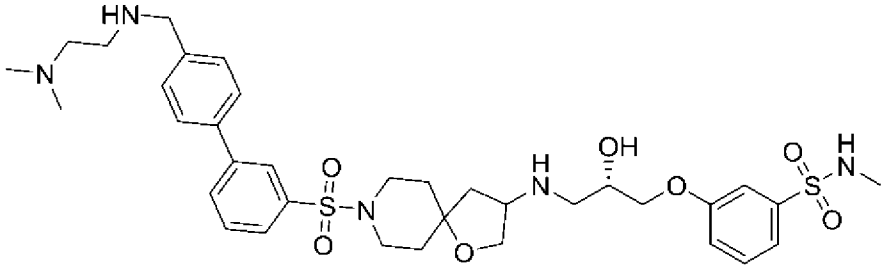
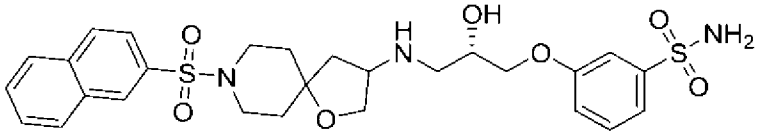
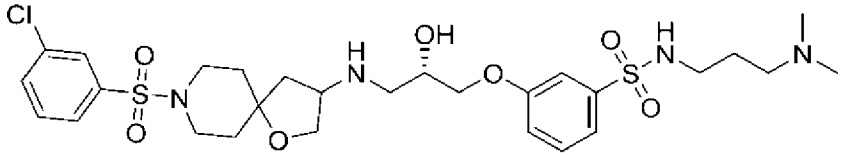
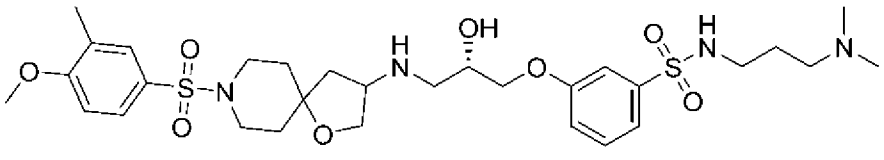
化合物編號	化學結構 化學名稱
277	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(氰基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
278	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
279	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
280	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
281	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
282	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

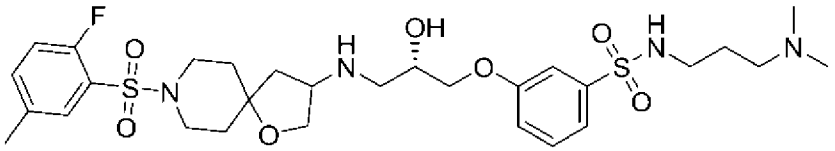
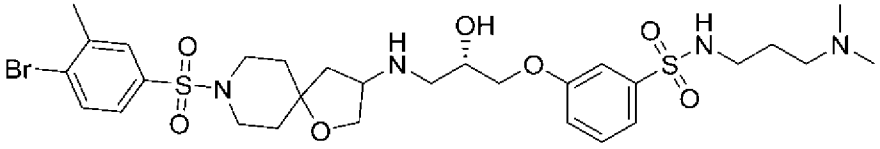
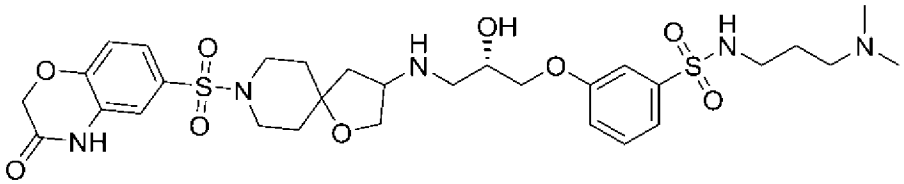
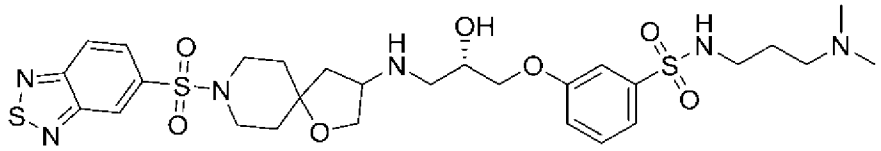
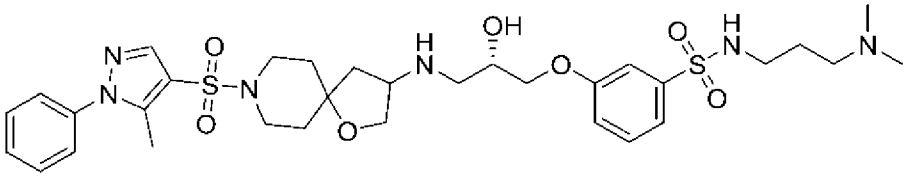
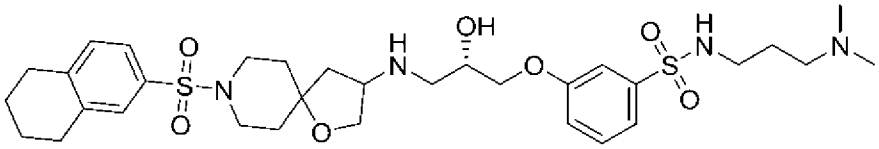
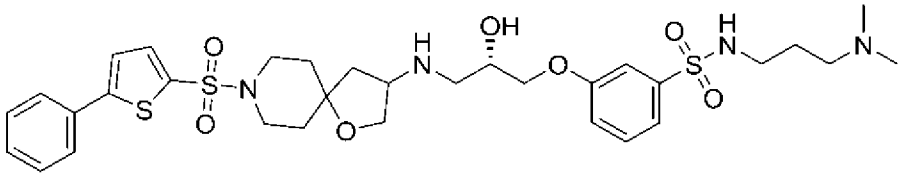
化合物編號	化學結構 化學名稱
283	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
284	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(3-(吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
285	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-(吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
286	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(3-(6-胺基吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
287	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-(6-胺基吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

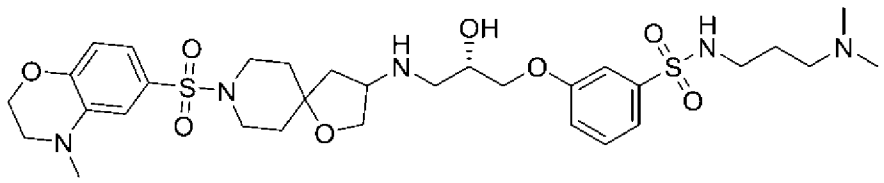
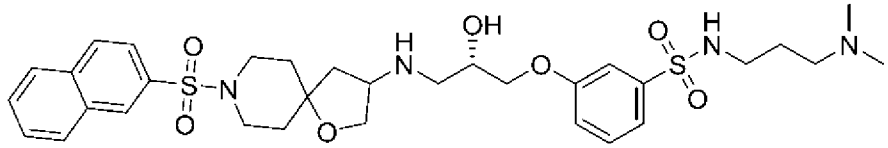
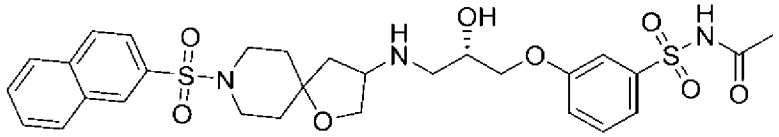
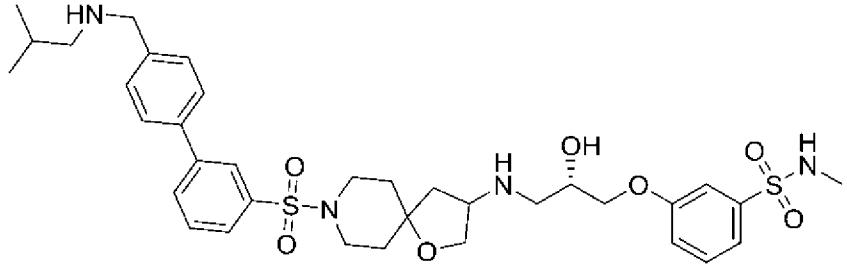
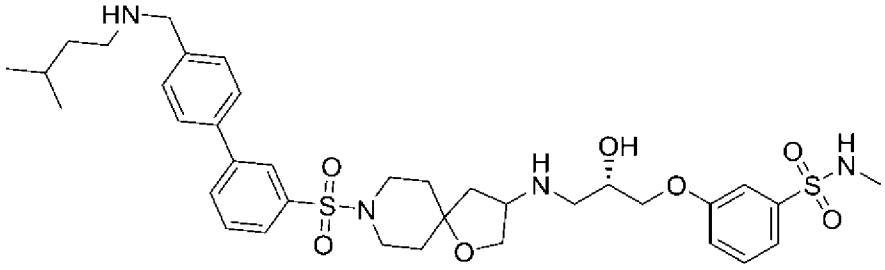
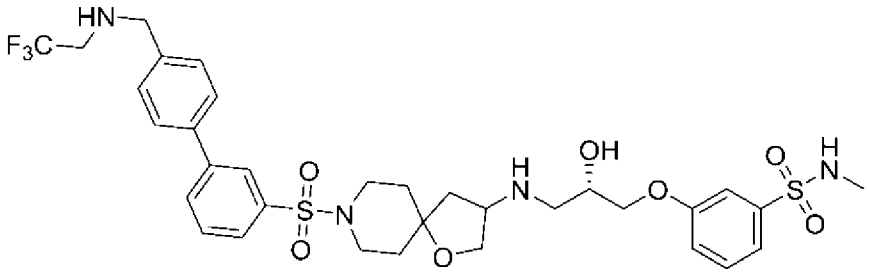
化合物編號	化學結構 化學名稱
288	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
289	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(胺甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
290	 3-((2*S*)-3-(8-(4-(胺甲基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
291	 3’-((*S*)-3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-磺胺
292	 3’-((*R*)-3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-磺胺

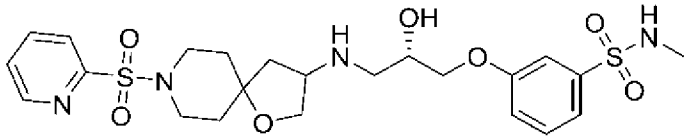
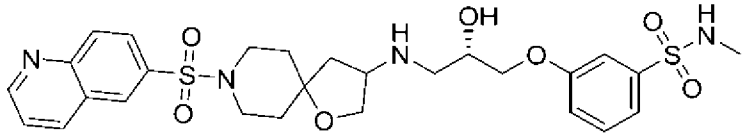
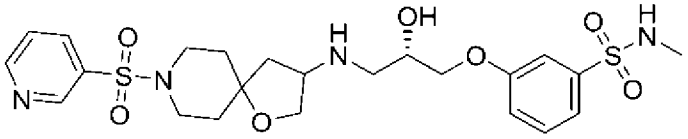
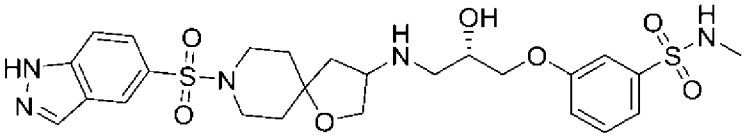
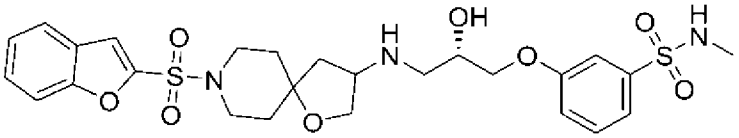
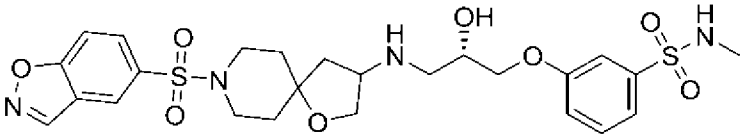
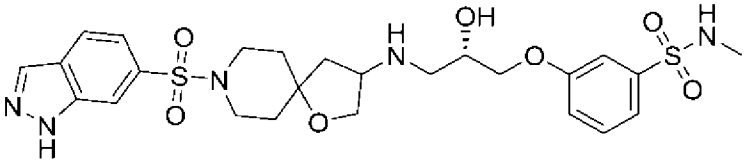
化合物編號	化學結構 化學名稱
293	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(氰基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
294	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(氰基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
295	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(3-(1*H*-吡唑-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
296	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-(1*H*-吡唑-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
297	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

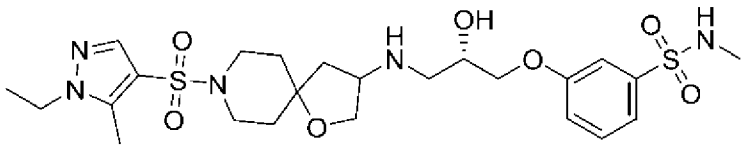
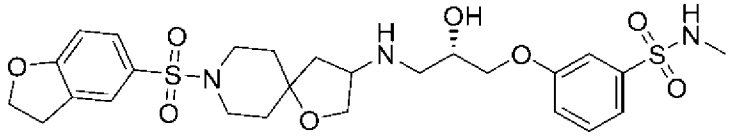
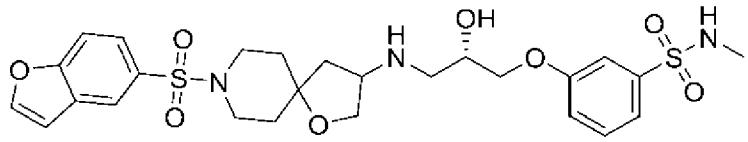
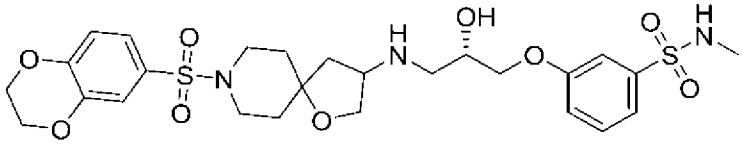
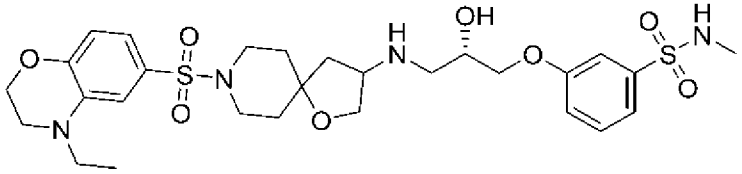
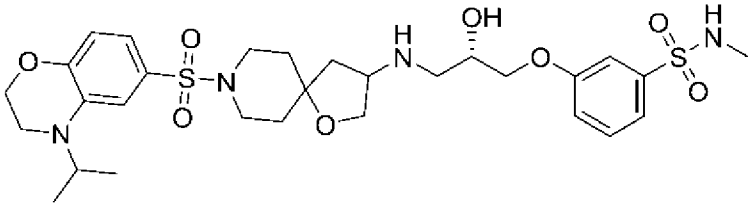
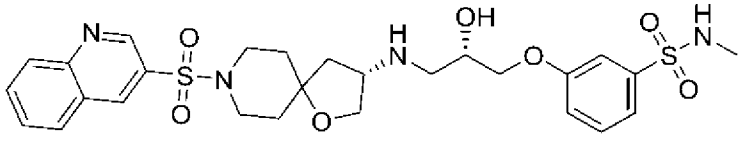
化合物編號	化學結構 化學名稱
298	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
299	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
300	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
301	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((甲胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
302	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-((乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

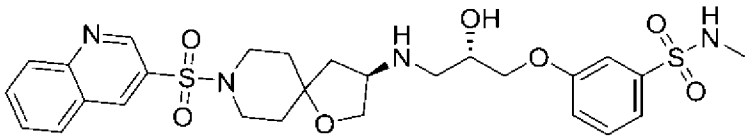
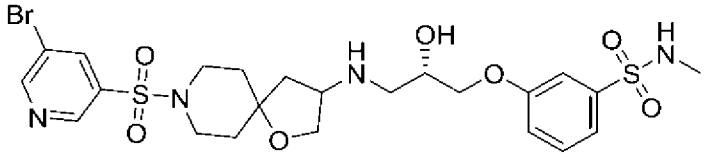
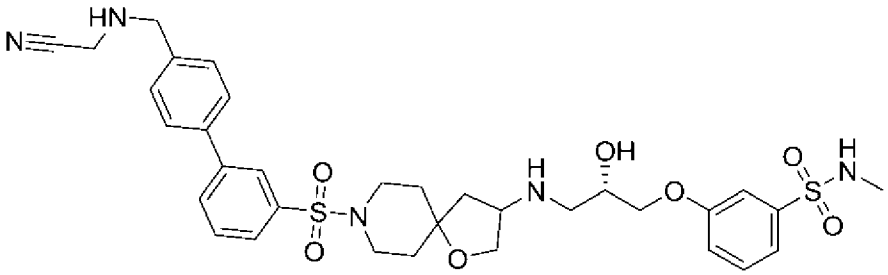
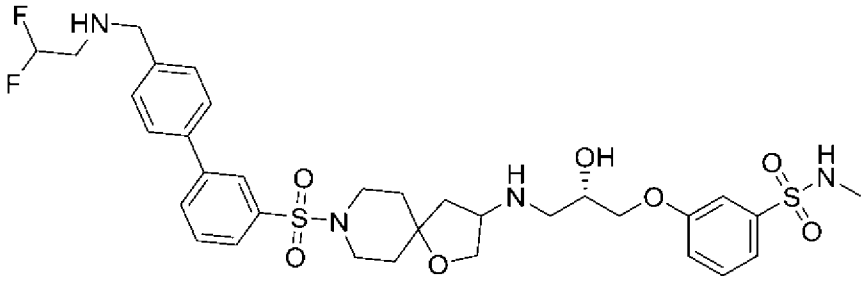
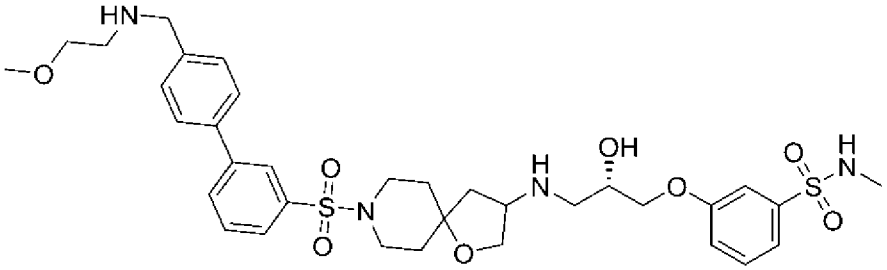
化合物編號	化學結構 化學名稱
303	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
304	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((2-羥基乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
305	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-((2-(二甲胺基)乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
306	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
307	 3-((2*S*)-3-(8-(3-氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-(3-(二甲胺基)丙基)苯磺醯胺
308	 *N*-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮

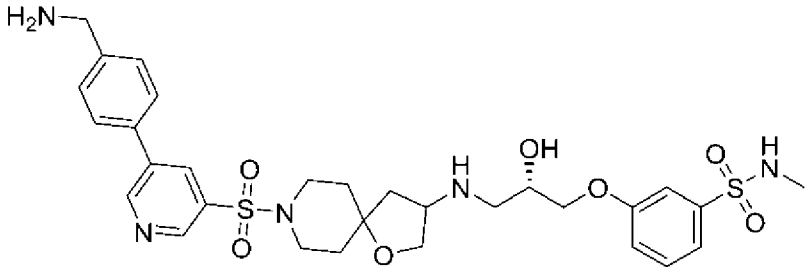
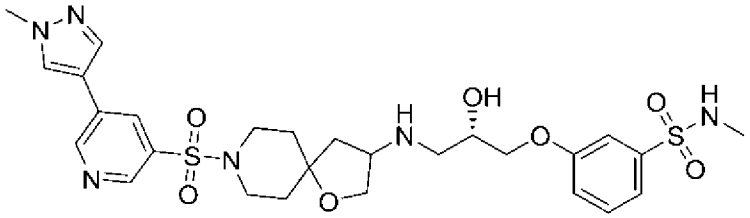
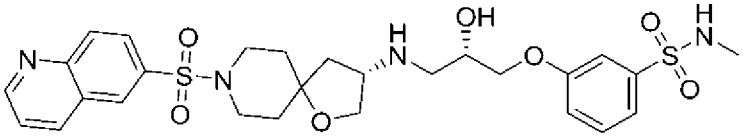
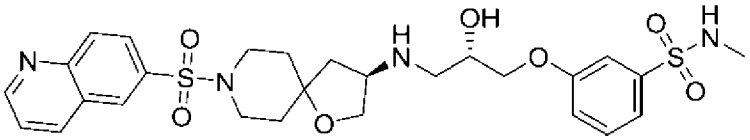
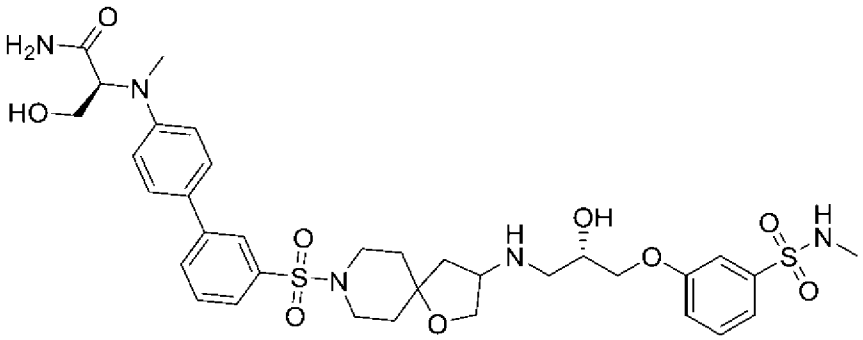
化合物編號	化學結構 化學名稱
	雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
309	 *N*-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-3-(8-(2-氟-5-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
310	 3-((2*S*)-3-(8-(4-溴-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-(3-(二甲胺基)丙基)苯磺醯胺
311	 *N*-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
312	 3-((2*S*)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-(3-(二甲胺基)丙基)苯磺醯胺
313	 *N*-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
314	 *N*-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5,6,7,8-四氫萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
315	 *N*-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-苯基噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜

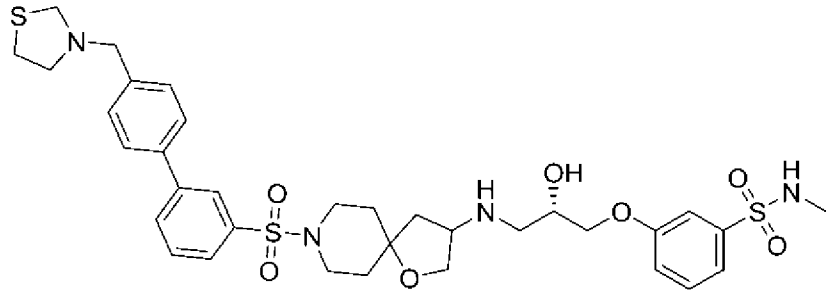
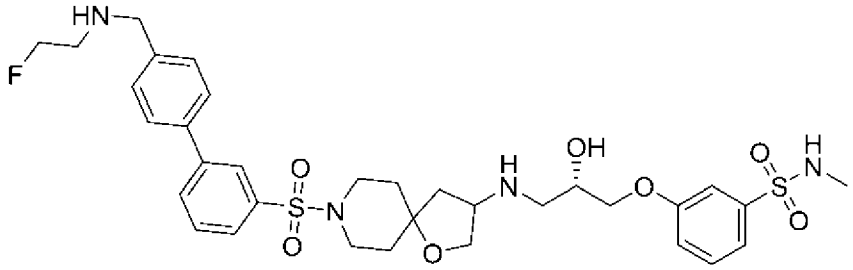
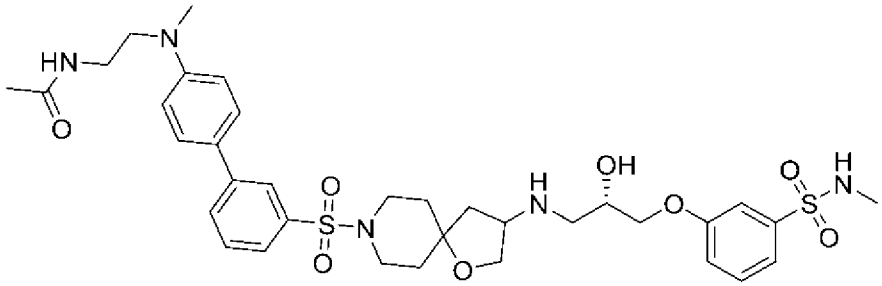
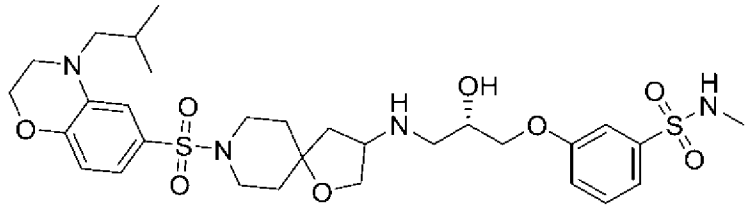
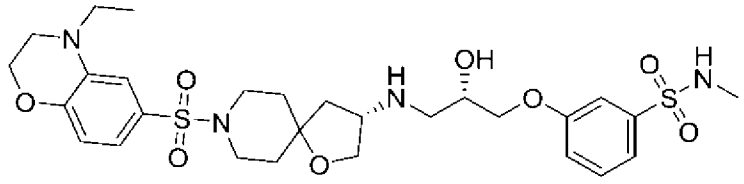
化合物編號	化學結構 化學名稱
	螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
316	 *N*-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
317	 *N*-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
318	 *N*-(3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯基)乙醯胺
319	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((異丁胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
320	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((異戊胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
321	

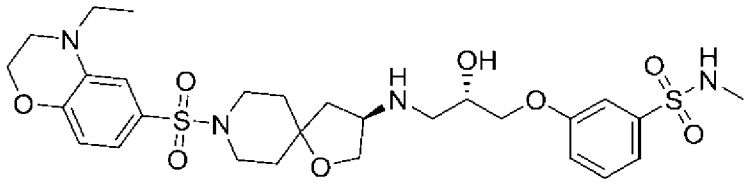
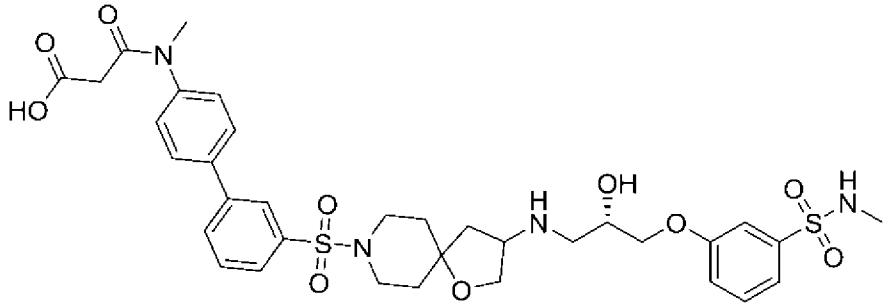
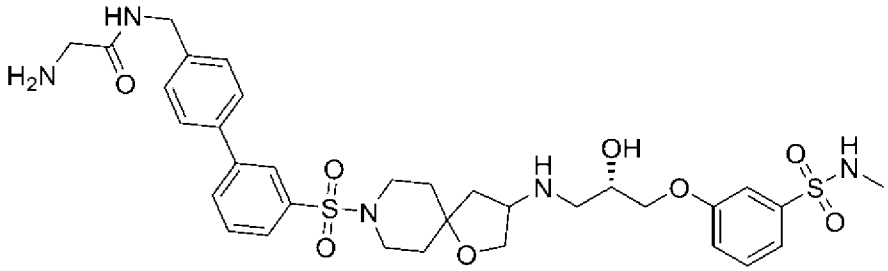
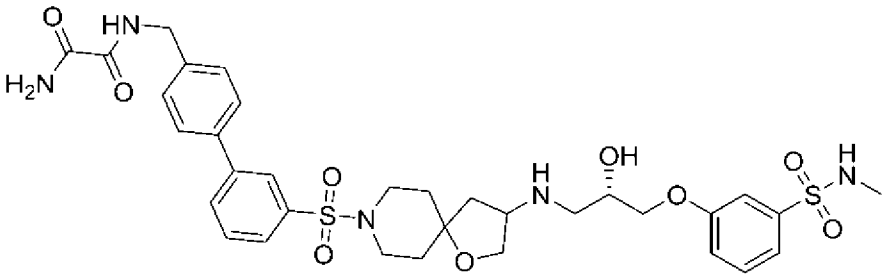
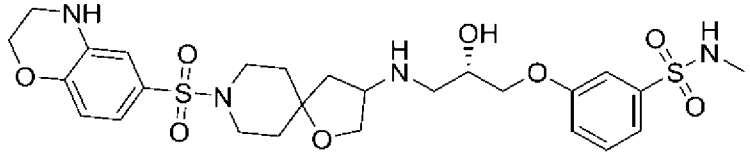
化合物編號	化學結構 化學名稱
	3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((2,2,2-三氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
322	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(吡啶-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
323	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
324	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
325	 3-((2*S*)-3-(8-(1*H*-吲唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
326	 3-((2*S*)-3-(8-(苯并呋喃-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
327	 3-((2*S*)-3-(8-(苯并[d]異噁唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
328	 3-((2*S*)-3-(8-(1*H*-吲唑-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

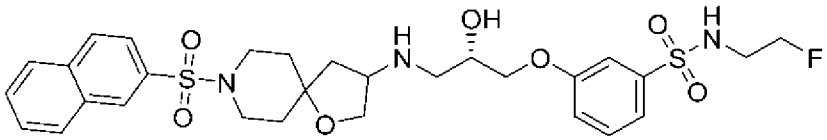
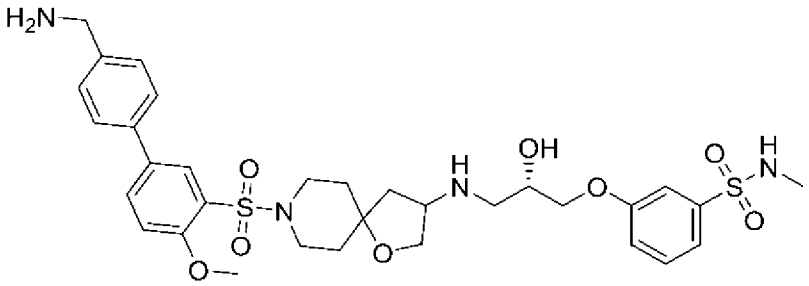
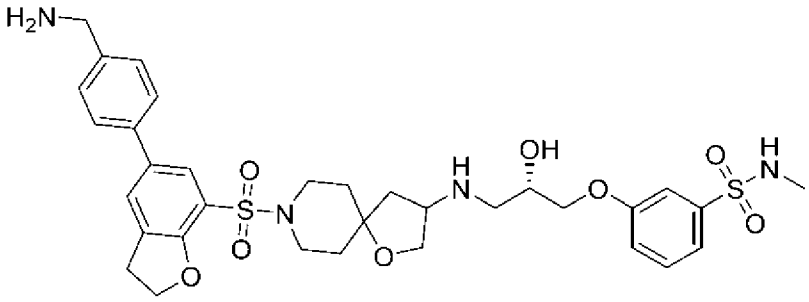
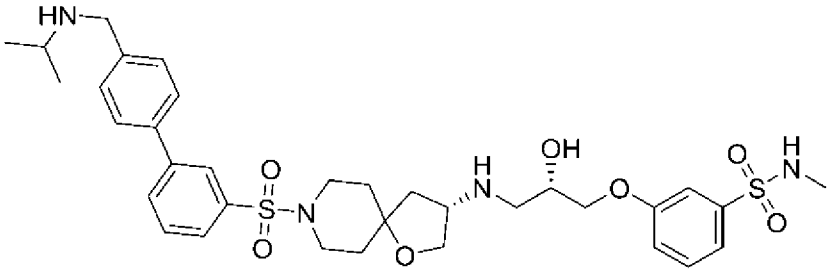
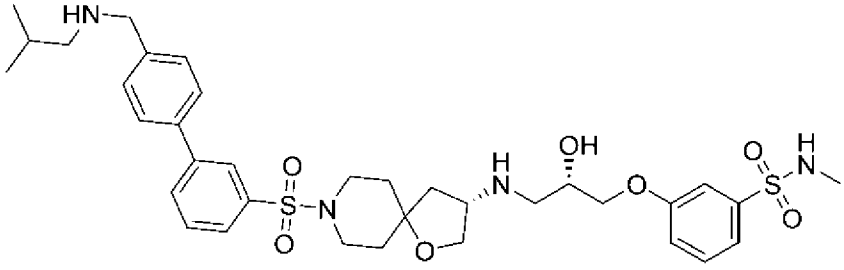
化合物編號	化學結構 化學名稱
329	 3-((2*S*)-3-(8-(1-乙基-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
330	 3-((2*S*)-3-(8-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
331	 3-((2*S*)-3-(8-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
332	 3-((2*S*)-3-(8-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯并-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
333	 3-((2*S*)-3-(8-(4-乙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
334	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-異丙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
335	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

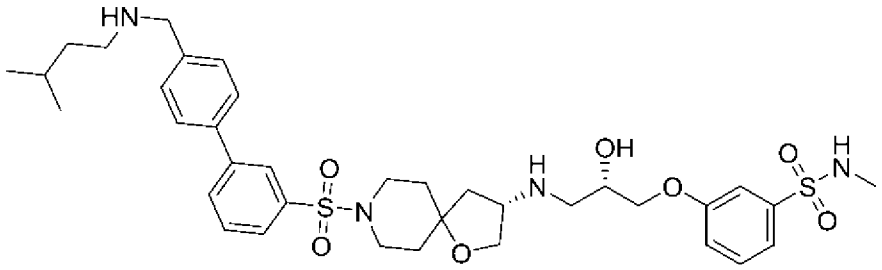
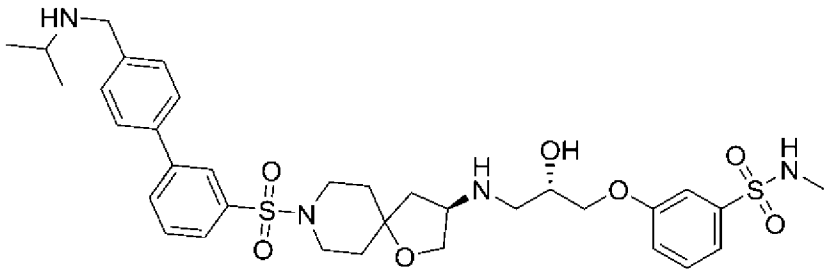
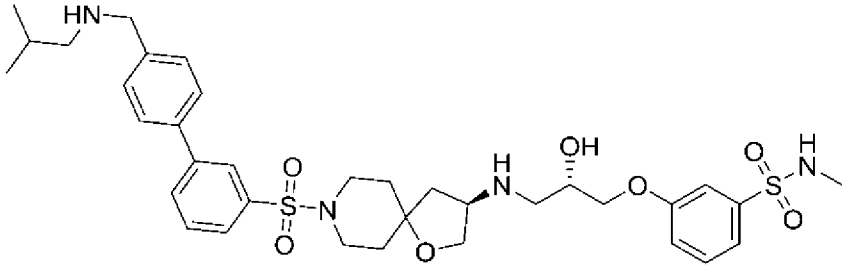
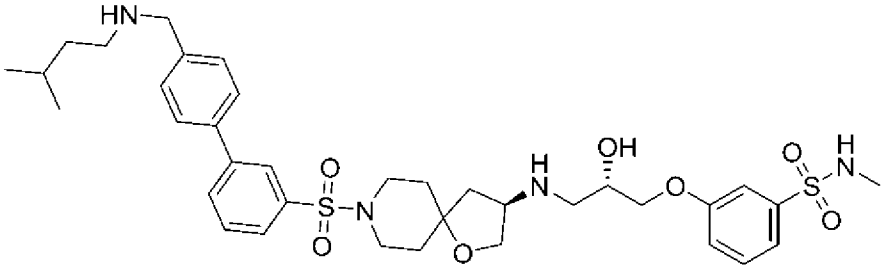
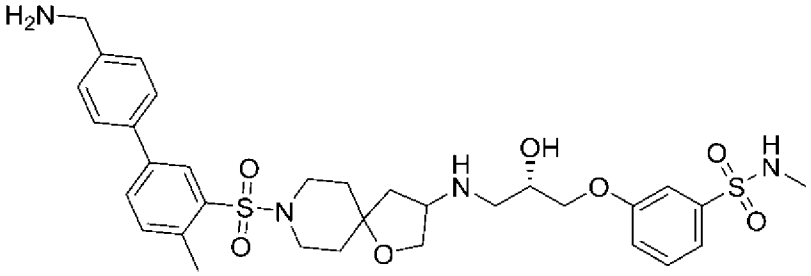
化合物編號	化學結構 化學名稱
336	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
337	 3-((2*S*)-3-(8-(5-溴吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
338	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-((氰基甲胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
339	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-((2,2-二氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
340	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((2-甲氧基乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

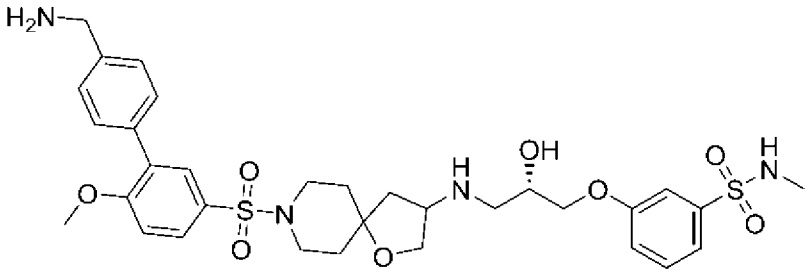
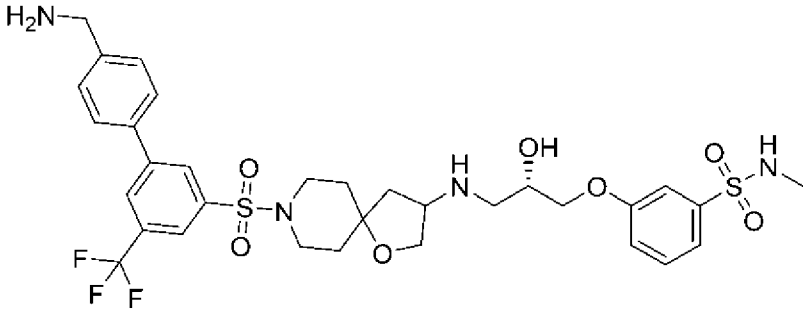
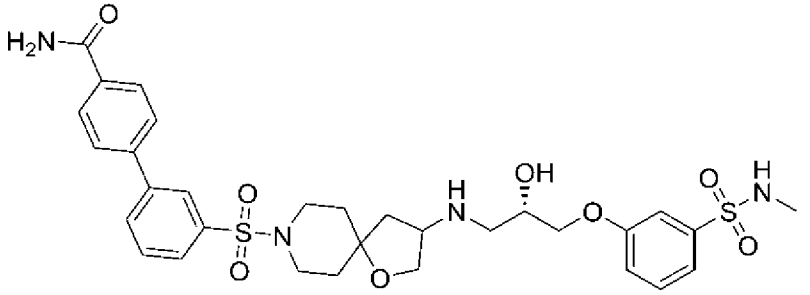
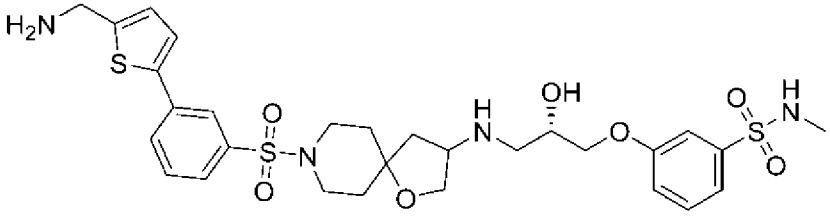
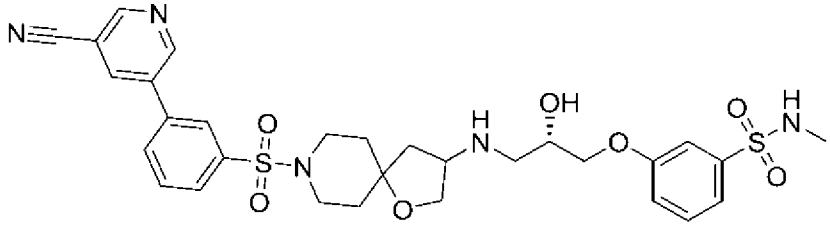
化合物編號	化學結構 化學名稱
341	 3-((2*S*)-3-(8-(5-(4-(胺甲基)苯基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
342	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
343	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
344	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
345	 (2*S*)-3-羥基-2-((3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-基)甲胺基)丙醯胺

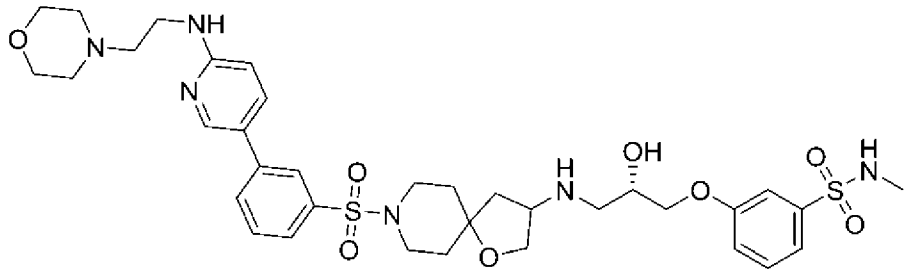
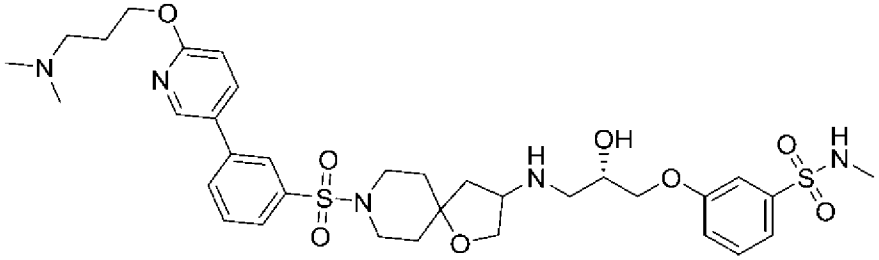
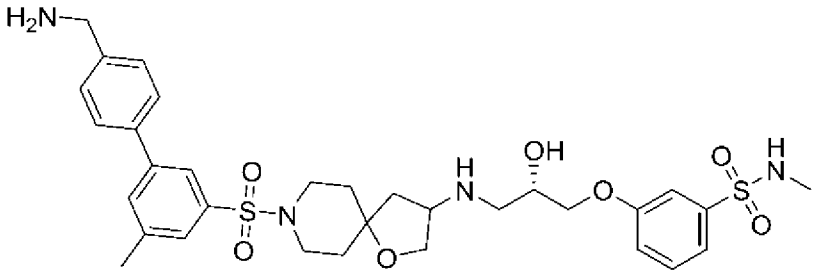
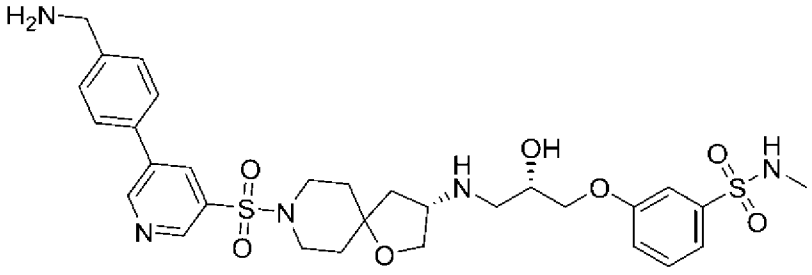
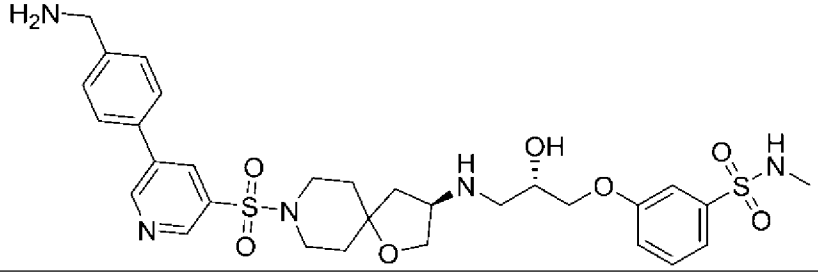
化合物編號	化學結構 化學名稱
346	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-(噻唑啶-3-基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
347	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-((2-氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
348	 *N*-(2-((3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-基)甲胺基)乙基)乙醯胺
349	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-異丁基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
350	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4-乙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

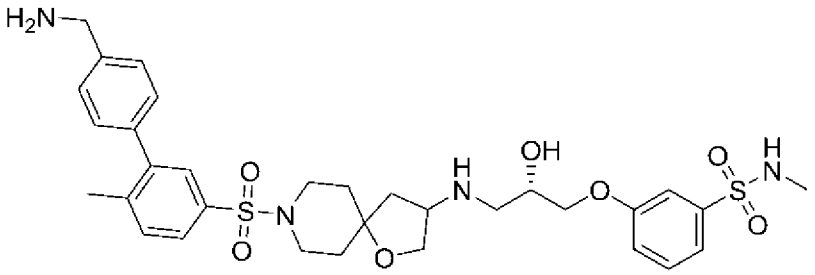
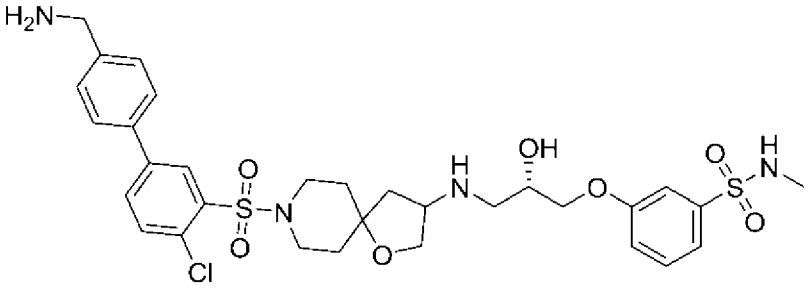
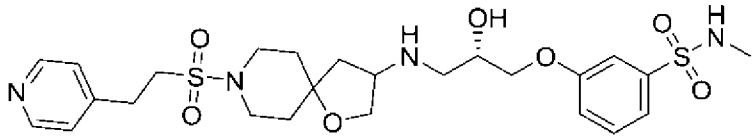
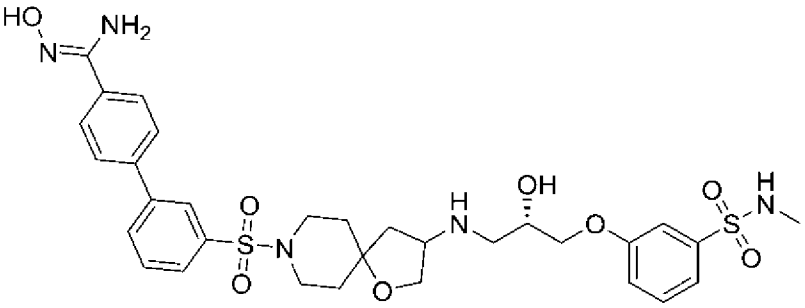
化合物編號	化學結構 化學名稱
351	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-乙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
352	 3-((3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-基)甲胺基)-3-側氧基丙酸
353	 2-胺基-*N*-((3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-基)甲基)乙醯胺
354	 *N*1-((3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-基)甲基)草醯胺
355	 3-((2*S*)-3-(8-(3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

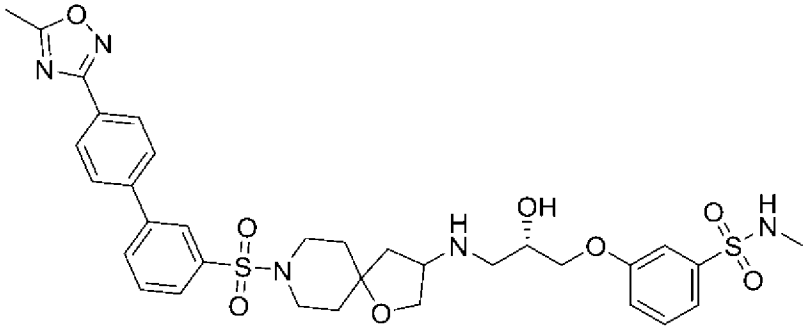
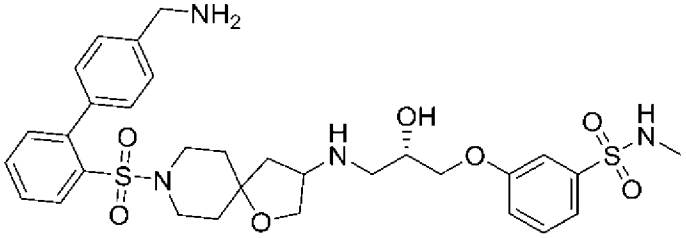
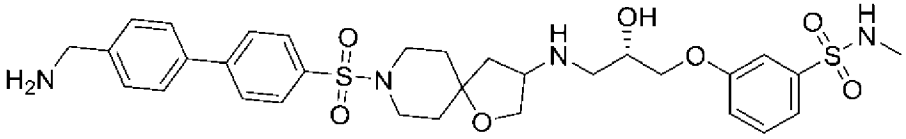
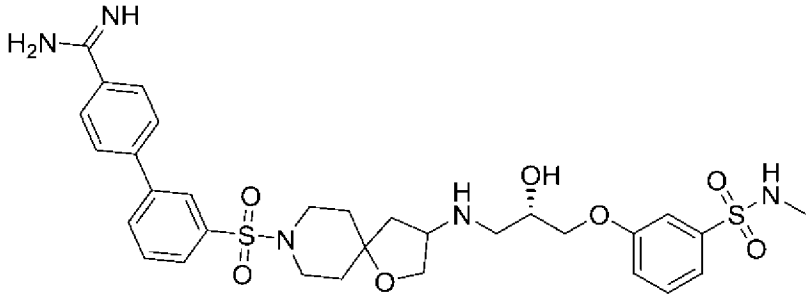
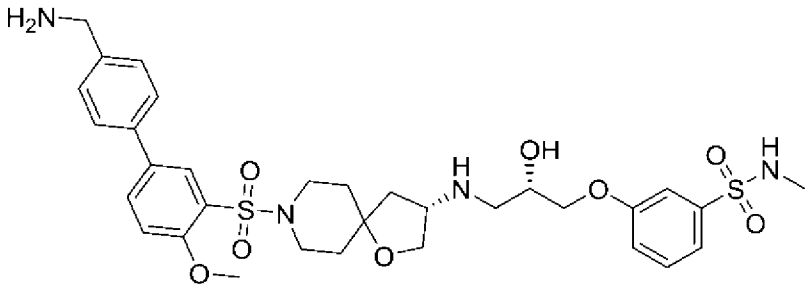
化合物編號	化學結構 化學名稱
356	 *N*-(2-氟乙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
357	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)-4-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
358	 3-((2*S*)-3-(8-(5-(4-(胺甲基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
359	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
360	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(4'-((異丁胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

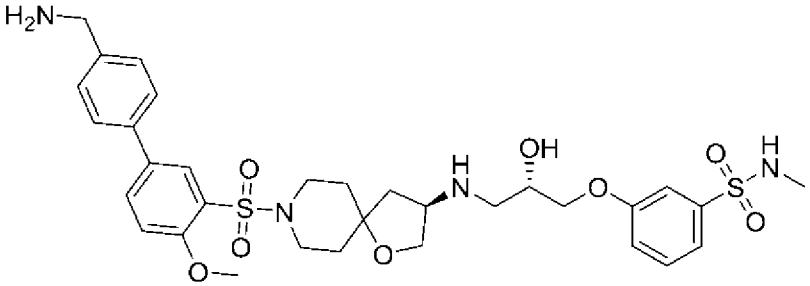
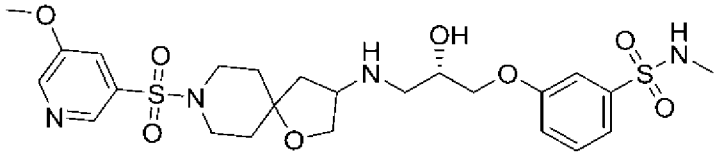
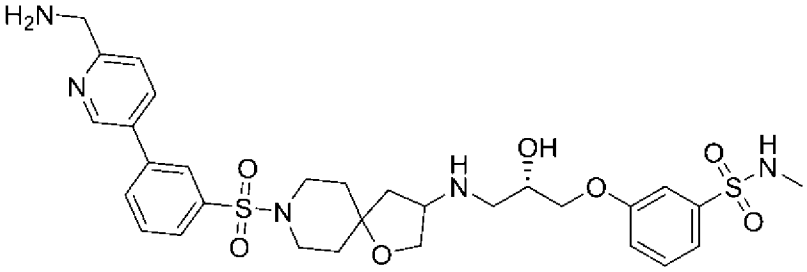
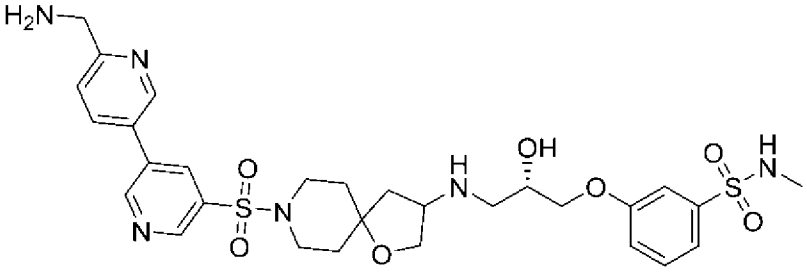
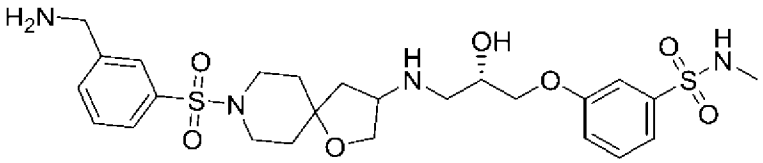
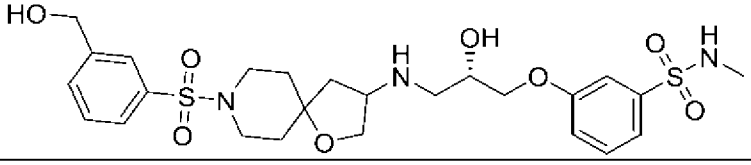
化合物編號	化學結構 化學名稱
361	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(4'-((異戊胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
362	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
363	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4'-((異丁胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
364	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4'-((異戊胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
365	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)-4-甲基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺

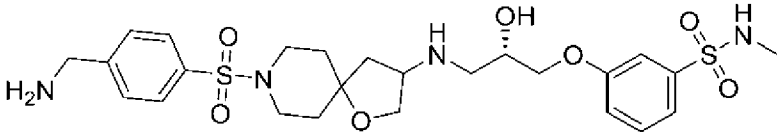
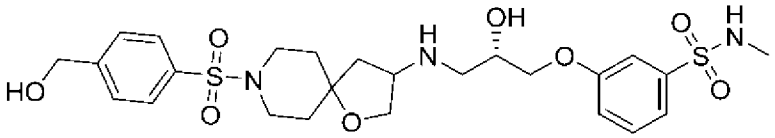
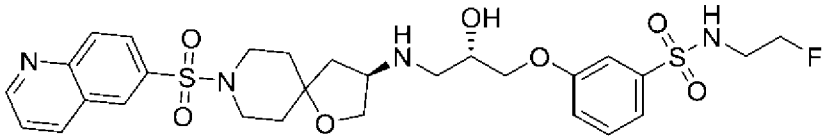
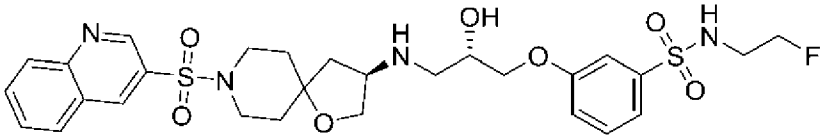
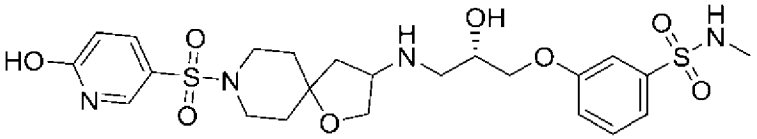
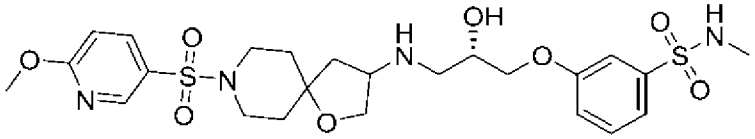
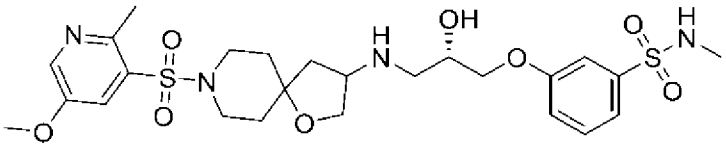
化合物編號	化學結構 化學名稱
	基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
366	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)-6-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
367	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)-5-(三氟甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
368	 3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-甲醯胺
369	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(5-(胺甲基)噻吩-2-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
370	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(5-氰基吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥

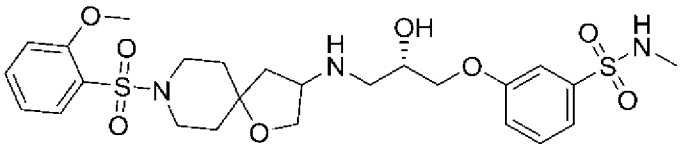
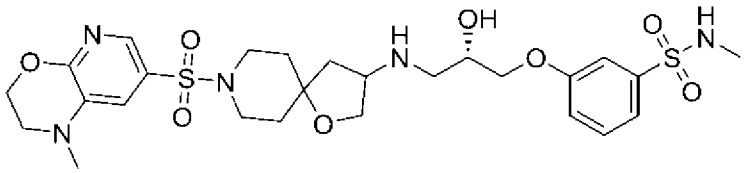
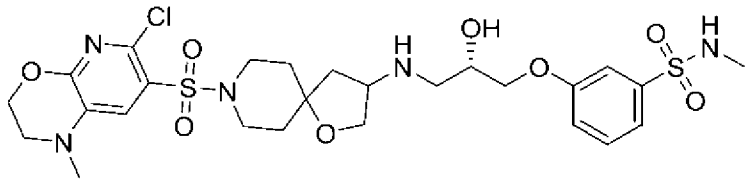
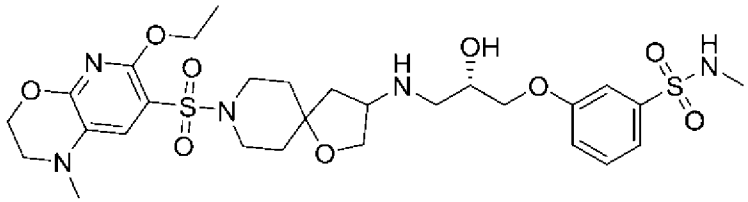
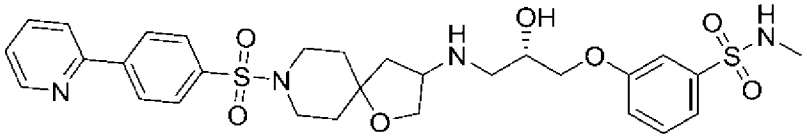
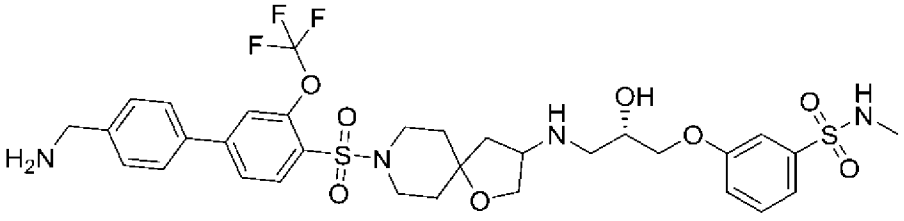
化合物編號	化學結構 化學名稱
	基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
371	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(6-(2-嗎啉基乙胺基)吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
372	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
373	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)-5-甲基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
374	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(5-(4-(胺甲基)苯基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
375	

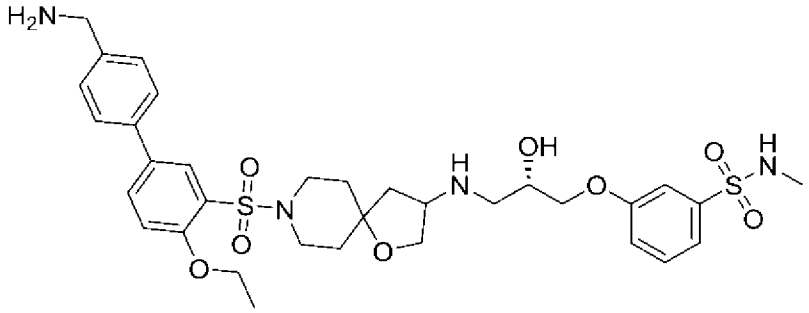
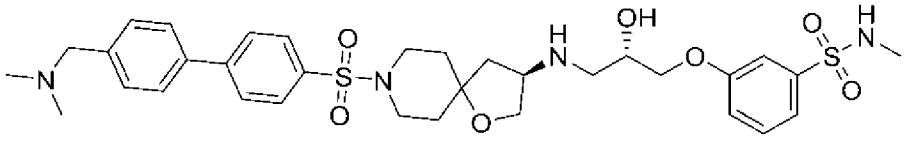
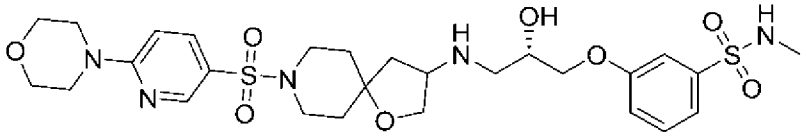
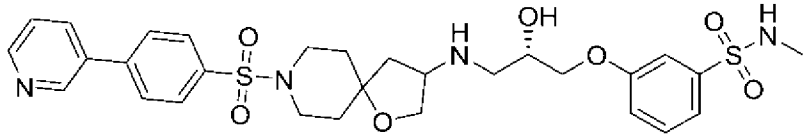
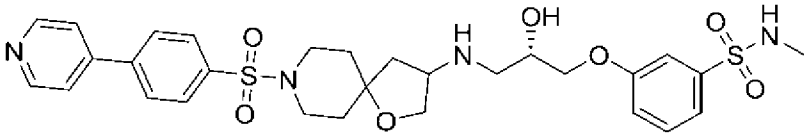
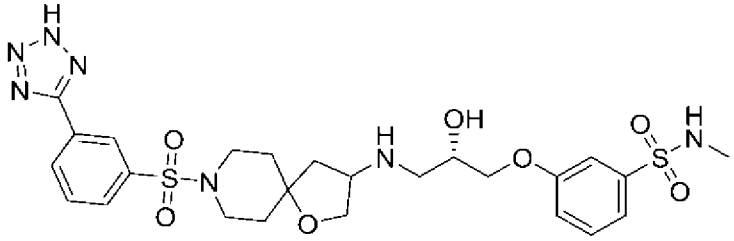
化合物編號	化學結構 化學名稱
	3-((*S*)-3-((*R*)-8-(5-(4-(胺甲基)苯基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
376	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)-6-甲基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
377	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)-4-氯聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
378	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-(吡啶-4-基)eth 基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
379	 (Z)-*N*'-羥基-3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-甲脒

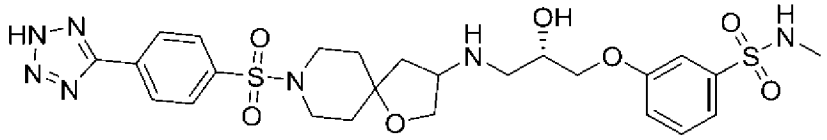
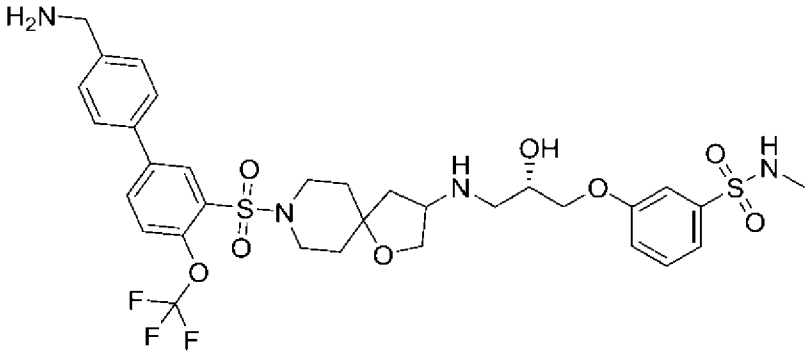
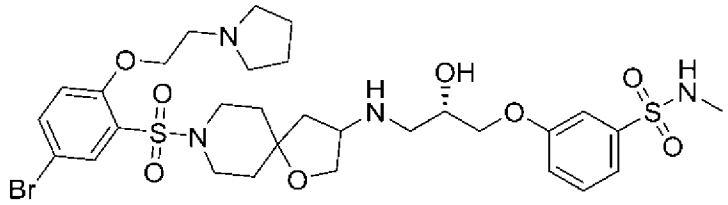
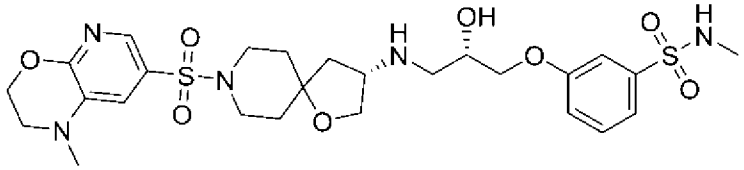
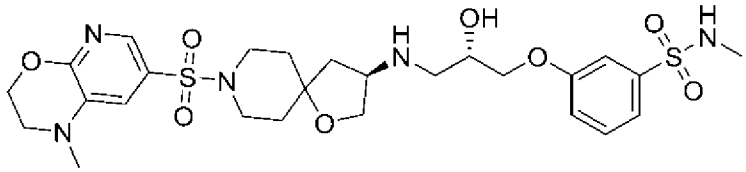
化合物編號	化學結構 化學名稱
380	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
381	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)聯苯-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
382	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)聯苯-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
383	 3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-甲脒
384	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺甲基)-4-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

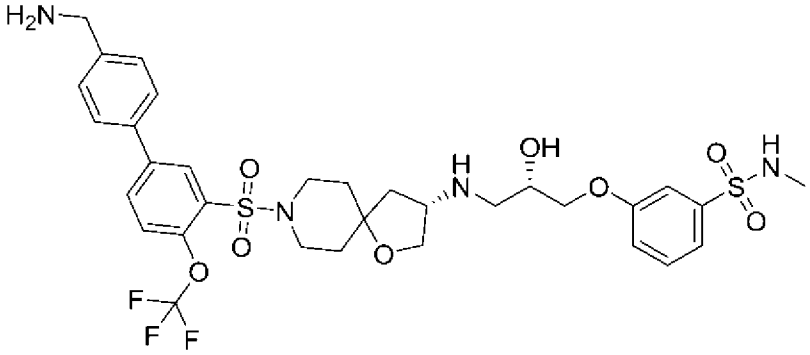
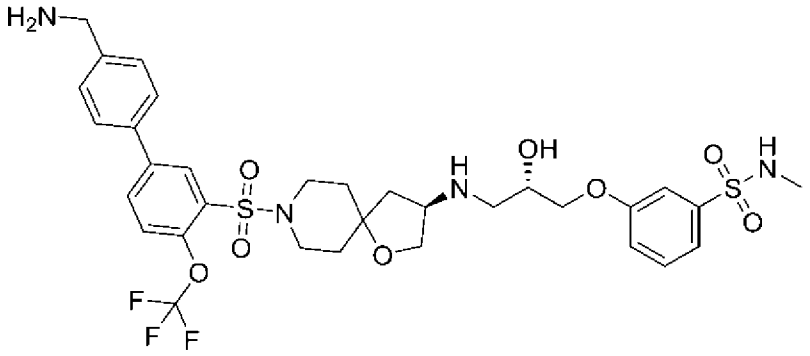
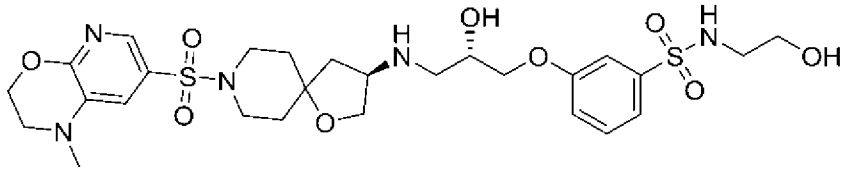
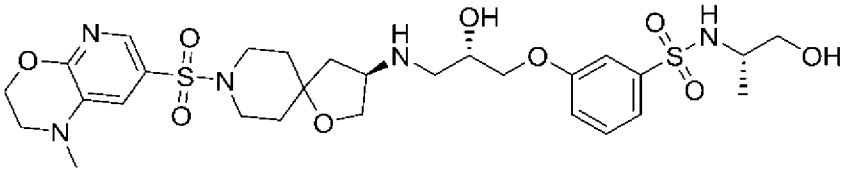
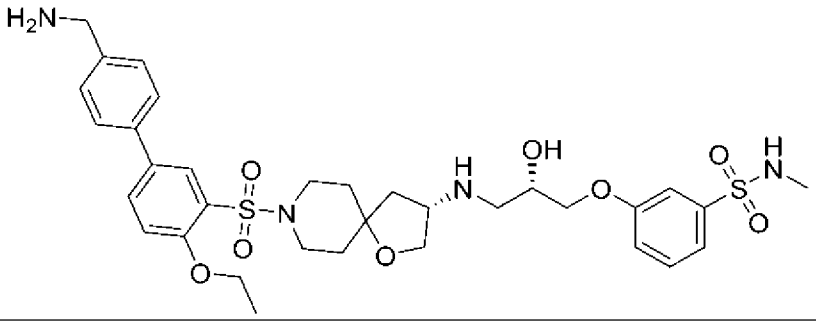
化合物編號	化學結構 化學名稱
385	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(胺甲基)-4-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
386	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲氧基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
387	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(6-(胺甲基)吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
388	 3-((2*S*)-3-(8-(6'-(胺甲基)-3,3'-bi 吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
389	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(胺甲基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
390	

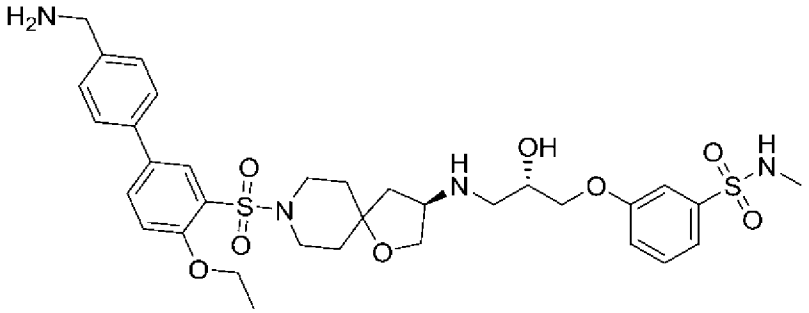
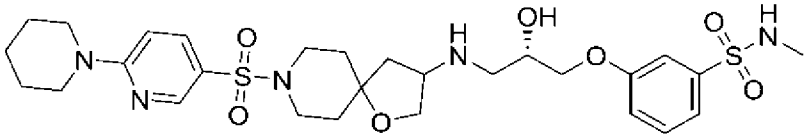
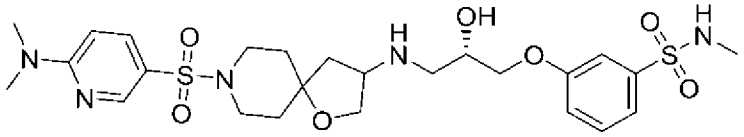
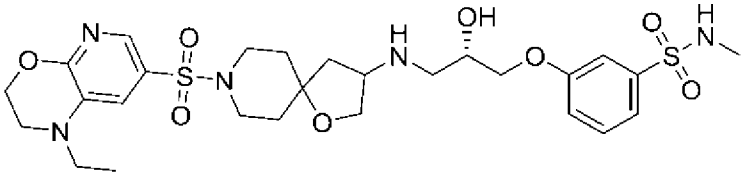
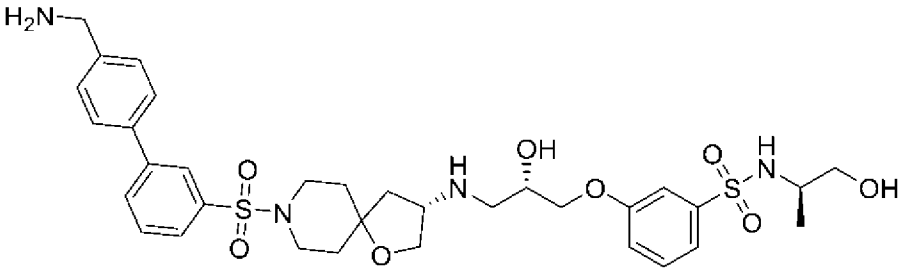
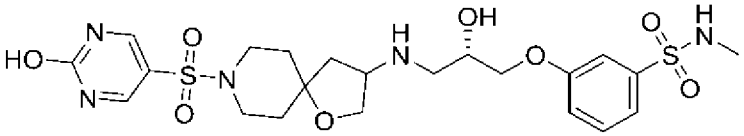
化合物編號	化學結構 化學名稱
	3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(羥基甲基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
391	 3-((2*S*)-3-(8-(4-(胺甲基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
392	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(羥基甲基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
393	 *N*-(2-氟乙基)-3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
394	 *N*-(2-氟乙基)-3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
395	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-羥基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
396	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-甲氧基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
397	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

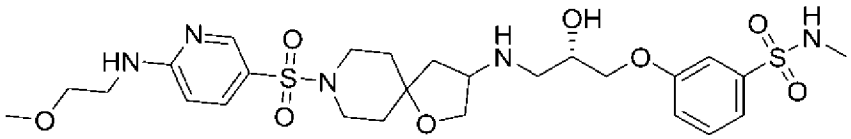
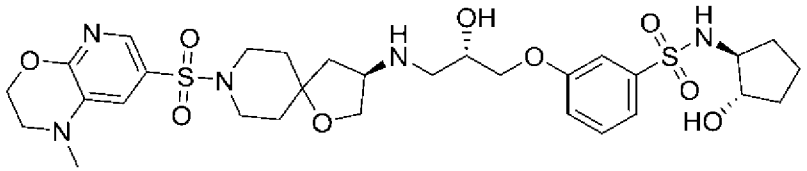
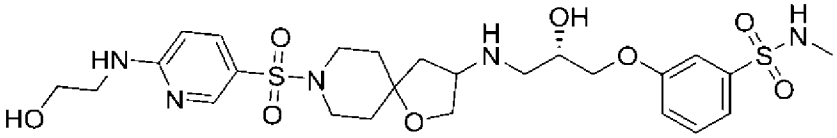
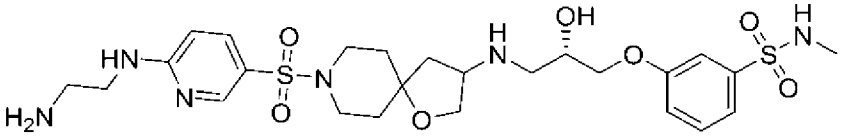
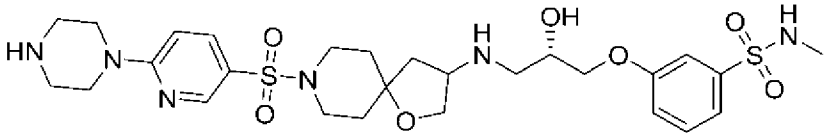
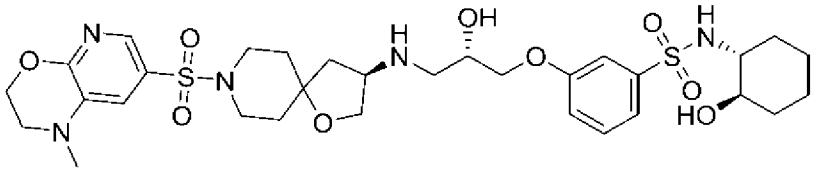
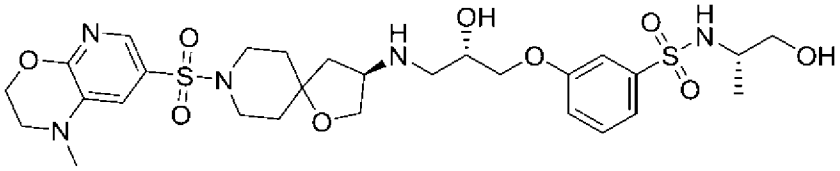
化合物編號	化學結構 化學名稱
398	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-甲氧基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
399	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
400	 3-((2*S*)-3-(8-(6-氯-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
401	 3-((2*S*)-3-(8-(6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
402	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(吡啶-2-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
403	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

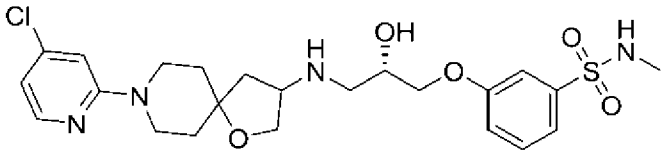
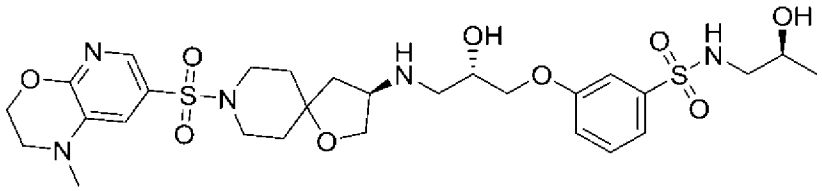
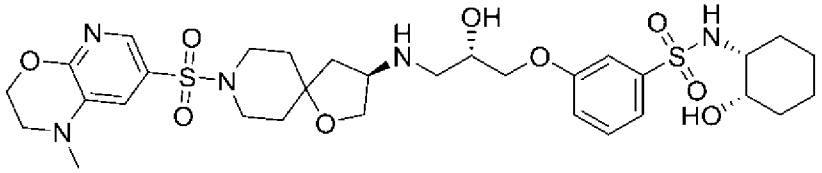
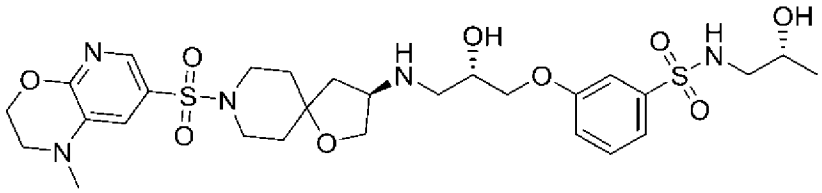
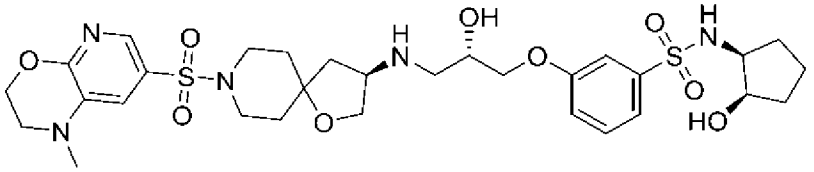
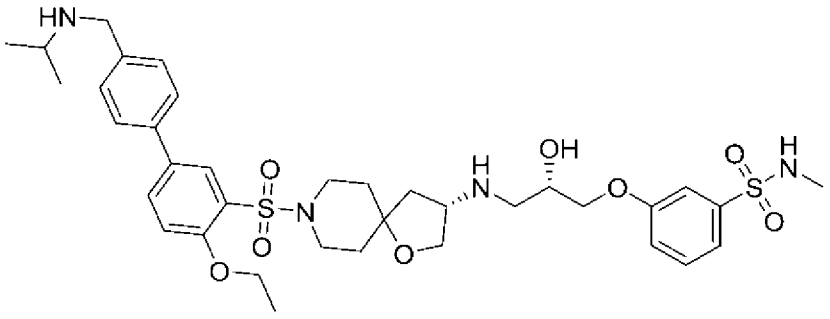
化合物編號	化學結構 化學名稱
404	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
405	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-((二甲胺基)甲基)聯苯-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
406	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-嗎啉基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
407	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(吡啶-3-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
408	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(吡啶-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
409	 3-((2*S*)-3-(8-(3-(2*H*-四唑-5-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

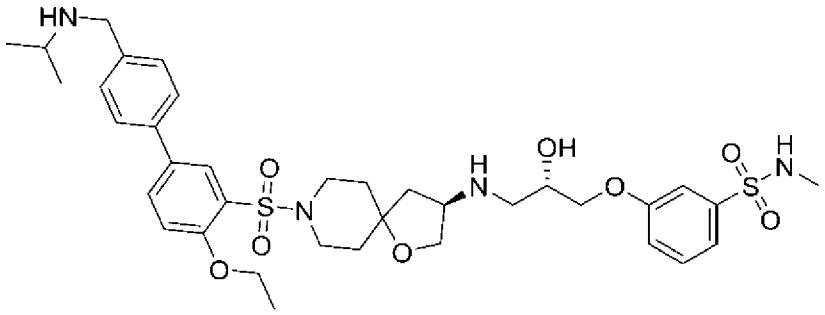
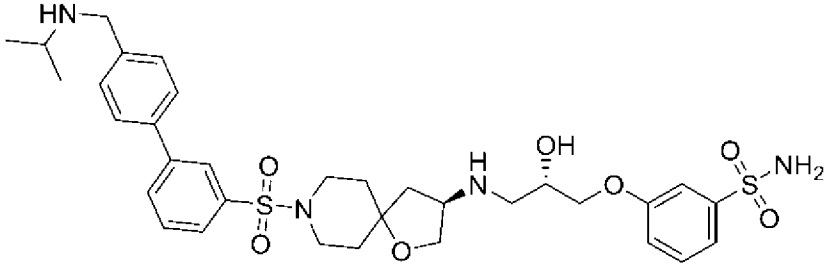
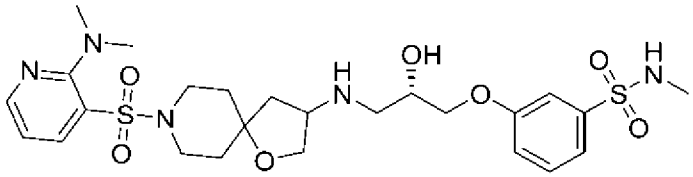
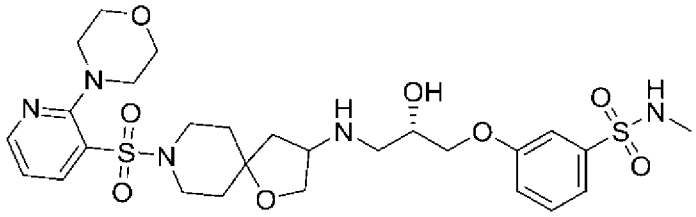
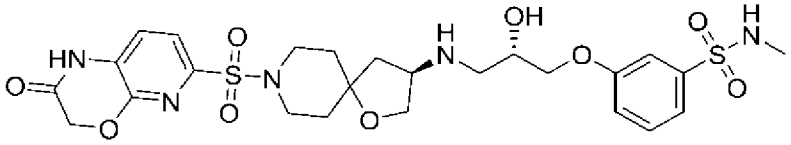
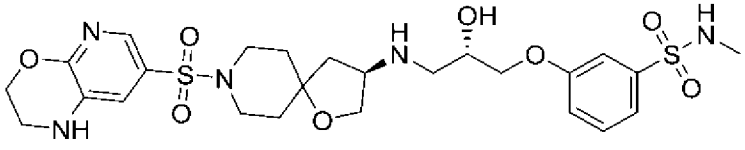
化合物編號	化學結構 化學名稱
410	 3-((2*S*)-3-(8-(4-(2*H*-四唑-5-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
411	 3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺甲基)-4-(三氟甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
412	 3-((2*S*)-3-(8-(5-溴-2-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
413	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
414	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

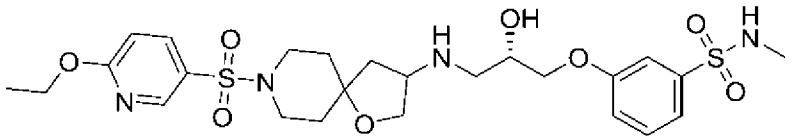
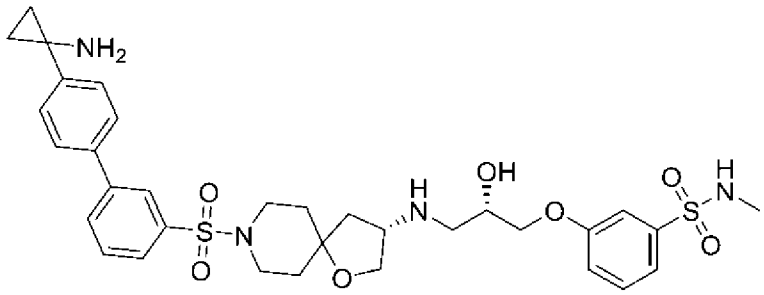
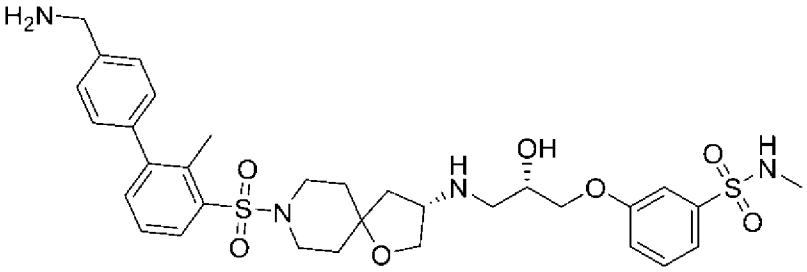
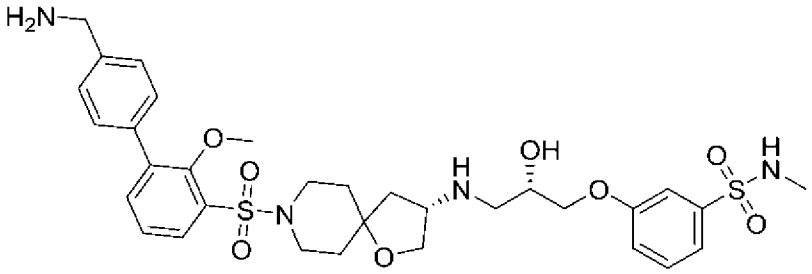
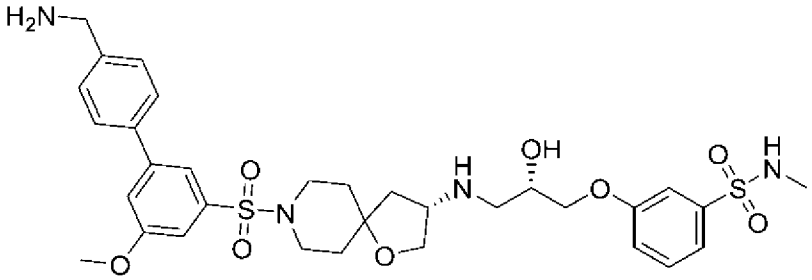
化合物編號	化學結構 化學名稱
415	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺甲基)-4-(三氟甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
416	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(胺甲基)-4-(三氟甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
417	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-羥乙基)苯磺醯胺
418	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((*R*)-1-羥基丙-2-基)苯磺醯胺
419	

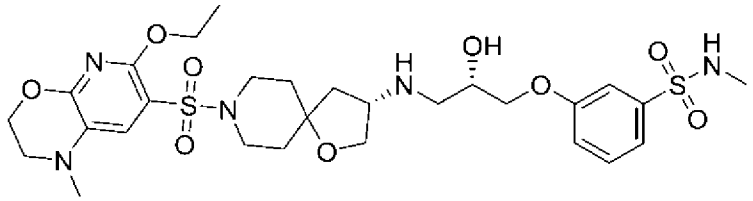
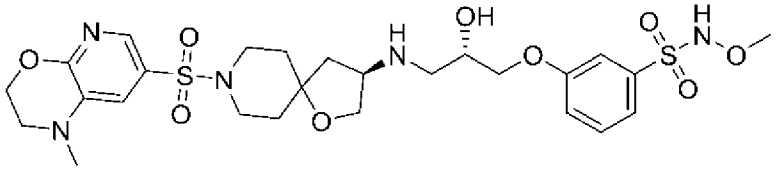
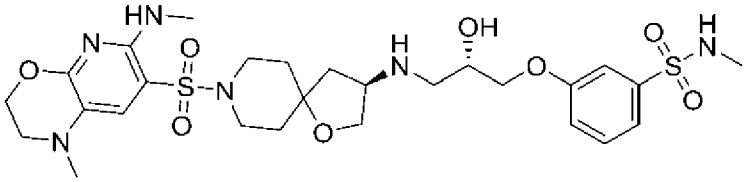
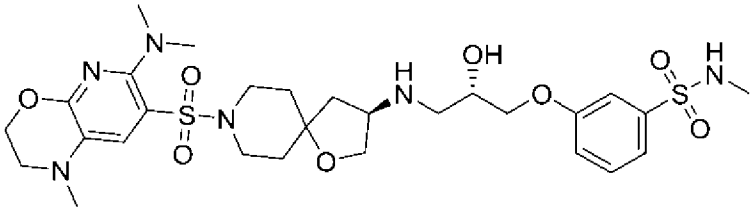
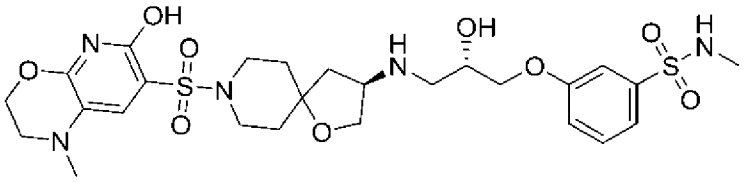
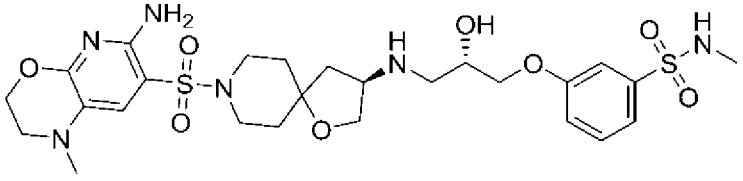
化合物編號	化學結構 化學名稱
	3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
420	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(胺甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
421	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
422	 3-((2*S*)-3-(8-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
423	 3-((2*S*)-3-(8-(1-乙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
424	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-((*R*)-1-羥基丙-2-基)苯磺醯胺
425	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-羥基嘧啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙

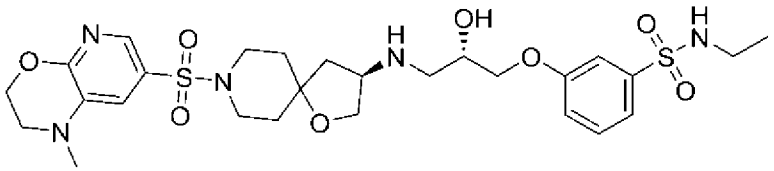
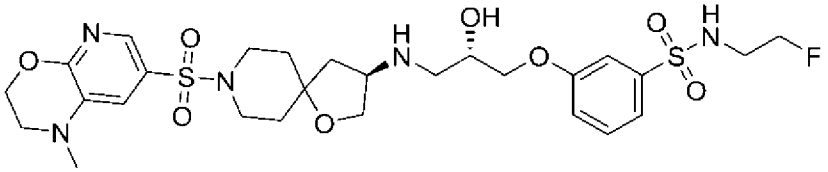
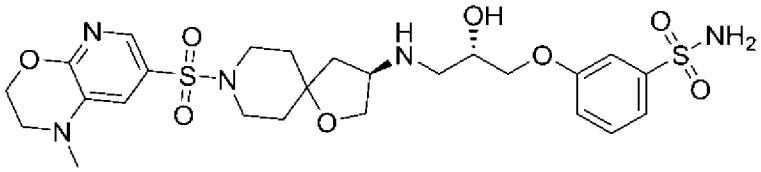
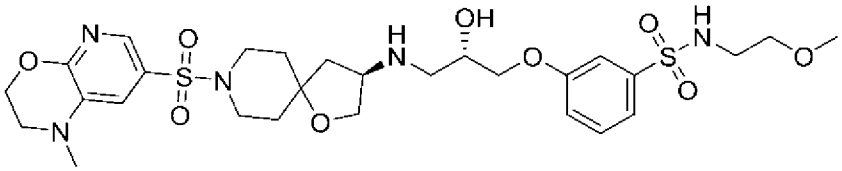
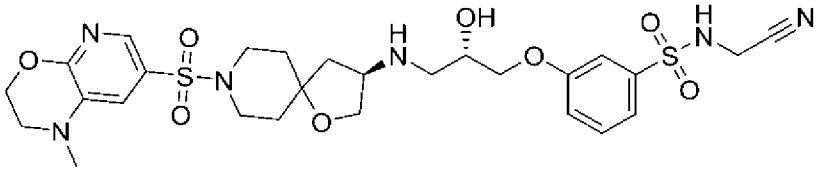
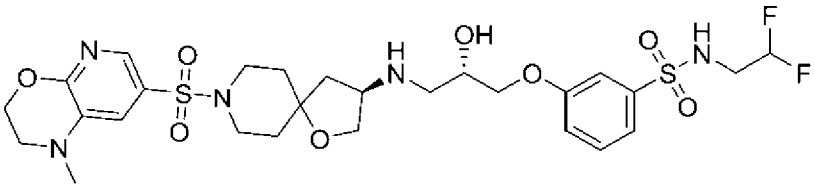
化合物編號	化學結構 化學名稱
	氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
426	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-(2-甲氧基乙胺基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
427	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺
428	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-(2-羥基乙胺基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
429	 3-((2*S*)-3-(8-(6-(2-胺基乙胺基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
430	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
431	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-羥基環己基)苯磺醯胺
432	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((*S*)-1-羥基丙-2-基)苯磺醯胺

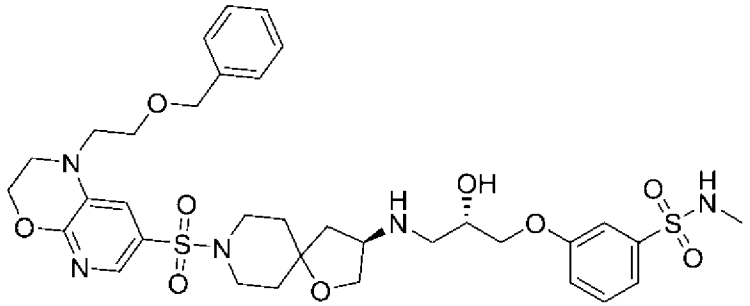
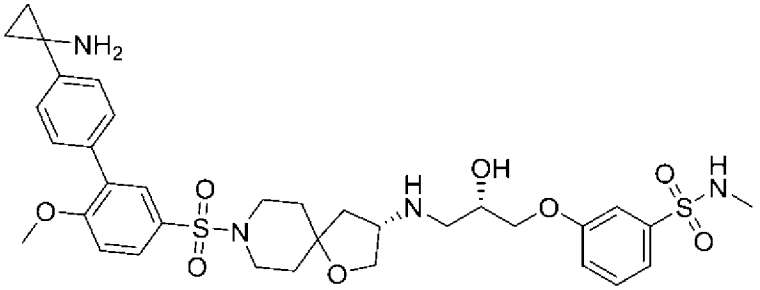
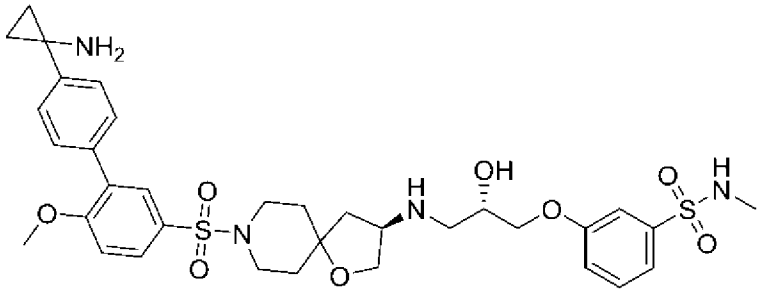
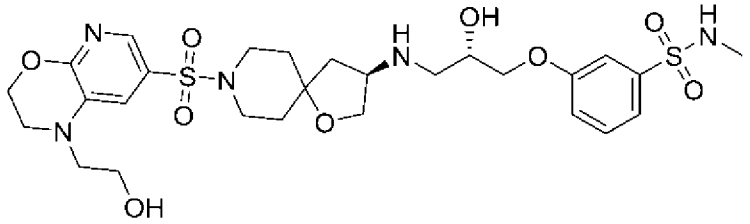
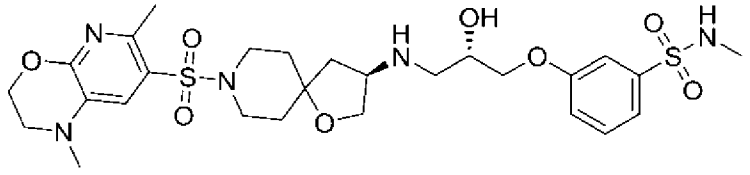
化合物編號	化學結構 化學名稱
433	 3-((2*S*)-3-(8-(4-氯吡啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
434	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)苯磺醯胺
435	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-羥基環己基)苯磺醯胺
436	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)苯磺醯胺
437	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺
438	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4-乙氧基-4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

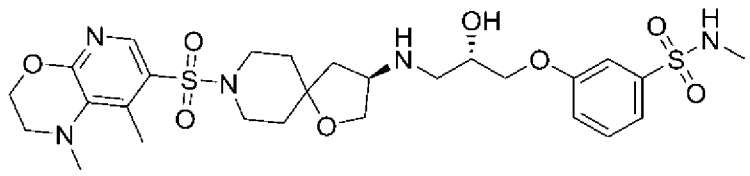
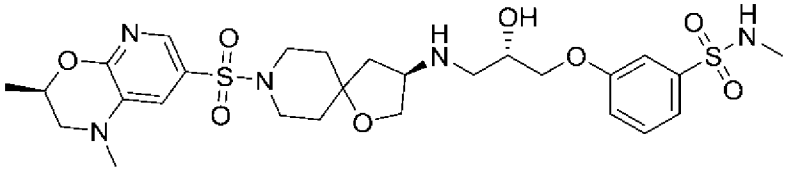
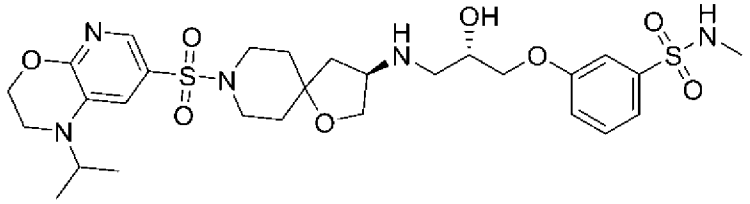
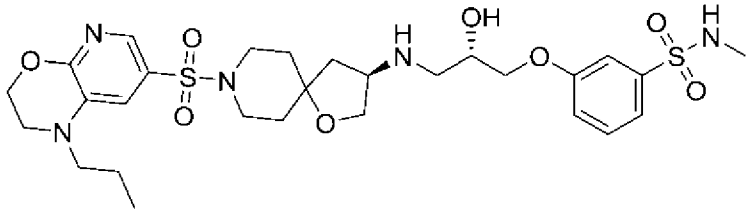
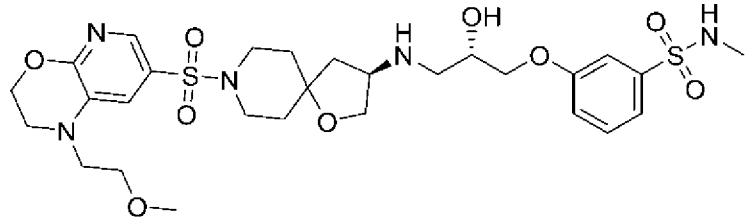
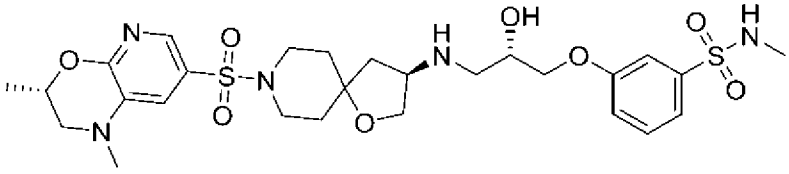
化合物編號	化學結構 化學名稱
439	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-乙氧基-4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
440	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
441	 3-((2*S*)-3-(8-(2-(二甲胺基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
442	 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-嗎啉基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
443	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
444	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺

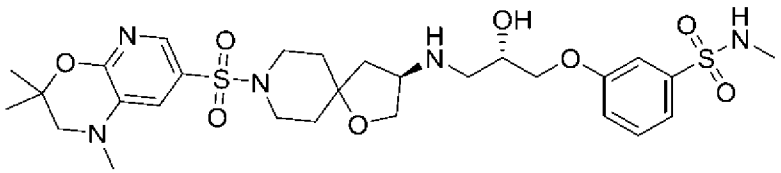
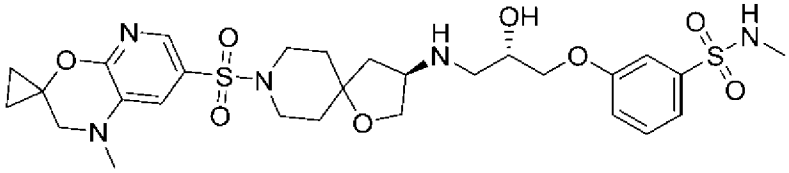
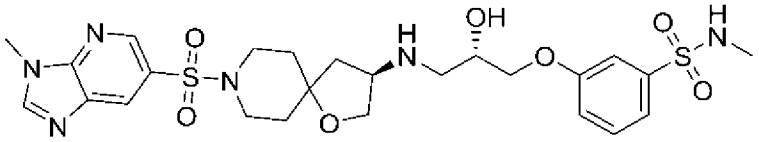
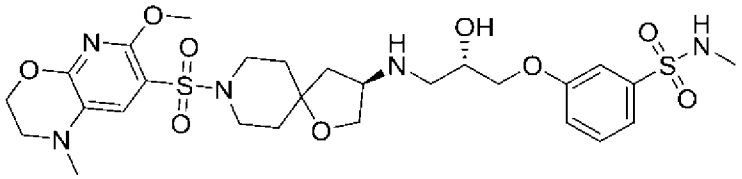
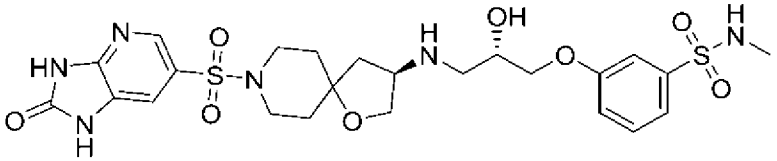
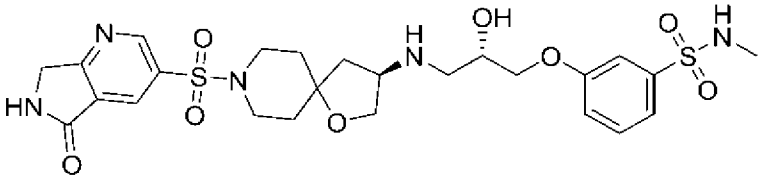
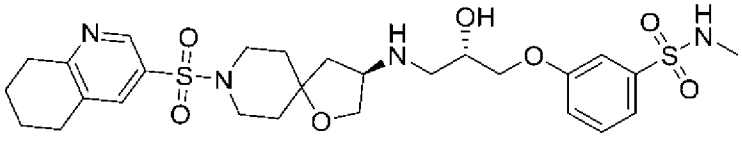
化合物編號	化學結構 化學名稱
	[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
445	 3-((2*S*)-3-(8-(6-乙氧基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
446	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(1-胺基環丙基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
447	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺甲基)-2-甲基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
448	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺甲基)-2-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
449	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺甲基)-5-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

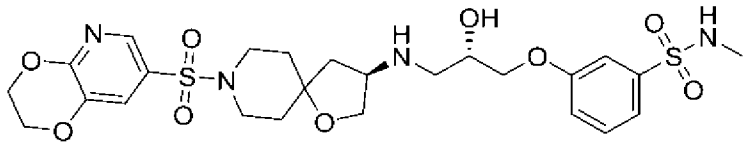
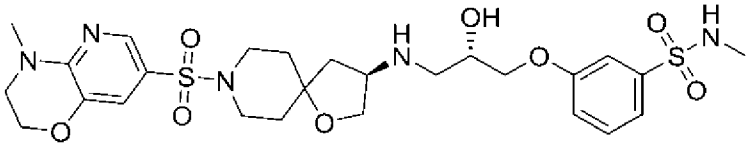
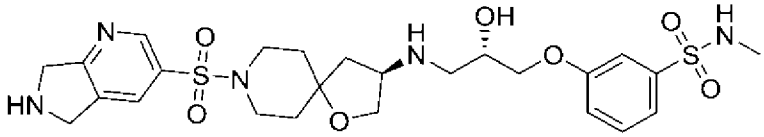
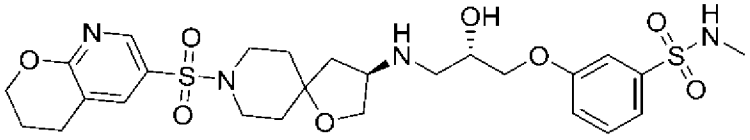
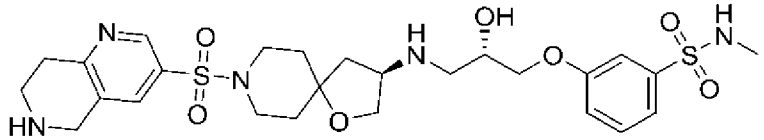
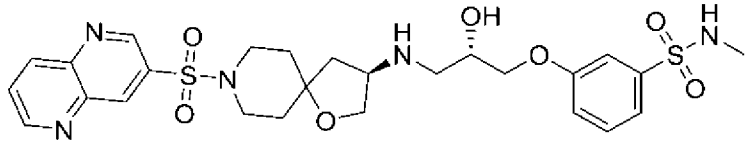
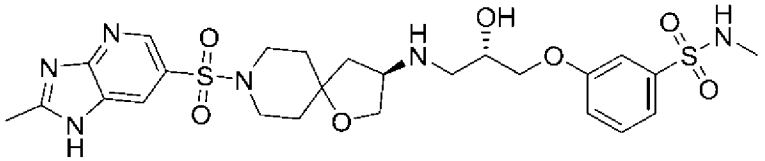
化合物編號	化學結構 化學名稱
450	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
451	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲氧基苯磺醯胺
452	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-6-(甲胺基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
453	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(6-(二甲胺基)-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
454	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(6-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
455	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(6-胺基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

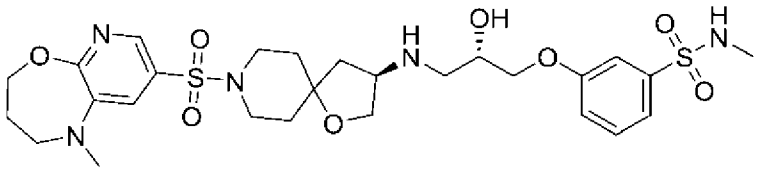
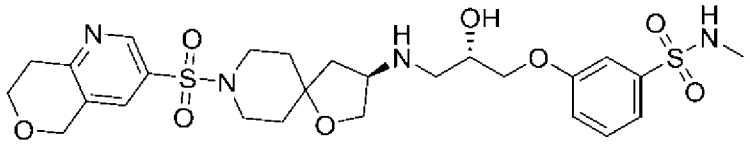
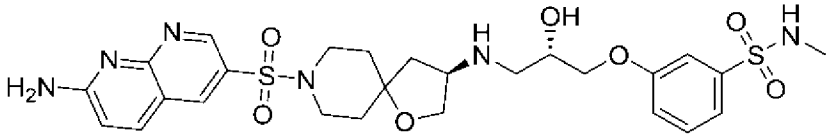
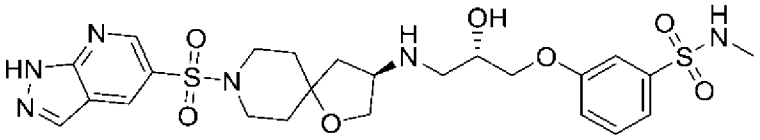
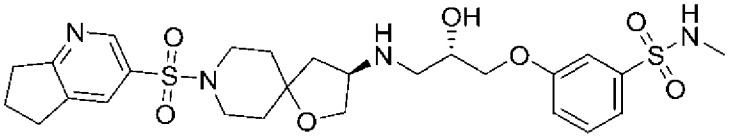
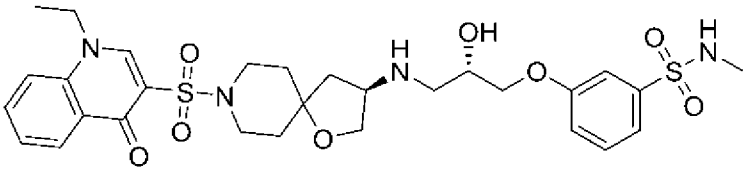
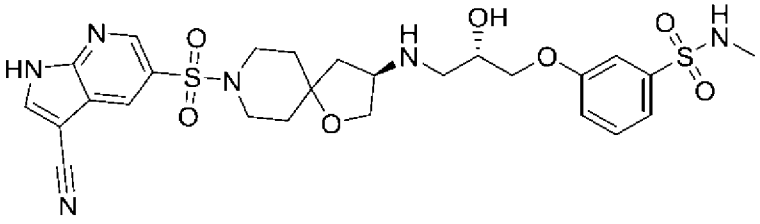
化合物編號	化學結構 化學名稱
456	 *N*-乙基-3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
457	 *N*-(2-氟乙基)-3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
458	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
459	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯磺醯胺
460	 *N*-(氰基甲基)-3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
461	 *N*-(2,2-二氟乙基)-3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺

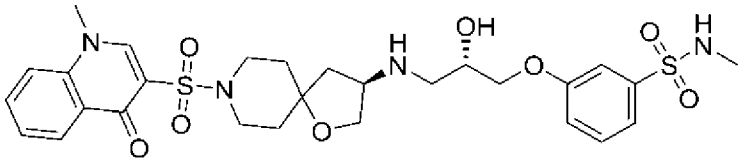
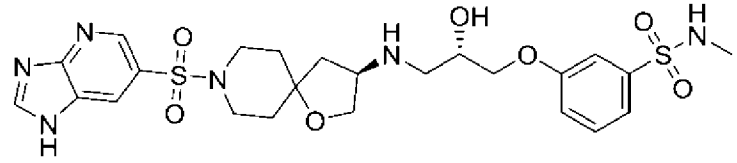
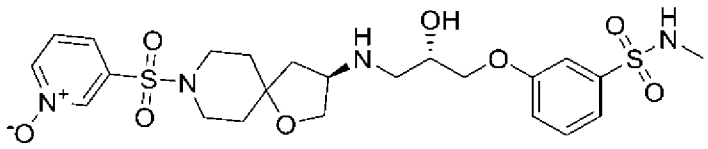
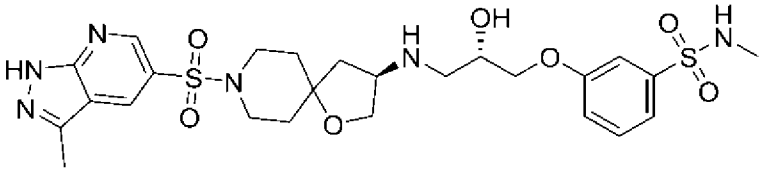
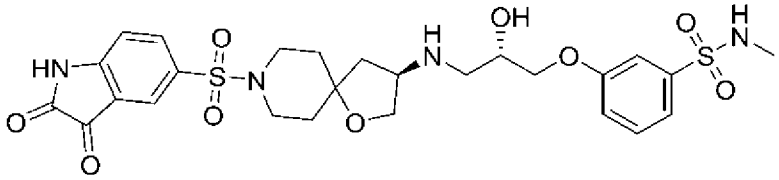
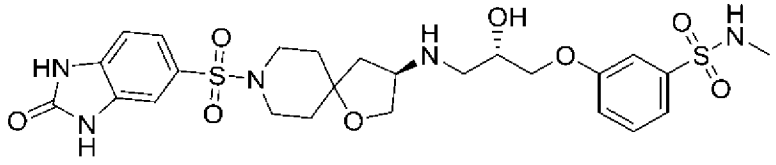
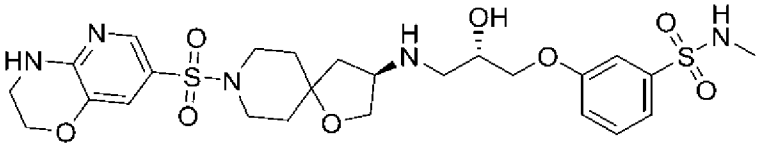
化合物編號	化學結構 化學名稱
462	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-(2-(苯甲基 oxy)乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
463	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(1-胺基環丙基)-6-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
464	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(1-胺基環丙基)-6-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
465	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-(2-羥乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
466	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1,6-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

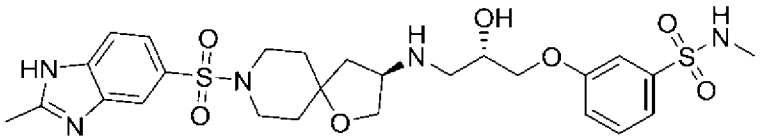
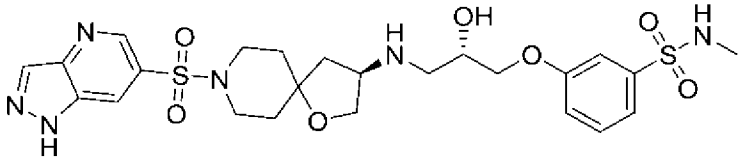
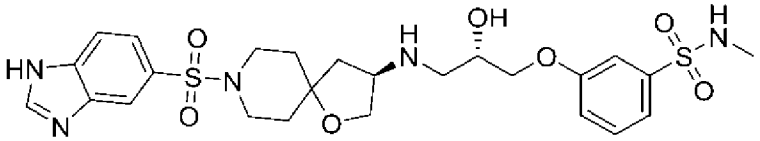
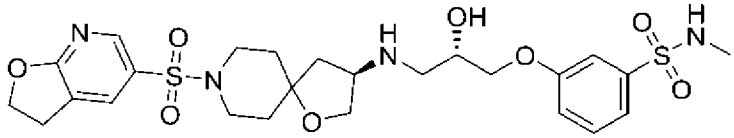
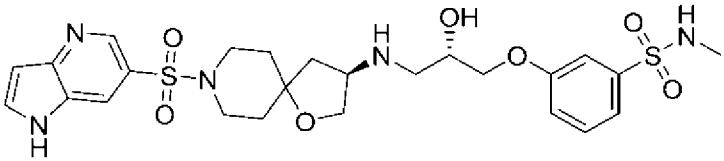
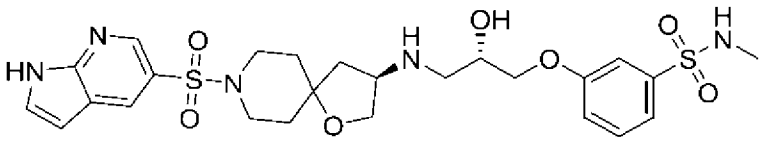
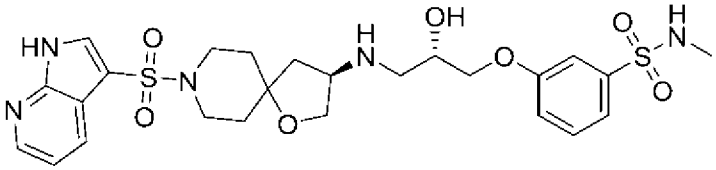
化合物編號	化學結構 化學名稱
467	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1,8-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
468	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-((*R*)-1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
469	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-異丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
470	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
471	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
472	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-((*S*)-1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

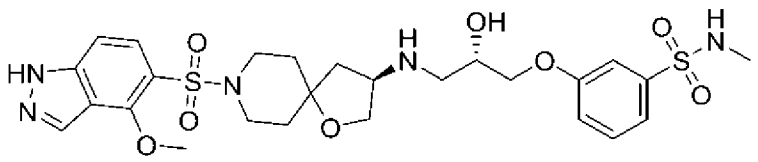
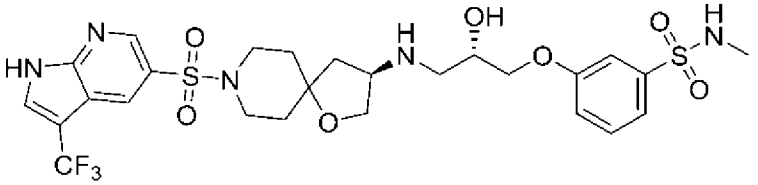
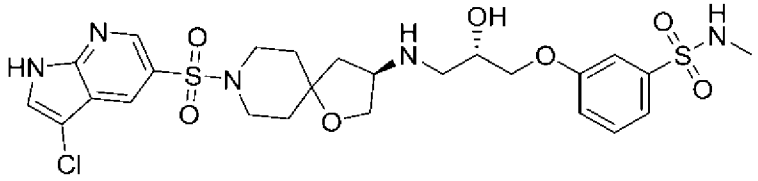
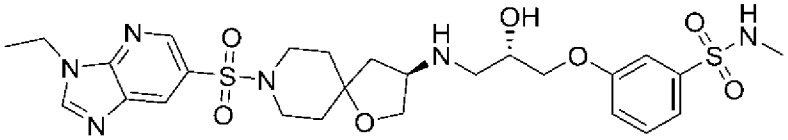
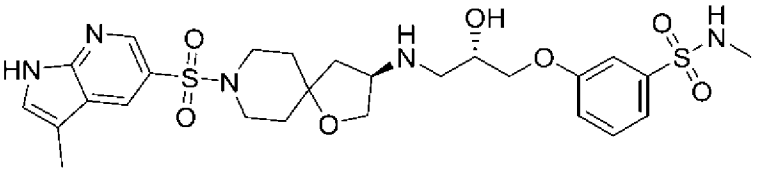
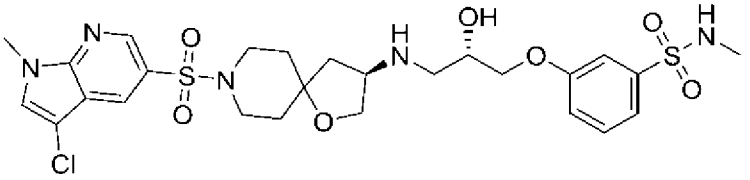
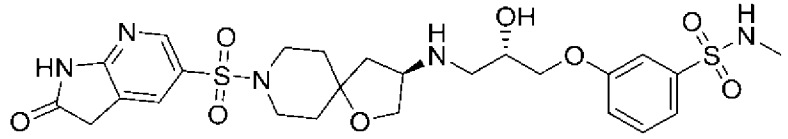
化合物編號	化學結構 化學名稱
473	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1,3,3-三甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
474	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基]-7'-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
475	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
476	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
477	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
478	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-側氧基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
479	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5,6,7,8-四氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基

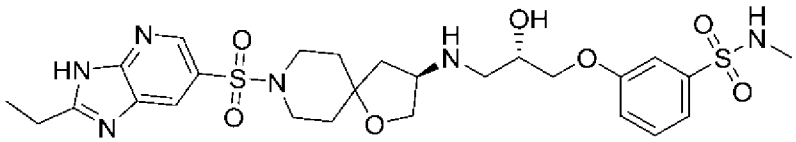
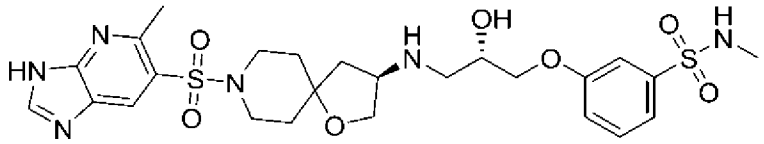
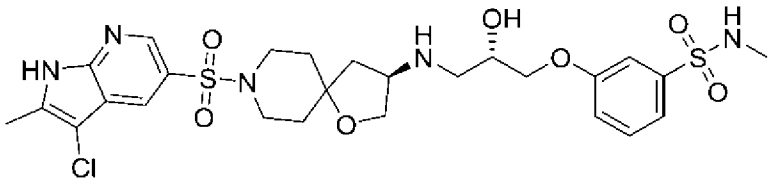
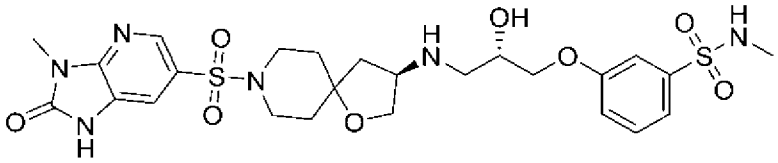
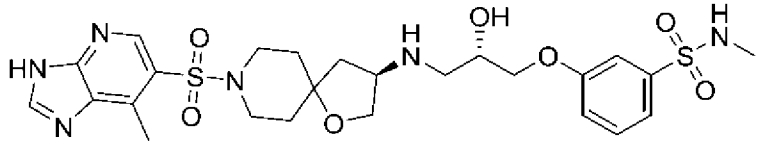
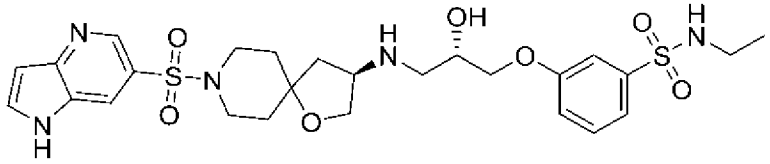
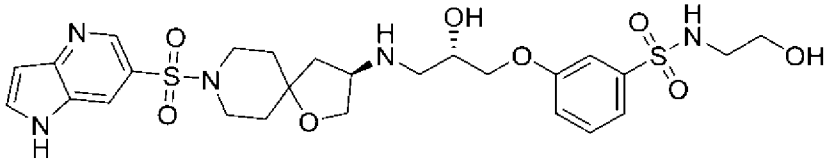
化合物編號	化學結構 化學名稱
	胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
480	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯[2,3-b]吡啶-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
481	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
482	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
483	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
484	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
485	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1,5-萘啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
486	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

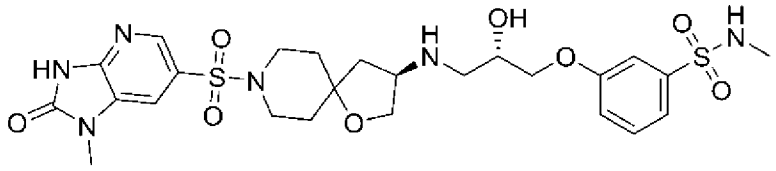
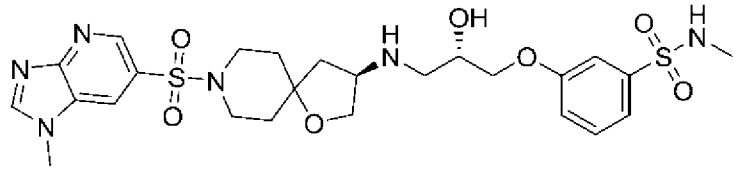
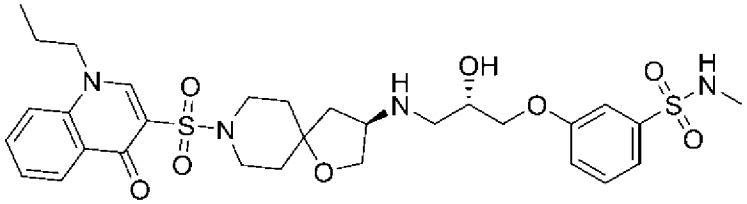
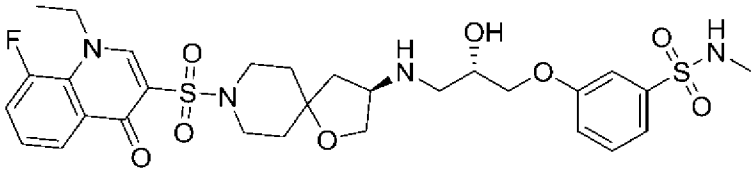
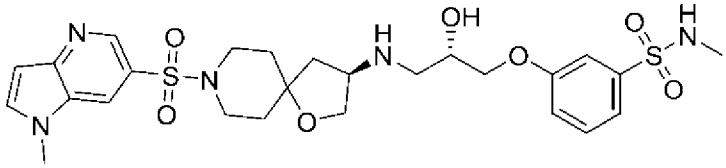
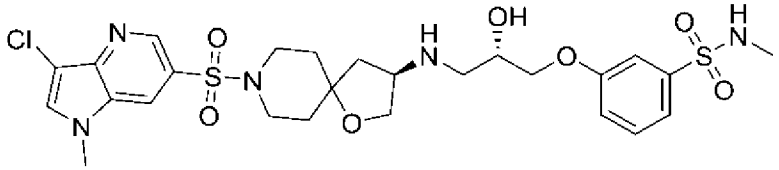
化合物編號	化學結構 化學名稱
487	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮雜-8-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
488	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
489	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(7-胺基-1,8-萘啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
490	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
491	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
492	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
493	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-氰基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

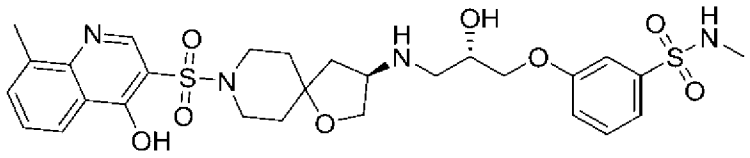
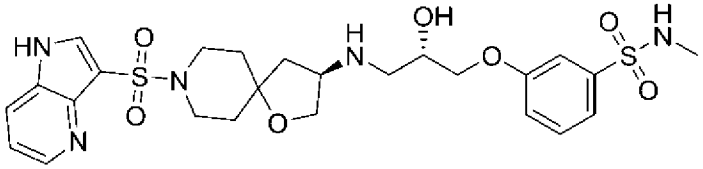
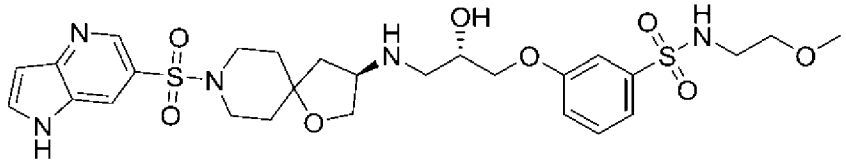
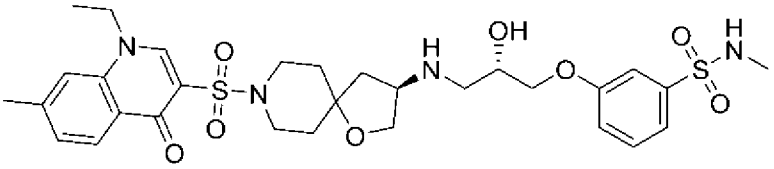
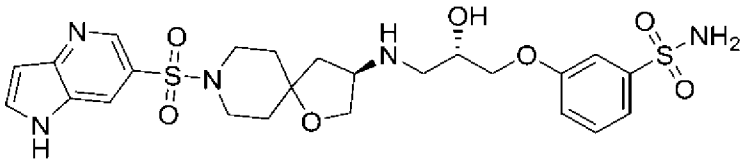
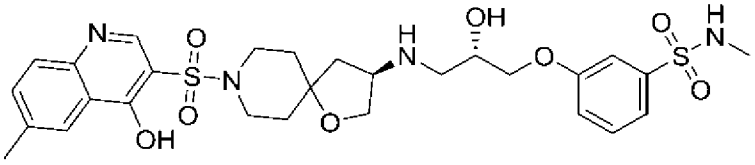
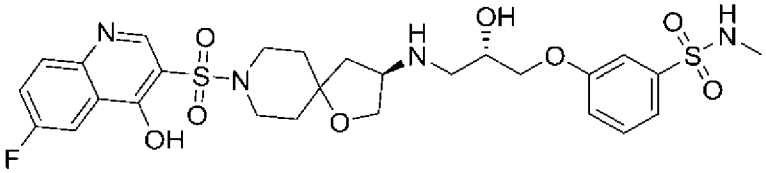
化合物編號	化學結構 化學名稱
494	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
495	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
496	 3-((*R*)-3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)吡啶 1-氧化物
497	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
498	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(2,3-二側氧基二氫吲哚-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
499	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
500	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺

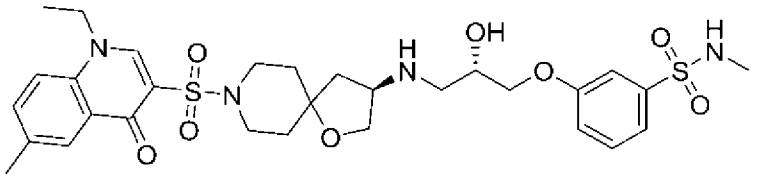
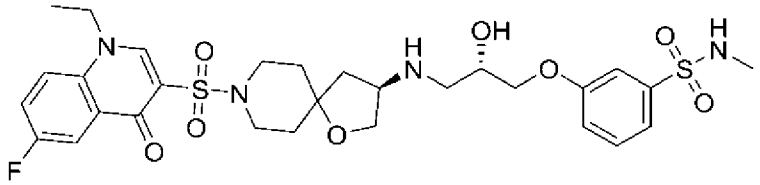
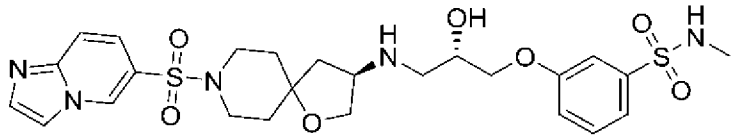
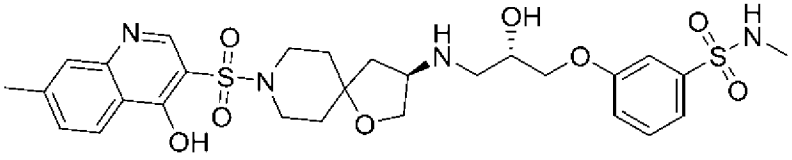
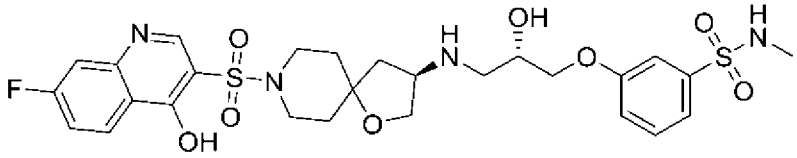
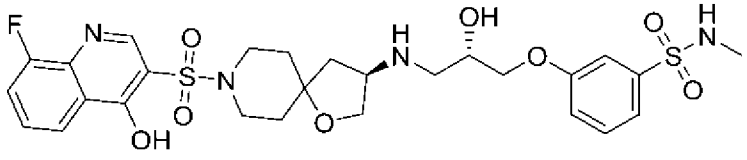
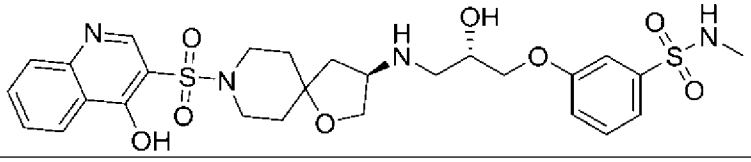
化合物編號	化學結構 化學名稱
	[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
501	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
502	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
503	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-苯并[d]咪唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
504	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
505	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
506	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
507	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

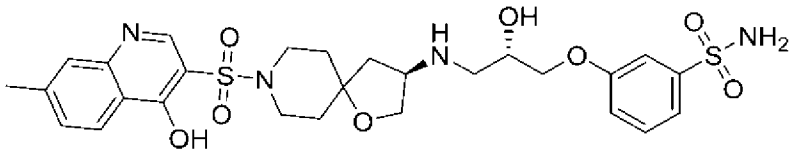
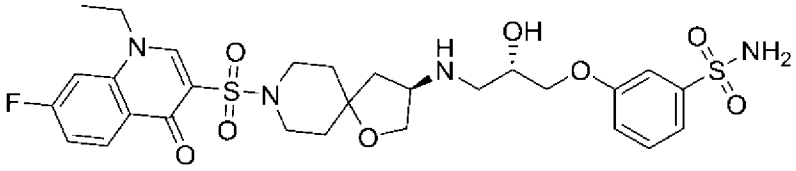
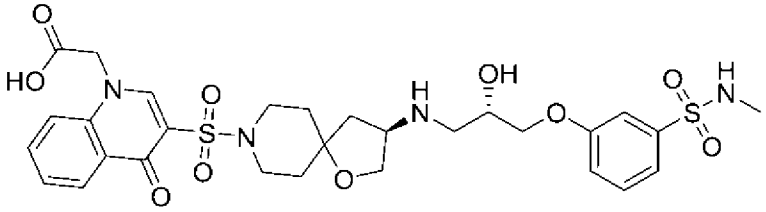
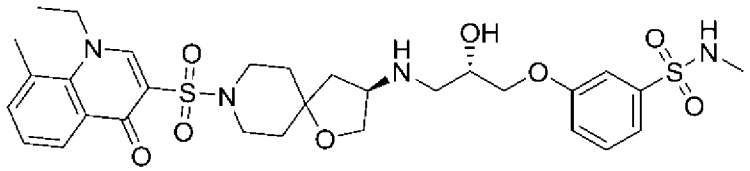
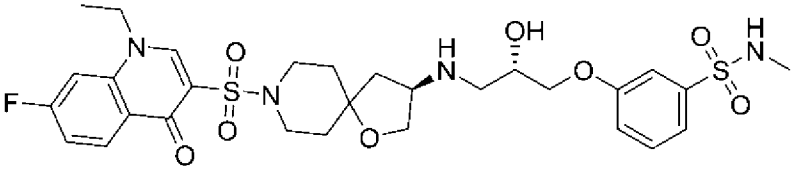
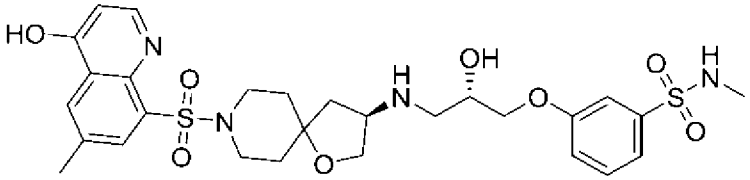
化合物編號	化學結構 化學名稱
508	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲氧基-1*H*-吲唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
509	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
510	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-氯-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
511	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-乙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
512	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
513	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
514	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧

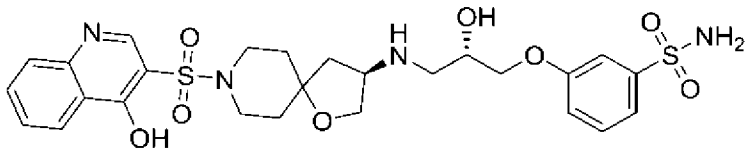
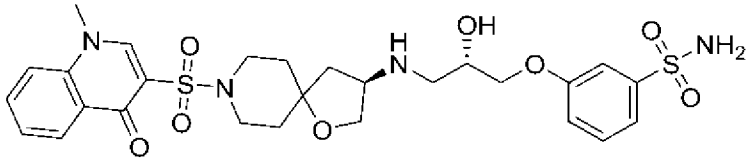
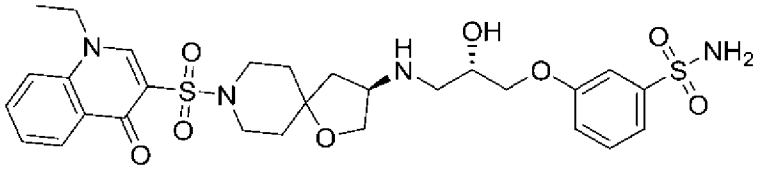
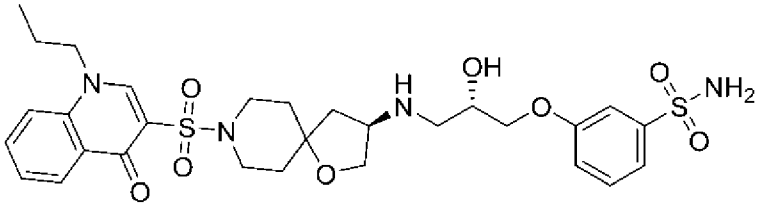
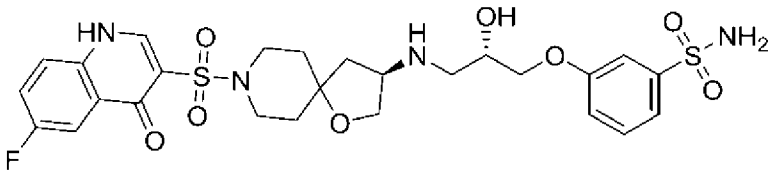
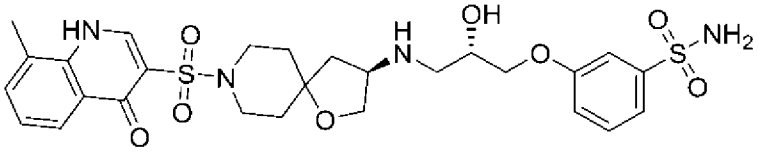
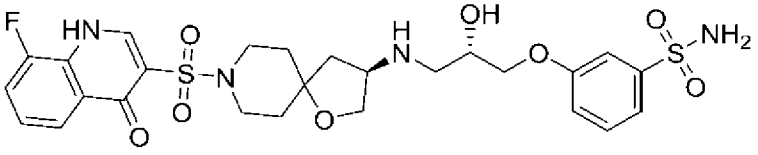
化合物編號	化學結構 化學名稱
	雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
515	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(2-乙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
516	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
517	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-氯-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
518	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
519	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(7-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
520	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺
521	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺

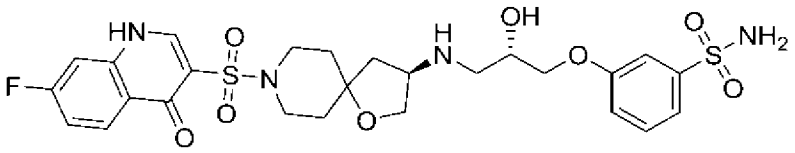
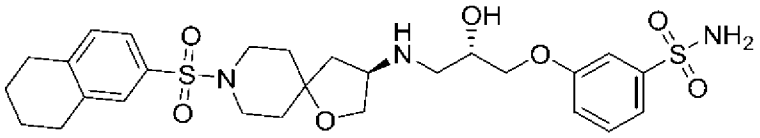
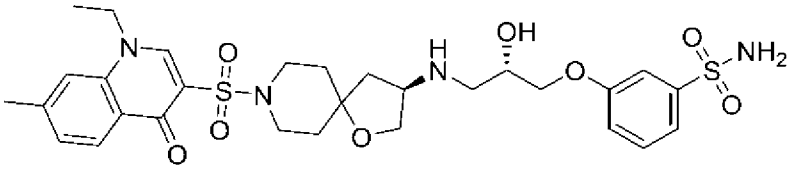
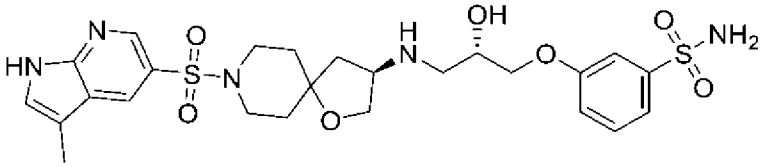
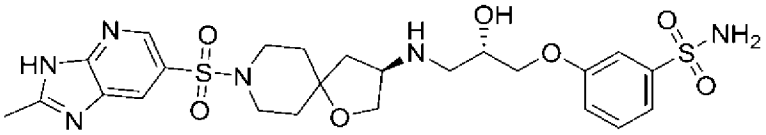
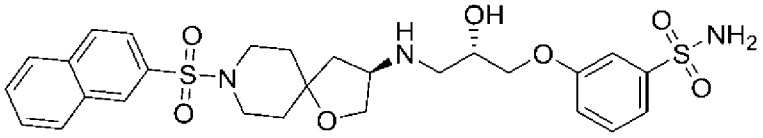
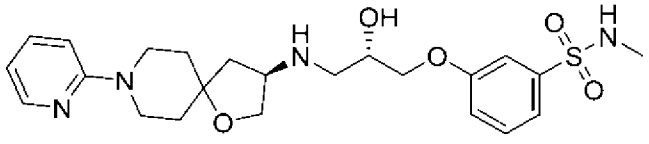
化合物編號	化學結構 化學名稱
	基)-2-羥基丙氧基)-*N*-(2-羥乙基)苯磺醯胺
522	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
523	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
524	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-側氧基-1-丙基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
525	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
526	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
527	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

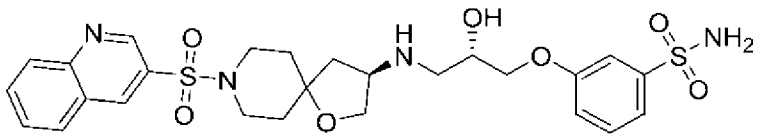
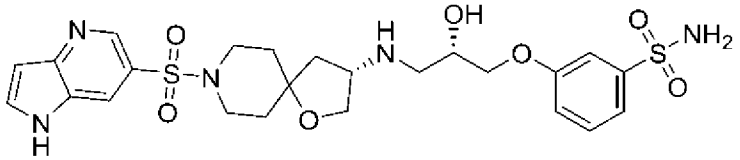
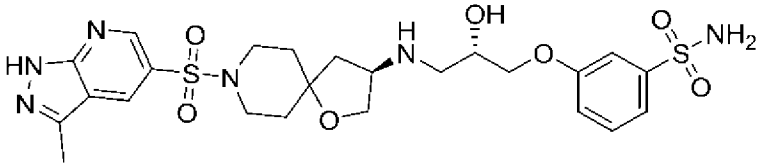
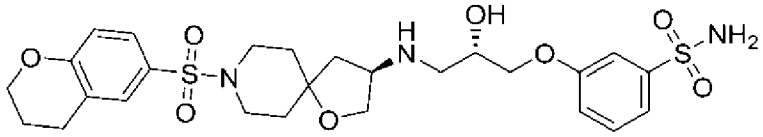
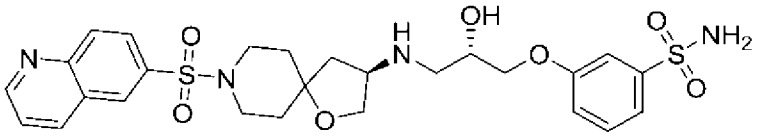
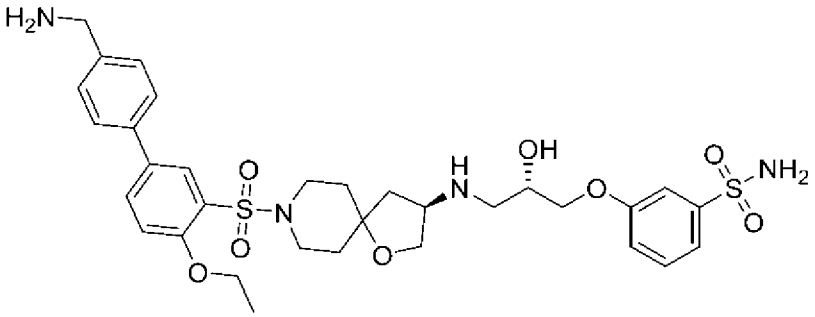
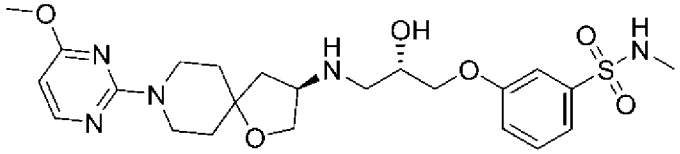
化合物編號	化學結構 化學名稱
528	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基-8-甲基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
529	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
530	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯磺醯胺
531	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-7-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
532	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
533	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基-6-甲基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
534	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(6-氟-4-羥基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-

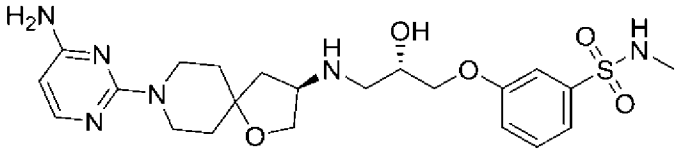
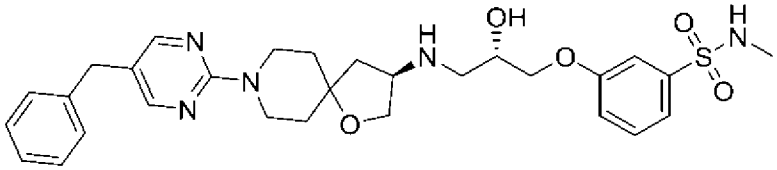
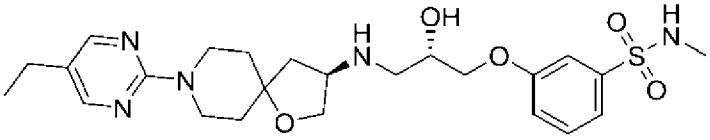
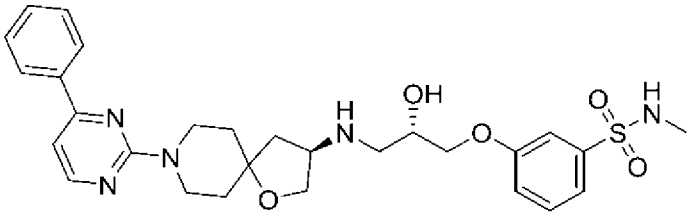
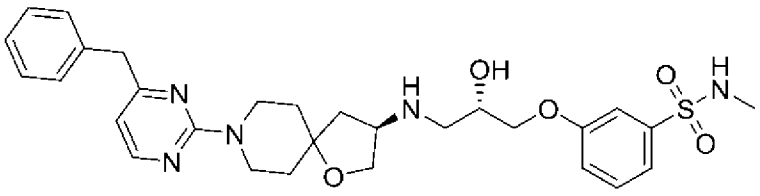
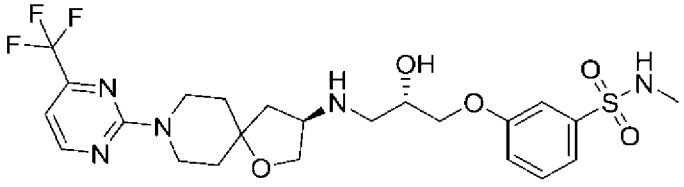
化合物編號	化學結構 化學名稱
	羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
535	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-6-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
536	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
537	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
538	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基-7-甲基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
539	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(7-氟-4-羥基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
540	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(8-氟-4-羥基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
541	

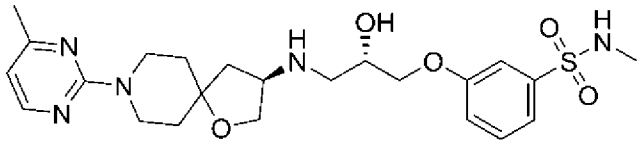
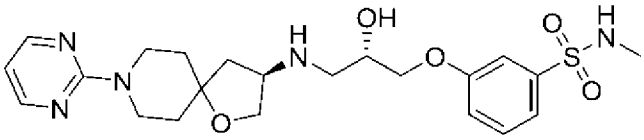
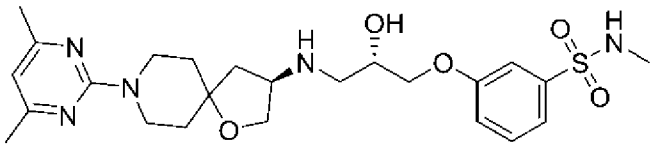
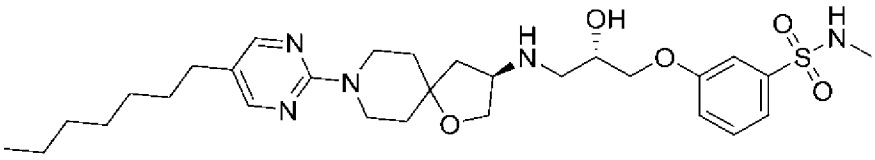
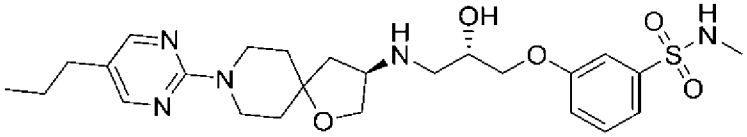
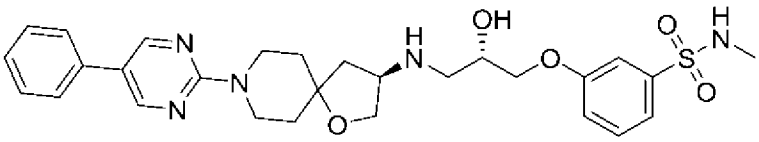
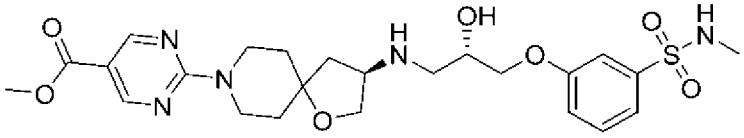
化合物編號	化學結構 化學名稱
	3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
542	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基-7-甲基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
543	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
544	 2-(3-((*R*)-3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)-4-側氧基喹啉-1(4*H*)-基)乙酸
545	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-8-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
546	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
547	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基-6-甲基喹啉-8-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

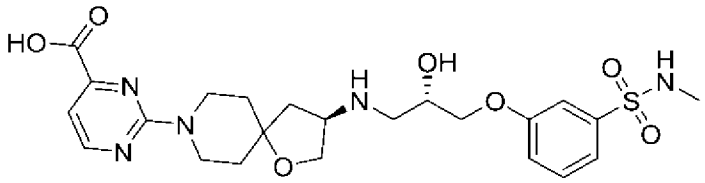
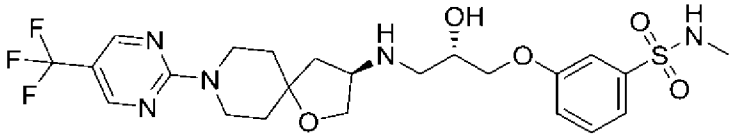
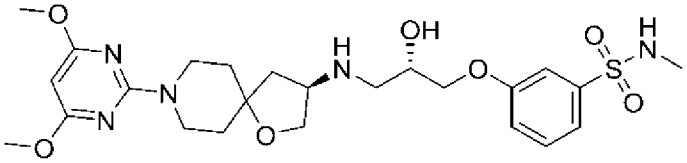
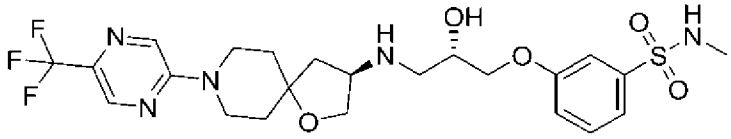
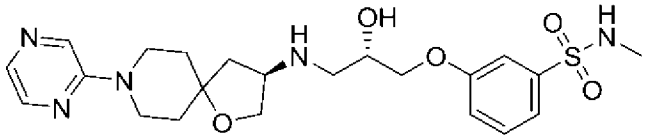
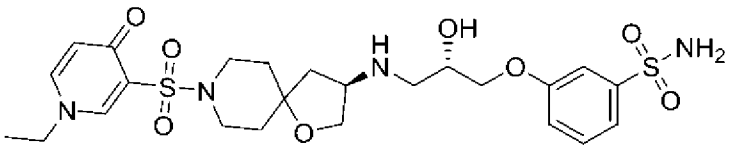
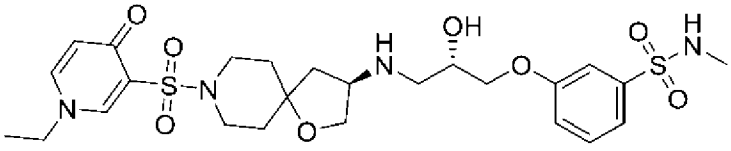
化合物編號	化學結構 化學名稱
548	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
549	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
550	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
551	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-側氧基-1-丙基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
552	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
553	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(8-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
554	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸

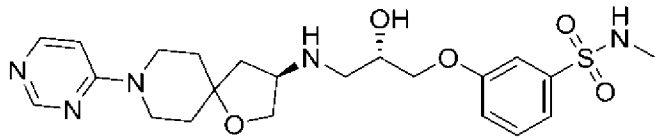
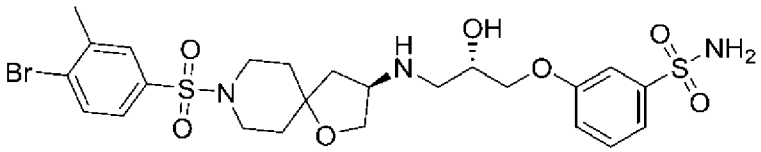
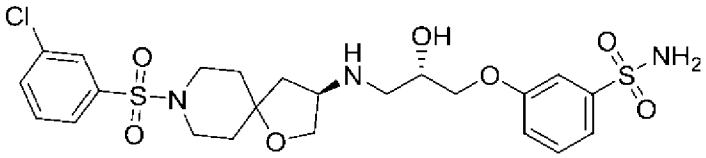
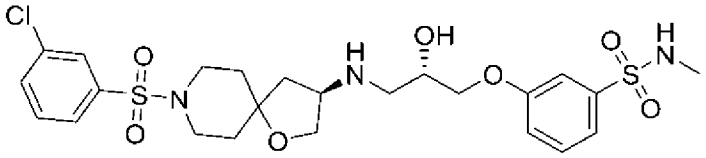
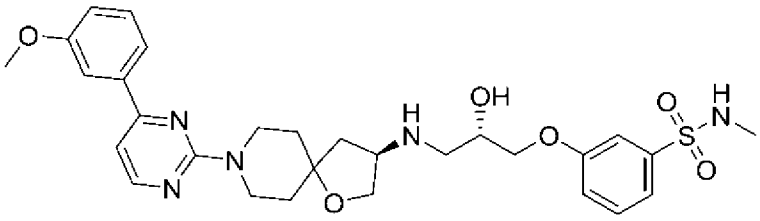
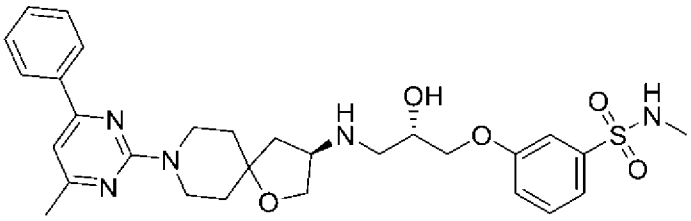
化合物編號	化學結構 化學名稱
	-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
555	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
556	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5,6,7,8-四氫萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
557	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-7-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
558	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
559	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
560	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
561	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(吡啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

化合物編號	化學結構 化學名稱
562	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
563	 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
564	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
565	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(色滿-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
566	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺
567	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(胺甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
568	

化合物編號	化學結構 化學名稱
	3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
569	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-胺基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
570	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(5-苯甲基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
571	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(5-乙基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
572	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-苯基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
573	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-苯甲基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
574	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

化合物編號	化學結構 化學名稱
575	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
576	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
577	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
578	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(5-庚基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
579	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-丙基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
580	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-苯基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
581	 甲基 2-((*R*)-3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-5-羧酸乙酯

化合物編號	化學結構 化學名稱
582	 2-((*R*)-3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-4-羧酸
583	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
584	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
585	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
586	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(吡嗪-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
587	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
588	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺

化合物編號	化學結構 化學名稱
589	 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(嘧啶-4-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺
590	 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-溴-3-甲基苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
591	 3-((S)-3-((R)-8-(3-氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺
592	 3-((S)-3-((R)-8-(3-氯苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-N-甲基苯磺醯胺
593	 3-((S)-2-羥基-3-((R)-8-(4-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-N-甲基苯磺醯胺
594	 3-((S)-2-羥基-3-((R)-8-(4-甲基-6-苯基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-N-甲基苯磺醯胺

【0197】另外，本發明之化學種類及個別化合物，例如**表 A** 中所見之彼等化合物，包含其非對映異構體及對映異構體，涵蓋其所有醫藥學上可接受之鹽、

溶劑合物、水合物及 *N*-氧化物。

【0198】 本發明之式（**Ia**）化合物可根據本領域中熟習此項技術者所使用之相關公開文獻程序來製備。用於此等反應之例示性試劑及程序呈現於下文工作實例中。可藉由此項技術中一般已知之程序進行保護及去保護（參見例如 Greene, T. W.及 Wuts, P. G. M., *《有機合成中之保護基（Protecting Groups in Organic Synthesis）》*, 第 3 版, 1999 [Wiley]）。

【0199】 應理解，本發明涵蓋本文所揭示之各化合物及通式的各異構體、各非對映異構體、各對映異構體及其混合物，恰如其藉由關於各對掌性碳之特定立體化學名稱各自單獨揭示。個別異構體及對映異構體可藉由選擇性合成來製備，諸如藉由對映異構體選擇性合成；或其可使用此項技術從業者所熟知的分離技術獲得，諸如藉由 HPLC（包含正相、逆相及對掌性）、再結晶（亦即，非對映異構混合物）及類似技術。

【0200】 病症及治療方法

【0201】 本文所揭示之化合物可用於治療或預防數種疾病、病症、病況及/或適應症（其在本文中統稱為「病症」）。熟習此項技術者應認識到，當在本文中揭示病症或治療或預防方法時，此類揭示內容涵蓋第二醫藥用途（例如，用於治療病症之化合物、化合物用於治療病症之用途、及化合物在製造用於治療病症之藥劑中的用途）。

【0202】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物可用於治療或預防病症。在一些實施例中，本文所揭示之化合物可用於治療或預防病症之亞型。在一些實施例中，本文所揭示之化合物可用於治療或預防病症之症狀。

【0203】 本文提供用於治療或預防 β-3 腎上腺素受體介導之病症的方法。在一些實施例中，本文所揭示之化合物可用於預防 β-3 腎上腺素受體介導之病

症。在一些實施例中，本文所揭示之化合物可用於治療或預防 β-3 腎上腺素受體介導之病症。

【0204】 本發明之一個態樣係關於用於治療或預防個體之 β-3 腎上腺素受體介導之病症的方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物。

【0205】 本發明之一個態樣係關於用於治療或預防個體心臟衰竭之方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物。

【0206】 本發明之一個態樣係關於用於治療低血壓患者或臨界性低血壓患者之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物。本發明之一個態樣係關於本發明化合物在製造用於治療或預防個體之 β-3 腎上腺素受體介導之病症的藥劑中的用途。

【0207】 本發明之一個態樣係關於本發明化合物在製造用於治療或預防個體心臟衰竭之藥劑中的用途。

【0208】 本發明之一個態樣係關於本發明化合物在製造用於治療低血壓患者或臨界性低血壓患者之藥劑中的用途。

【0209】 本發明之一個態樣係關於本發明化合物在製造用於治療血壓正常患者之藥劑中的用途。

【0210】 本發明之一個態樣係關於本發明化合物在製造用於治療高血壓患者之藥劑中的用途。

【0211】 本發明之一個態樣係關於本發明化合物在製造用於治療心肌梗塞後患者之藥劑中的用途。

【0212】 本發明之一個態樣係關於本發明化合物；本發明之醫藥產品；或

本發明之醫藥組合物；其供藉由療法治療人體或動物體之方法使用。

【0213】 本發明之一個態樣係關於本發明化合物；本發明之醫藥產品；或本發明之醫藥組合物；其供用於治療或預防個體之 β-3 腎上腺素受體介導之病症的方法使用。

【0214】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症係選自由以下組成之清單：心臟衰竭；心臟衰竭時之心臟效能降低；與心臟衰竭相關之死亡、再梗死及/或住院；急性心臟衰竭；急性失代償心臟衰竭；充血性心臟衰竭；重度充血性心臟衰竭；與心臟衰竭相關之器官損傷(例如，腎臟損傷或衰竭、心瓣膜問題、心律問題及/或肝臟損傷)；因左心室功能障礙所致的心臟衰竭；射血分數正常之心臟衰竭；心肌梗塞後之心血管病死亡；患有左心室衰竭或左心室功能障礙之患者的心血管病死亡；心肌梗塞後之病況；左心室衰竭；左心室功能障礙；使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 II 類心臟衰竭；使用紐約心臟協會（NYHA)分類系統之 III 類心臟衰竭；使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 IV 類心臟衰竭；藉由放射性核種心室顯像術 LVEF < 40%；及藉由超音波心動描記術或心室血管造影術 LVEF ≤35%。

【0215】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為心臟衰竭。

【0216】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為心臟衰竭時之心臟效能降低。

【0217】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為與心臟衰竭相關之死亡、再梗死及/或住院。

【0218】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為急性心臟衰竭。

【0219】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為急性失代償心臟衰竭。

【0220】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為充血性心臟衰竭。

【0221】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為重度充血性心臟衰竭。

【0222】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為與心臟衰竭相關之器官損傷（例如，腎臟損傷或衰竭、心瓣膜問題、心律問題及/或肝臟損傷）。

【0223】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為因左心室功能障礙所致之心臟衰竭。

【0224】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為射血分數正常之心臟衰竭。

【0225】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為心肌梗塞後之心血管病死亡。

【0226】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為患有左心室衰竭或左心室功能障礙之患者的心血管病死亡。

【0227】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症在心肌梗塞後。

【0228】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為左心室衰竭。

【0229】在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為左心室功能障礙。

【0230】醫生可根據患者症狀之嚴重程度對患者之心臟衰竭進行分類。下表描述最常用的分類系統紐約心臟協會（NYHA）功能性分類。

【0231】其基於患者在身體活動期間受限的程度而將患者置於四個類別之一。

類別	患者症狀
I	身體活動無限制。日常身體活動不會造成過度疲勞、心悸、呼吸困難（呼吸短促）。

II	身體活動略微受限。休息時舒適。日常身體活動會造成疲勞、心悸、呼吸困難（呼吸短促）。
III	身體活動顯著受限。休息時舒適。較少日常活動導致疲勞、心悸或呼吸困難。
IV	不能在無不適之情況下進行任何身體活動。在靜止時有心臟衰竭之症狀。若進行任何身體活動，不適增加。

【0232】 因此，在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 II 類心臟衰竭。

【0233】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 III 類心臟衰竭。

【0234】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 IV 類心臟衰竭。

【0235】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為藉由放射性核種心室顯像術 LVEF < 40%。

【0236】 在一些實施例中，β-3 腎上腺素受體介導之病症為藉由超音波心動描記術或心室血管造影術 LVEF ≤ 35%。

【0237】 多晶型物及假多晶型物

【0238】 多晶型現象為物質以在晶格中具有不同分子排列及/或構形之兩個或多於兩個結晶相形式存在的能力。多晶型物在液態或氣態顯示相同特性，但其在固態表現不同。

【0239】 除單組分多晶型物以外，藥物亦可以鹽及其他多組分結晶相之形式存在。舉例而言，溶劑合物及水合物可含有 API 主體及分別作為客體之溶劑或水分子。類似地，當客體化合物在室溫下為固體時，所得形式通常稱作共晶體。鹽、溶劑合物、水合物及共晶體亦可顯示多晶現象。共用相同 API 主體但就其客體而言不同之結晶相可稱為彼此之假多晶型物。

【0240】 溶劑合物在確定的晶格中含有結晶之溶劑分子。結晶作用之溶劑

為水之溶劑合物稱為水合物。由於水為大氣之成分，可相當容易地形成藥物之水合物。

【0241】 舉例而言，Stahly 公開由「廣泛多種結構類型」組成之 245 種化合物的多晶型物篩選，揭露其中約 90%展現多種固體形式。總體而言，大致一半的化合物為多晶型的，通常具有一至三種形式。約三分之一的化合物形成水合物，且約三分之一形成溶劑合物。來自 64 種化合物之共晶體篩選之資料顯示 60%形成除水合物或溶劑合物以外的共晶體。（G. P. Stahly, *《晶體生長與設計（Crystal Growth & Design）》* (2007), 7(6), 1007-1026）。

【0242】 **同位素**

【0243】 本發明包含存在於本文提供之化合物中之原子之所有同位素。同位素包含原子數相同但質量數不同之彼等原子。應理解，本發明之某些特徵包含本文提供之化合物中之一個或多個原子的每種組合，其經具有相同原子序數但品質數不同之原子取代。一個此類實例為以並非自然界中最豐富之同位素，諸如 ^{2}H 或 ^{3}H（置換 ^{1}H）或 ^{11}C、^{13}C 或 ^{14}C（置換 ^{12}C）之不同原子置換發現於本文提供之化合物中之一者中的自然界中最豐富之同位素，諸如 ^{1}H 或 ^{12}C 之原子。已發生此類置換之化合物通常稱為經同位素標記。可使用一般熟習此項技術者已知的多種不同合成方法中之任一者實現本發明化合物之同位素標記且相信一般熟習此項技術者易於理解進行此類同位素標記所需之合成方法及可用試劑。一般舉例而言，且非限制性地，氫之同位素包含 ^{2}H（氘）及 ^{3}H（氚）。碳之同位素包含 ^{11}C、^{13}C 及 ^{14}C。氮之同位素包含 ^{13}N 及 ^{15}N。氧之同位素包含 ^{15}O、^{17}O 及 ^{18}O。氟之同位素包含 ^{18}F。硫之同位素包含 ^{35}S。氯之同位素包含 ^{36}Cl。溴之同位素包含 ^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br 及 ^{82}Br。碘之同位素包含 ^{123}I、^{124}I、^{125}I 及 ^{131}I。亦提供包括本發明化合物中之一或多者的組合物（諸如在合成、預調配及其類

似者期間製備之彼等組合物）及醫藥組合物（諸如經製備以意欲用於哺乳動物中以治療本文所述之病症中的一或多者之彼等醫藥組合物），其中組合物中之同位素之天然存在的分佈經擾亂。本文亦提供包括如本文所述之本發明化合物的組合物及醫藥組合物，其中鹽在一個或多個位置處富集除自然界中最豐富之同位素以外的同位可易於使用方法量測此類同位素擾動或富集，諸如質譜法，且對於為放射性同位素之同位素，可使用其他方法，諸如與 HPLC 或 GC 結合使用的放射性偵測器。

【0244】藥物開發之一個難題為改良吸收、分佈、代謝、排泄及毒性（ADMET）特性，同時維持所需藥理學概況。改良 ADMET 特性之結構變化通常改變主導化合物之藥理學。儘管氘取代對 ADMET 特性之影響為不可預測的，但在選擇情況下，氘可在對化合物之藥理學之擾動最小的情況下改良其 ADMET 特性。氘已實現治療實體中之改良的兩個實例為：CTP-347 及 CTP-354。CTP-347 為帕羅西汀（paroxetine）之氘化形式，其減少帕羅西汀在臨床上所觀測到的基於機理之 CYP2D6 不活化的不利條件。CTP-354 為由於藥物動力學（PK）特性不佳而未開發之有前景的臨床前 γ -胺基丁酸 A 受體（GABAA）調節劑（L-838417）的氘化形式。在兩種情況下，氘取代在不顯著改變相對於全氫化合物之生化效能及選擇性的情況下產生改良之 ADMET 特徵，以提供改良安全性、功效及/或耐受性之可能性。提供具有相對於對應全氫化合物之改良之 ADMET 特徵及實質上類似之生化效能及選擇性的本發明之氘取代化合物。

【0245】其他效用

【0246】本發明之另一目標係關於本發明之放射性標記化合物，其將不僅用於放射性成像，且亦用於活體外及活體內分析，以便對包含人類之組織樣品中之 β-3 腎上腺素受體進行定位及定量以及藉由放射性標記化合物之抑制結合

鑑別 β-3 腎上腺素受體配體。本發明之另一目標為開發新穎的 β-3 腎上腺素受體分析，其中包括此類放射性標記化合物。

【0247】 本發明包含存在於本發明化合物、其中間物、鹽及結晶形式中之原子的所有同位素。同位素包含原子數相同但質量數不同之彼等原子。本發明之一個態樣包含本發明化合物、其中間物、鹽及結晶形式中之一個或多個原子經原子數相同但質量數不同之原子置換的每一個組合。一個此類實例為一種本發明化合物、其中間物、鹽及結晶形式中所發現之自然界中最豐富之同位素（諸如 ^{1}H 或 ^{12}C）之原子經並非自然界中最豐富之同位素（諸如 ^{2}H 或 ^{3}H（置換 ^{1}H）或 ^{11}C、^{13}C 或 ^{14}C（置換 ^{12}C））之不同原子置換。已發生此類置換之化合物通常稱為經同位素標記之化合物。可使用一般熟習此項技術者已知的多種不同合成方法中之任一者實現本發明化合物、其中間物、鹽及結晶形式之同位素標記且相信一般熟習此項技術者易於理解進行此類同位素標記所需之合成方法及可用試劑。一般舉例而言，且非限制性地，氫之同位素包含 ^{2}H（氘）及 ^{3}H（氚）。碳之同位素包含 ^{11}C、^{13}C 及 ^{14}C。氮之同位素包含 ^{13}N 及 ^{15}N。氧之同位素包含 ^{15}O、^{17}O 及 ^{18}O。氟之同位素包含 ^{18}F。硫之同位素包含 ^{35}S。氯之同位素包含 ^{36}Cl。溴之同位素包含 ^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br 及 ^{82}Br。碘之同位素包含 ^{123}I、^{124}I、^{125}I 及 ^{131}I。本發明之另一個態樣包含組合物（諸如在合成、預調配及其類似者期間製備之彼等組合物）及醫藥組合物（諸如經製備以意欲用於哺乳動物中以治療本文所述之病症中的一或多者之彼等醫藥組合物），其包括本發明化合物、其中間物、鹽及結晶形式中之一或多者，其中組合物中之同位素之天然存在的分佈經擾亂。本發明之另一個態樣包含包括如本文所述之化合物的組合物及醫藥組合物，其中化合物在一個或多個位置處富集除自然界中最豐富之同位素以外的同位素。可易於使用方法量測此類同位素擾動或富集，諸如質譜法，且對於為放

射性同位素之同位素，可使用其他方法，諸如與 HPLC 或 GC 結合使用的放射性偵測器。

【0248】本發明之特定經同位素標記之化合物可用於化合物及/或受質組織分佈分析中。在一些實施例中，放射性核種 ^{3}H 及/或 ^{14}C 同位素可用於此等研究中。此外，用較重之同位素（諸如氘（亦即 ^{2}H）進行取代可提供由較大代謝穩定性產生之某些治療優點（例如，增加之體內半衰期或降低之劑量需要量），且因此在一些情況下可為較佳的。本發明之經同位素標記之化合物一般可藉由遵循與圖式及下文實例中所揭示之程序類似的程序，藉由用經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。其他有用的合成方法在下文論述。此外，應瞭解，本發明化合物中所呈現之所有原子可為此類原子之最常見的同位素或罕見的放射性同位素或非放射性同位素。

【0249】將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法適用於本發明化合物且為此項技術中所熟知的。將活性含量之氚併入目標分子中之代表性合成方法包含例如：

A. 藉由氚氣之催化還原：此程序通常產生高比活性產物且需要鹵化或不飽和前驅體。

B. 藉由硼氫化鈉[^{3}H]之還原：此程序相當便宜且需要含有諸如醛、酮、內酯、酯及其類似者之可還原官能基之前驅體。

C. 用氫化鋰鋁[^{3}H]還原：此程序提供在幾乎理論放射性比度下之產物。其亦需要含有可還原官能基之前驅體，諸如醛、酮、內酯、酯及其類似物。

D. 氚氣暴露標記：此程序包括在適合之催化劑存在下將含有可交換質子之前驅體暴露至氚氣。

E. 使用碘代甲烷[^{3}H]之 *N*-甲基化：此程序通常用於藉由用高放射性比度碘

代甲烷（^{3}H）處理適當前驅體來製備 *O*-甲基或 *N*-甲基（^{3}H）產物。此方法一般允許較高放射性比度，諸如約 70-90 Ci/mmol。

【0250】 將活性含量之 ^{125}I 併入目標分子中之合成方法包含：

A. 山德邁耳（Sandmeyer）及類似反應：此程序將芳基胺或雜芳基胺轉化為重氮鹽，諸如重氮四氟硼酸鹽，且隨後使用 $Na^{125}I$ 轉化為 ^{125}I 標記之化合物。Zhu, G-D.及同事在《*有機化學雜誌*（*J. Org. Chem.*）》, 2002, 67, 943-948.

B. 苯酚之鄰位 ^{125} 碘化：此程序允許在苯酚之鄰位併入 ^{125}I，如 Collier, T. L. 及同事在《*標記化合物與放射藥物雜誌*(*J. Labelled Compd. Radiopharm.*)》, 1999, 42, S264-S266 中所報導。

C. 藉由 ^{125}I 之芳基及雜芳基溴化物交換：此方法一般為二步法。第一步為使用例如 Pd 催化反應物[亦即 $Pd(Ph_3P)_4$]或經由芳基或雜芳基鋰，在三烷基錫鹵化物或六烷基二錫[例如$(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]存在下將芳基或雜芳基溴化物轉化成相應三烷基錫中間物。代表性程序由 Le Bas, M.-D.及同事報導於《*標記化合物與放射藥物雜誌*》 2001, 44, S280-S282 中。

【0251】 經放射性標記之式（**Ia**）之 β-3 腎上腺素受體化合物可用於篩選分析中以鑑別/評估化合物。一般而言，可評估新合成或鑑別之化合物（亦即，測試化合物）減少「經放射性標記之式（**Ia**）化合物」與 β-3 腎上腺素受體結合的能力。因此，測試化合物與「經放射性標記之式（Ia）化合物」競爭結合於 β-3 腎上腺素受體的能力直接與其結合親和力相關。

【0252】 特定經標記之本發明化合物結合於特定 β-3 腎上腺素受體。在一個實施例中，經標記化合物之 IC_{50} 小於約 500 μM，在另一個實施例中，經標記化合物之 IC_{50} 小於約 100 μM，在另一個實施例中，經標記化合物之 IC_{50} 小於約 10 μM，在另一個實施例中，經標記化合物之 IC_{50} 小於約 1 μM 且在另一個實施

例中，經標記化合物之 IC_{50} 小於約 0.1 μM。

【0253】 組合物及調配物

【0254】 調配物可藉由任何適合之方法製備，通常藉由將活性化合物與液體或細粉狀固體載劑或兩者以所需比例均一地混合，且隨後必要時，使所得混合物成型為所需形狀。

【0255】 習知賦形劑，諸如黏合劑、填充劑、可接受之濕潤劑、製錠潤滑劑及崩解劑，可用於供口服之錠劑及膠囊中。供口服投藥之液體製劑可呈溶液、乳液、水性或油性懸浮液及糖漿形式。可替代地，口服製劑可呈乾燥粉末形式，其可在使用之前用水或其他適合之液體媒劑復原。可向液體製劑中添加額外添加劑，諸如懸浮或乳化劑、非水性媒劑（包含可食用油）、防腐劑及調味劑及著色劑。可藉由將本文提供之化合物溶解於適合之液體媒劑中且在填充及密封適當小瓶或安瓿之前對溶液過濾滅菌來製備非經腸劑型。此等僅為此項技術中熟知的許多用於製備劑型之適當方法的若干實例。

【0256】 可使用本領域中熟習此項技術者熟知的技術將本發明化合物調配成醫藥組合物。適合之醫藥學上可接受之載劑（除本文中提及之彼等載劑外）為此項技術中已知的；舉例而言，參見 Remington,《藥學科學及實踐(The Science and Practice of Pharmacy）》, 第 20 版, 2000, Lippincott Williams & Wilkins,（編者：Gennaro 等人）。

【0257】 儘管可能用於防治或治療，本文所提供之化合物可替代性地用於作為原始或純化學品投與，然而，較佳以另外包括醫藥學上可接受之載劑之醫藥調配物或組合物形式呈現化合物或活性成分。

【0258】 醫藥調配物包含適用於經口、經直腸、經鼻、局部（包含經頰及舌下）、經陰道或非經腸（包含肌肉內、皮下及靜脈內）投與或呈適用於藉由

吸入、吹入或藉由經皮貼片投與之形式的彼等醫藥調配物。經皮貼片藉由以具有最小藥物降解之有效方式呈現用於吸收之藥物而以受控速率分配藥物。通常，經皮貼片包括不可滲透的襯底層、單一壓敏黏著劑及具有釋藥襯膜之可移除保護層。一般熟習此項技術者應瞭解及理解適於基於技術人員之需要製造所需有效經皮貼片的技術。

【0259】 因此，本文所提供之化合物連同習知佐劑、載劑或稀釋劑可製成醫藥調配物及其單位劑型之形式且以此形式可用作均口服使用之諸如錠劑或填充膠囊之固體，或諸如溶液、懸浮液、乳液、酏劑、凝膠或經其填充之膠囊的液體；用於直腸投藥之栓劑形式；或用以非經腸（包含皮下）使用之無菌注射溶液形式。此類醫藥組合物及其單位劑型可包括呈習知比例之習知成分，有或無額外活性化合物或成分，且此類單位劑型可含有與所預定採用之日劑量範圍相當之任何適合有效量的活性成分。

【0260】 對於口服，醫藥組合物可呈例如錠劑、膠囊、懸浮液或液體形式。醫藥組合物較佳以含有特定量活性成分之劑量單位形式製得。此類劑量單位之實例為膠囊、錠劑、散劑、顆粒劑或懸浮液，其具有習知添加劑，諸如乳糖、甘露醇、玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；黏合劑，諸如結晶纖維素、纖維素衍生物、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或羧甲基纖維素鈉；及潤滑劑，諸如滑石或硬脂酸鎂。所述活性成分亦可作為可使用（例如）生理鹽水、右旋糖或水作為適合醫藥學上可接受載劑之組合物藉由注射來投與。

【0261】 本文所提供之化合物或其鹽、溶劑合物或水合物可作為活性成分、尤其作為 β-3 腎上腺素受體調節劑用於醫藥組合物中。在「醫藥組合物」之上下文中定義之術語「活性成分」係指提供原發藥理作用之醫藥組合物之組分，

其與一般將識別為不提供醫藥益處之「非活性成分」相反。

【0262】 當使用本文提供之化合物時之劑量可在廣泛界限內變化且由於習用且為醫師或其他臨床醫師已知，其在各個案中對於個體病況進行定製。

【0263】 其視例如待治療疾病之性質及嚴重程度、患者狀況、採用之化合物、為治療急性或慢性疾病病況還係進行防治、或除本文所提供之化合物以外係否投與其他活性化合物而定。代表性劑量包含但不限於約 0.001 mg 至約 5000 mg、約 0.001 mg 至約 2500 mg、約 0.001 mg 至約 1000 mg、約 0.001 mg 至約 500 mg、約 0.001 mg 至約 250 mg、約 0.001 mg 至 100 mg、約 0.001 mg 至約 50 mg 及約 0.001 mg 至約 25 mg。可在一天期間投與多次劑量，尤其當認為需要相對較大量時，例如 2、3 或 4 次劑量。視個體而定且如保健提供者認為適當的，可能需要向上或向下偏離本文所述之劑量。

【0264】 用於治療所需的活性成分或其活性鹽或衍生物之量將不僅隨著選擇之特定鹽變化且亦隨著投與途徑、治療之病況之性質及患者之年齡及狀況變化且最終將由巡診醫師或臨床醫師酌情處理。一般而言，本領域中熟習此項技術者理解如何將在通常為動物模型之模型系統中獲得之活體內資料外推至諸如人類之另一模型中。在某些情況下，此等外推可僅基於動物模型與諸如哺乳動物、較佳人類之另一模型相比的重量，然而，更通常，此等外推並非簡單地基於重量，而係結合多種因素。代表性因素包含患者之類型、年齡、體重、性別、飲食及醫學病況；疾病之嚴重程度；投藥途徑；藥理學考慮因素，諸如採用之特定化合物的活性、功效、藥物動力學及毒理學概況、係否利用藥物遞送系統、係治療急性或慢性疾病病況還係進行防治、或除本文所提供且作為藥物組合之一部分的化合物以外係否投與其他活性化合物。根據如上文所引用之多種因素選擇使用本文所提供之化合物及/或組合物治療疾病病況之給藥方案。因

此，採用之實際給藥方案可變化很大且因此可偏離較佳給藥方案，且本領域中熟習此項技術者應認識到在此等典型範圍外之劑量及給藥方案可經測試且適當時，可用於本文所提供之方法中。

【0265】 所需劑量宜以單次劑量或以在適當時間間隔下投與之分次劑量（例如每天兩次、三次、四次或大於四次之子劑量）呈現。子劑量本身可進一步分成例如許多鬆散間隔的離散投藥。日劑量可分為若干部分（例如兩部分、三部分或四部分）投藥，尤其當認為投與相對較大量適當時。適當時，視個體行為而定，可能需要向上或向下偏離指定日劑量。

【0266】 本文所提供之化合物可以廣泛多種經口及非經腸劑型投與。本領域中熟習此項技術者將顯而易見的係，劑型可包括本文提供之化合物或本文提供之化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物作為活性組分。

【0267】 為自本文提供之化合物製備醫藥組合物，選擇之適合的醫藥學上可接受之載劑可為固體、液體或二者之混合物。固體形式製劑包含散劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑及可分散顆粒。固體載劑可為一或多種物質，其亦可充當稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或囊封材料。

【0268】 在散劑中，載劑為與細粉狀活性組分混合之細粉狀固體。

【0269】 在錠劑中，活性組分以適合比例與具有必要結合能力之載劑混合且壓製成所需形狀及大小。

【0270】 散劑及錠劑可含有不同百分比量之活性化合物。散劑或錠劑中之代表性量可含有 0.5%至約 90%之活性化合物；然而，技術人員應知曉何時需要此範圍外之量。適用於散劑及錠劑之載劑為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃蓍、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點

蠟、可可脂及其類似物。術語「製備」係指以囊封材料作為提供膠囊之載劑調配活性化合物，其中具有或不具有載劑之活性組分經載劑環繞，活性組分因此與載劑結合。類似地，包含扁囊劑及口含錠。錠劑、散劑、膠囊、丸劑、扁囊劑及口含錠可以適合於口服之固體形式使用。

【0271】 為製備栓劑，首先熔化低熔點蠟（諸如脂肪酸甘油酯或可可脂之混合物）且將活性組分均勻分散於其中（如藉由攪拌）。接著將熔融均勻混合物傾倒於適宜尺寸之模具中，使其冷卻，且藉此凝固。

【0272】 適用於經陰道投與之調配物可以子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧形式呈現，除含有活性成分以外，其亦含有諸如此項技術中已知為適當之載劑。

【0273】 液體形式製劑包含溶液、懸浮液及乳液，例如水或水-丙二醇溶液。舉例而言，非經腸注射液體製劑可以於聚乙二醇水溶液中之溶液形式調配。可根據已知技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如 1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液（Ringer's solution）及等張氯化鈉溶液。此外，無菌非揮發性油常規地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包含合成單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

【0274】 本文提供之化合物因此可經調配以用於非經腸投與（例如藉由注射，例如快速注射或連續輸注）且可以單位劑型呈現於安瓿、預注射器、小體積輸注液或具有添加的防腐劑之多劑量容器中。醫藥組合物可採用諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或

分散劑之調配劑。可替代地，活性成分可呈粉末形式，其藉由無菌固體之無菌隔離或藉由自溶液凍乾獲得，在使用之前用適合之媒劑（例如無菌、無熱原質水）復原。

【0275】 適用於經口使用之含水調配物可藉由將活性組分溶解或懸浮於水中且視需要添加適合之著色劑、調味劑、穩定劑及增稠劑來製備。

【0276】 適用於經口使用之水性懸浮液可藉由將細粉狀活性組分與黏性材料（諸如天然或合成樹膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或其他熟知懸浮劑）一起分散於水中來製備。

【0277】 亦包含欲在使用前即刻轉化成液體形式製劑以便口服投藥的固體形式製劑。此類液體形式包含溶液、懸浮液及乳液。除活性組分外，此等製劑可含有著色劑、調味劑、穩定劑、緩衝劑、人工及天然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑及其類似物。

【0278】 為局部投與至表皮，本文所提供之化合物可調配為軟膏、乳膏或洗劑，或經皮貼片。

【0279】 軟膏及乳膏可（例如）用添加適合的增稠劑及/或膠凝劑之水性或油性鹼調配。洗劑可用水性或油性基質調配且一般應亦含有一或多種乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。

【0280】 適用於在口腔中局部投與之調配物包含在調味基質（通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍）中包括活性劑的口含錠；在惰性基質（諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠）中包括活性成分之片劑；及在適合液體載劑中包括活性成分的漱口劑。

【0281】 溶液或懸浮液藉由習知方式，例如用滴管、移液管或噴霧器直接施用於鼻腔。可以單劑型或多劑型提供調配物。在滴管或移液管之後一情況中，

此可藉由向患者投與適當之預定體積之溶液或懸浮液實現。在噴霧器情況下，此可例如藉助於計量霧化噴霧泵實現。

【0282】亦可藉助於活性成分與適合之推進劑一起提供於加壓包裝中之氣溶膠調配物投與呼吸道。若以氣溶膠（例如經鼻氣溶膠）形式或藉由吸入投與本文提供之化合物或包括其之醫藥組合物，則此可例如使用噴霧器、霧化器、泵霧化器、吸入裝置、計量吸入器或乾粉吸入器進行。可藉由熟習此項技術者熟知之方法製備用於以氣溶膠形式投與本文提供之化合物之醫藥形式。關於其製備，舉例而言，可使用習用添加劑，例如苯甲醇或其他適合之防腐劑、用於增加生物可用性之吸收增強劑、增溶劑、分散劑及其他添加劑及（適當時）習用推進劑，例如包含二氧化碳；CFC，諸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷；及其類似物來利用本文所提供之化合物於水、水/醇混合物或適合之生理食鹽水溶液中之溶液或分散液。噴霧劑亦宜含有諸如卵磷脂之界面活性劑。可藉由提供計量閥控制藥物劑量。

【0283】在欲用於投與呼吸道之調配物（包含鼻內調配物）中，化合物將一般具有例如約 10 微米或小於 10 微米之小粒度。此類粒度可藉由此項技術中已知的方式獲得，例如藉由微粉化。在需要時，可採用適於提供活性成分之持續釋放的調配物。

【0284】可替代地，活性成分可以乾燥粉末形式提供，例如化合物於適合粉末基質中之粉末混合物，所述基質諸如乳糖、澱粉、澱粉衍生物（諸如羥丙基甲基纖維素）及聚乙烯吡咯啶酮（PVP）。適宜地，粉劑載劑應在鼻腔中形成凝膠。粉末組合物可例如以單位劑型呈現在例如明膠膠囊或藥筒、或泡殼包裝中，可自其藉助於吸入器投與粉末。

【0285】藥物製劑較佳地呈單位劑型。在此類形式中，製劑再分為含有適

量活性組分之單位劑量。單位劑型可為封裝製劑，所述封裝含有離散量之製備，諸如封裝錠劑、膠囊及小瓶或安瓿裝散劑。此外，單位劑型可為膠囊、錠劑、扁囊劑或口含錠本身，或其可為適當數目之呈封裝形式之此等單位劑型中的任一者。

【0286】 用於口服投藥之錠劑或膠囊及用於靜脈內投與之液體為較佳組合物。

【0287】 本文所提供之化合物可視情況以醫藥學上可接受之鹽形式存在，包含由醫藥學上可接受之無毒酸（包含無機酸及有機酸）製備的醫藥學上可接受之酸加成鹽。代表性酸包含但不限於乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、二氯乙酸、甲酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、麩胺酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲磺酸、黏液酸、硝酸、乙二酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、乙二酸、對甲苯磺酸及其類似物。本文所提供之某些含有羧酸官能基之化合物可視情況以含有醫藥學上可接受之無毒金屬陽離子及衍生自有機鹼之陽離子的醫藥學上可接受之鹽之形式存在。代表性金屬包含但不限於鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅及其類似物。在一些實施例中，醫藥學上可接受之金屬為鈉。代表性有機鹼包含但不限於苯乍生（benzathine）（N^1,N^2-二苯甲基乙-1,2-二胺）、氯普魯卡因(氯 procaine) (4-(氯胺基)苯甲酸 2-(二乙胺基)乙酯)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺（(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-(甲胺基)己烷-1,2,3,4,5-五醇）、普魯卡因（procaine）（4-胺基苯甲酸 2-(二乙胺基)乙酯）及其類似物。某些醫藥學上可接受之鹽列於 Berge 等人,《藥物科學雜誌（Journal of Pharmaceutical Sciences）》, 66:1-19 (1977) 中。

【0288】 可以化合物合成之直接產物形式獲得酸加成鹽。在替代方案中，

游離鹼可溶解於含有適當酸之適合溶劑中且藉由蒸發溶劑或以其他方式分離鹽與溶劑來分離鹽。本文所提供之化合物可使用熟習此項技術者已知的方法與標準低分子量溶劑一起形成溶劑合物。

【0289】 本文所提供之化合物可轉化成「前藥」。術語「前藥」係指已經此項技術中已知之特定化學基團修飾之化合物且當投與個體時，此等基團進行生物轉化得到母體化合物。前藥因此可視為含有一個或多個用於以瞬態方式改變或消除化合物特性之特定無毒保護基的本文提供之化合物。在一個通用態樣中，「前藥」方法用於促進口服吸收。徹底論述提供於 T. Higuchi 及 V. Stella,《作為新穎遞送系統之前藥（Pro-drugs as Novel Delivery Systems）》,《美國化學學會學術討論會叢刊(A.C.S. Symposium Series)》, 第 14 卷；及 Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche 編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中。

【0290】 一些實施例包含產生用於「組合療法」之醫藥組合物的方法，其包括混合根據本文所揭示之化合物實施例中之任一者的至少一種化合物以及至少一種已知藥劑及醫藥學上可接受之載劑。

【0291】 應注意，當 β-3 腎上腺素受體調節劑用作醫藥組合物中之活性成分時，此等調節劑不僅欲用於人類，且亦用於非人類哺乳動物。動物保健領域中之最新進展授權考慮使用諸如 β-3 腎上腺素受體調節劑之活性劑治療陪伴動物（例如貓、犬等）及家畜動物（例如馬、牛等）之 β-3 腎上腺素受體相關疾病或病症。相信一般熟習此項技術者易於理解此類化合物在此類設定中之效用。

【0292】 尤其基於本發明之綜述，所揭示之受體及方法的其他用途將變得對熟習此項技術者顯而易見。

【0293】 應認識到，本發明方法之步驟無需進行任何特定次數或以任何特

定次序進行。本發明之額外目標、優勢及新穎特徵將在熟習此項技術者檢驗本發明之以下實例時變得顯而易見，所述實例意欲為說明性的且並不意欲為限制性的。

實例

【0294】 **實例 1：本發明化合物之合成.**

【0295】 本文所揭示之化合物及其合成藉由以下實例進一步說明。附加說明的本發明化合物之合成展示於圖 1 至 19 中，其中符號具有與本發明通篇所用相同的定義。提供以下實例以進一步界定本發明，而非將本發明限制於此等實例之細節。本文中上文及下文所述之化合物根據 CS ChemDraw Ultra Version 9.0.7 或 ChemDraw Professional 16.0.0.82(68)命名。在某些情況下，使用通用名且應理解，此等通用名應為熟習此項技術者所認可的。

【0296】 化學：質子核磁共振（^{1}H NMR）光譜記錄在配備有 5 mm BBFO 探針之 Bruker Avance III-400 上。化學位移係在殘餘溶劑信號用作參照下以百萬分率（ppm）形式給出。NMR 縮寫使用如下：s = 單峰，d = 二重峰，dd = 二重峰之二重峰，ddd = 二重峰之二重峰之二重峰，dddd = 二重峰之二重峰之二重峰的二重峰，dt = 三重峰之二重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，m = 多重峰，bs = 寬單峰，sxt = 六重峰。使用 Initiator^{+}™（Biotage®）進行微波輻射。薄層層析（TLC）係在矽膠 60 F_{254}（Merck）上進行，製備型薄層層析（製備型 TLC）係在 PK6F 矽膠 60 Å 1 mm 盤（Whatman）上進行且管柱層析係在使用 Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm（Merck）之矽膠管柱上進行。在減壓下於 Büchi 旋轉蒸發器上進行蒸發。使用 Celite® 545 過濾鈀。

【0297】 LCMS 光譜：HPLC-Agilent 1200；泵：G1312A；DAD：G1315B；自動進樣器：G1367B；質譜儀-Agilent G1956A；離子化源：ESI；乾燥氣流：10

L/min；霧化器壓力：40 psig；乾燥氣體溫度：350℃；毛細管電壓：2500 V)軟體：Agilent Chemstation Rev.B.04.03。

【0298】 實例 1.1：製備 3-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯.

【0299】 步驟 A：製備 4-烯丙基-4-羥基哌啶-1-甲酸苯甲酯.

【0300】 向 4-側氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯（51 g，218.6 mmol）於 THF（36.44 mL）中之混合物中添加 3-溴丙-1-烯（54.72 mL，655.92 mmol）及飽和 NH_4Cl（114 mL，218.6 mmol）水溶液。隨後逐份添加鋅粉(31.59 g，483.1 mmol)，同時保持內部反應溫度低於 40℃。在室溫下攪拌反應物隔夜。反應完成後，將其用 H_2SO_4（10%，225 mL）淬滅。反應混合物經由 celite®墊過濾且用 MTBE（1 L）洗滌。水層用 MTBE（2×）及 EtOAc（1×）萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，且隨後經 $MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物（62.39 g，103.6%產率）。此物質不經進一步純化即用於下一步驟。LC/MS m/z = 276.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.55-1.63 (m, 5H), 2.24 (d, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.25 (br. s., 2H), 3.93 (br. s., 2H), 5.14 (s, 2H), 5.21 (td, *J* = 9.54, 1.89 Hz, 1H), 5.79-5.93 (m, *J* = 17.27, 10.01, 7.58, 7.58 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 5.18, 3.41 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H)。

【0301】 步驟 B：製備 4-(2,3-二羥丙基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苯甲酯.

【0302】 將 $K_3Fe(CN)_6$（62.64 g，190.3 mmol）、K_2CO_3（26.29 g，190.3 mmol）、□昆啶（0.25 g，2.25 mmol）、$K_2OsO_2(OH)_4$（0.20 g，0.53 mmol）之混合物溶於 H_2O（354.0 mL）中，且隨後在室溫下攪拌 20 分鐘。（注意：並非全部鹽均溶解於水中）。製備 4-烯丙基-4-羥基哌啶-1-甲酸苯甲酯（14.72 g，53.44 mmol）於 *t*-BuOH（354 mL）中之溶液，隨後在室溫下經由加料漏斗逐份添加

至鹽水溶液中。（注意：隨著添加 4-烯丙基-4-羥基哌啶-1-甲酸苯甲酯溶液，所有鹽溶解於溶液中。）隨後添加甲磺醯胺（5.08 g，53.44 mmol）。反應混合物之顏色自淡紅色變為綠色，且在室溫下將所述反應混合物攪拌 5 h。用 Na_2SO_3（51.5 g）淬滅反應物。分離有機層且濃縮。將殘餘物溶於 EtOAc 中且用水及鹽水萃取，然後經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，得到呈油狀物之標題化合物（19g，115%），將其不經進一步純化用於下一步驟。LC/MS m/z = 310.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.47 (dd, *J* = 14.65, 2.27 Hz, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.72 (dd, *J* = 14.65, 11.12 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 12.63 Hz, 1H), 1.88 (t, *J* = 5.43 Hz, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.16-3.23 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 1H), 3.48 (ddd, *J* = 10.86, 6.95, 5.68 Hz, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 10.80, 4.61, 3.54 Hz, 1H), 3.92 (br. s., 2H), 4.14 (br. s., 1H), 4.68 (br. s., 1H), 5.14 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H)。

【0303】 **步驟 C：製備 3-羥基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯.**

【0304】 在氮氣下在 0℃下，向 4-(2,3-二羥基丙基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苯甲酯（17.80 g，57.55 mmol）於 CH_2Cl_2（16 mL）及吡啶（8.90 mL）中之溶液中添加 *N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺（1.41 g，11.51 mmol）及 4-甲基苯-1-磺醯氯（12.07 g，63.30 mmol）。在室溫下攪拌反應物隔夜。反應完成後，將其用水淬滅且用 DCM (5×)萃取。合併之有機層用 1M HCl 水溶液、水及鹽水洗滌，隨後經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈黃色油狀之標題化合物（12.5 g，75%產率）。LC/MS m/z = 292.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 1.53-1.60 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 13.52, 1.26, 1.14 Hz, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.98 (dd, *J* = 13.52, 6.44 Hz, 1H), 3.41 (br. s., 2H), 3.67 (dd, *J* = 12.51, 6.44 Hz, 2H), 3.74 (ddd, *J* = 9.60, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 9.60, 4.55 Hz, 1H), 4.39-4.48 (m, *J* = 6.57, 4.55, 2.53, 2.53 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.26-7.39 (m,

5H)。

【0305】 **步驟 D：製備 3-疊氮基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯.**

【0306】 在氮氣下將 3-羥基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯（10 g，34.31 mmol）溶解於吡啶（22 mL）中，然後冷卻至 0℃。添加甲磺醯氯（8.76 mL，113.2 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。（注意：形成沈澱）。反應完成後，將其用 EtOAc 稀釋，隨後用 H_2O（40 mL）、HCl（1N，30 mL）及鹽水（30 mL）洗滌。水層用 EtOAc (2×)反萃取。合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀之 3-((甲磺醯基)氧基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC/MS m/z = 370.0 $[M+H]^+$。

【0307】 在氮氣下，將來自先前步驟之 3-((甲磺醯基)氧基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯溶解於 DMF（30 mL）中。添加疊氮化鈉（5.13 g，78.91 mmol）。反應物在 50℃下加熱隔夜。在反應物冷卻至室溫後，將其用 EtOAc 稀釋且用水及鹽水洗滌。水層用 EtOAc (2×)反萃取。合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到標題化合物（10.02 g，92%產率）。LC/MS m/z = 317.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.57-1.70 (m, 3H), 1.83 (d, *J* = 12.88 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J* = 13.64, 2.27 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 13.64, 7.07 Hz, 1H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.78 (br. s., 2H), 3.85 (dd, *J* = 10.36, 2.78 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 9.09, 6.32 Hz, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.29-7.41 (m, 5H)。

【0308】 **步驟 E：製備 3-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯.**

【0309】 向 3-疊氮基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯（13.11 g，

41.43 mmol）於 THF（220 mL）中之溶液中添加乙酸(16.59 mL，290.0 mmol)及鋅粉（10.84 g，165.7 mmol）。在 70℃下加熱反應物 1 h。將反應物冷卻至室溫後，將其用 $NaHCO_3$ 中和至 pH 7，然後穿過矽藻土墊，且用 EtOAc 及 IPA/DCM（30%）洗滌。水層用 EtOAc（3×）反萃取。（注意：產物仍保留在水層中，其隨後用 IPA/DCM（30%）反萃取）。合併之萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮，得到呈白色膠質固體狀之 3-胺基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC/MS m/z = 291.2 $[M+H]^+$。

【0310】將來自先前步驟之 3-胺基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯溶解於 CH_2Cl_2（220 mL）中，隨後添加 DIEA（14.43 mL，82.86 mmol）及$(BOC)_2O$（13.56 g，62.15 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應完成後，移除溶劑，隨後藉由急驟管柱層析純化，得到呈白色固體狀之標題化合物（11.55 g，71%）。LC/MS m/z = 391.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 1.43 (s, 9H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.59-1.76 (m, 4H), 2.10 (dd, *J* = 13.14, 8.08 Hz, 1H), 3.39 (br. s., 2H), 3.58 (dd, *J* = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 8.97, 6.19 Hz, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.85 (br. s., 1H), 7.26-7.40 (m, 5H)。

【0311】步驟 F：對掌性 HPLC 解析 3-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯之對映異構體.

【0312】在以下條件下藉由正相製備型對掌性 HPLC 解析外消旋 3-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯（11.55 g，29.58 mmol），得到兩種對映異構體：

管柱：Chiralcel OD, 5 cm × 50 cm ID, 20 μm 粒度

溶離劑：EtOH/己烷（10%）+ TEA（0.1%）

注射量：每次注射 800 mg/6 mL

梯度：等度

流動速率：60 mL/min

偵測器：250 nm

滯留時間：第 1 對映異構體 28.978 min，第 2 對映異構體 39.382 min

【0313】在以下條件下藉由分析型正相製備型對掌性 HPLC 檢驗第 1 對映異構體（在 Chiralcel OD 管柱上 28.978 min）及第 2 對映異構體（在 Chiralcel OD 管柱上 39.382 min）：

管柱：ChiralPak IC, 250 × 20 mm ID, 5 μm 粒度

溶離劑：EtOH/己烷（10%）+ TEA（0.1%）

注射量：每次注射 2 mg/mL

梯度：等度

流動速率：1 mL/min

偵測器：250 nm

第 1 對映異構體（在 Chiralcel OD 管柱上 28.978 min）之滯留時間及% ee：31.13 min；100% ee。

第 2 對映異構體（在 Chiralcel OD 管柱上 39.382 分鐘）之滯留時間及% ee：28.14 min；100% ee。

(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯（第 1 對映異構體，5.14 g，45%產率，100% ee）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d) ppm 1.43 (s, 9H), 1.49-1.59 (m, 1H), 1.59-1.75 (m, 4H), 2.10 (dd, *J* = 13.14, 8.08 Hz, 1H), 3.38 (br. s., 2H), 3.58 (dd, *J* = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 9.09, 6.32 Hz, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.26-7.39 (m, 5H)。

3-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(*R*)-苯甲酯（第

2 對映異構體，4.86 g，42%產率，100% ee）：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d) ppm 1.43 (s, 9H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 4H), 2.10 (dd, *J* = 13.14, 8.08 Hz, 1H), 3.37 (br. s., 2H), 3.58 (dd, *J* = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 9.09, 6.32 Hz, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.24-7.40 (m, 5H)。

【0314】 使用分別如實例 1.2 及實例 1.3 中所示之莫舍醯胺（Mosher amide）闡明立體化學。

【0315】 實施例 1.2：製備(*S*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-*N*-((*S*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷 3-(基)-2-苯基丙醯胺及(*R*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-*N*-((*S*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙醯胺.

【0316】 步驟 A：（自第 1 對映異構體）製備(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯之一種對映異構體.

【0317】 將來自實例 1.1 中對掌性 HPLC 之 3-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯之第 1 對映異構體（1.13 g，2.89 mmol）溶解於 MeOH（10 mL）中。施加鈀/C（30.72 mg，0.289 mmol）及 H_2 氣球。在室溫下在室溫下攪拌反應物隔夜。次日，移除 H_2 氣球。反應混合物經由 celite® 墊過濾，用 EtOAc 及 MeOH 洗滌且濃縮，得到呈無色膠狀之 1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基甲酸第三丁酯之對映異構體（0.64 g，86%），其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC/MS m/z = 257.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.37 (s, 9H), 1.39-1.42 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 4H), 1.95 (dd, *J* = 12.63, 8.34 Hz, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.17 (d, *J* = 2.78 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 8.59, 6.57 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 3.93-4.10 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.56 Hz, 1H)。

【0318】 將上文所獲得之 1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基甲酸第三丁酯之對映異構體（0.64 g，2.49 mmol）溶解於 CH_2Cl_2（12 mL）中。添加 DIEA（1.00

mL，5.77 mmol），隨後在冰浴上冷卻所得混合物。向經冷卻之溶液中添加萘-2-磺醯氯（0.92 g，4.04 mmol）。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。濃縮反應混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈白色固體狀之標題化合物（1.12 g，87%）。LC/MS m/z = 447.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.34 (s, 9H), 1.52 (dd, *J* = 13.01, 6.44 Hz, 1H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 2H), 1.89 (dd, *J* = 12.88, 8.34 Hz, 1H), 2.53-2.56 (m, 1H), 2.59-2.71 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 1.77 Hz, 2H), 3.70 (dd, *J* = 8.97, 6.44 Hz, 1H), 3.93 (br. s., 1H), 6.97 (br. s., 1H), 7.66-7.78 (m, 3H), 8.08 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H)。

【0319】 **步驟 B：製備 8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-胺之一種對映異構體.**

【0320】 在室溫下向((8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯（1.12 g，2.50 mmol）於 CH_2Cl_2（20 mL）中之溶液加入 4N HCl（在二噁烷中，6.25 mL，25.01 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物 16 h。反應完成後，將其濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物（1.19 g，125%），其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC/MS m/z = 347.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1.52-1.72 (m, 3H), 1.73-1.90 (m, 2H), 2.06 (dd, *J* = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.53-2.70 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 9.60, 4.29 Hz, 1H), 3.69-3.82 (m, 2H), 7.64-7.83 (m, 3H), 8.09 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.13-8.27 (m, 5H), 8.44 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H)。

【0321】 **步驟 C：製備(*S*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-*N*-((*S*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-吡啶-3-基)-2-苯基丙醯胺.**

【0322】 向上文獲得之 8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-胺（10

mg，26.12 μmol）及 DIEA（7.542 μL，43.30 μmol）於 THF（1 mL）中之溶液中添加(*R*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙醯氯（7.92 mg，31.34 μmol），隨後攪拌 1.5 h。反應物用水淬滅，隨後用 DCM 萃取。水層用 DCM（3×）反萃取。合併之有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到呈白色固體狀之標題化合物（12 mg，82%）。標題化合物之立體化學係藉由 NMR 闡明。LC/MS m/z = 563.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.53-1.64 (m, 3H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.07 (dd, *J* = 13.52, 7.45 Hz, 1H), 2.79 (qd, *J* = 5.68, 3.41 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 1.52 Hz, 3H), 3.49 (td, *J* = 11.62, 8.59 Hz, 2H), 3.59 (dd, *J* = 9.73, 3.41 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 9.73, 5.43 Hz, 1H), 4.42-4.51 (m, *J* = 7.52, 5.37, 3.66, 3.66 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 2.27 Hz, 2H), 7.64 (qd, *J* = 7.71, 7.45 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 8.33 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H)。

【0323】 **步驟 D：製備(*R*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-*N*-((*S*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-吡啶-3-基)-2-苯基丙醯胺.**

【0324】 向上文獲得之 8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-胺（10 mg，26.12 μmol）及 DIEA（6.82 μL，39.17 μmol）於 THF（1 mL）中之溶液中添加(*S*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙醯氯（7.92 mg，31.34 μmol）。在室溫下攪拌反應物 1.5 h。將其用水淬滅，隨後用 DCM 萃取。水層用 DCM（3×）反萃取。合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到呈白色固體狀之標題化合物（12 mg，82%）。標題化合物之立體化學係藉由 NMR 闡明。LC/MS m/z = 563.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.64-1.80 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.13 (dd, *J* = 13.52, 7.45 Hz, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 1.26 Hz, 3H), 3.47-3.60 (m, 3H), 3.88 (dd, *J* = 9.85, 5.56 Hz, 1H),

4.48 (dq, *J* = 5.24, 3.81 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.78 Hz, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.64 (qd, *J* = 7.71, 7.45 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 8.34 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H)。

【0325】 實施例 1.3：製備(*S*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-*N*-((*R*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷 3-基)-2-苯基丙醯胺及(*R*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-*N*-((*R*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙醯胺.

【0326】 步驟 A：（自第 2 對映異構體）製備(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯之一種對映異構體.

【0327】 將來自實例 1.1 中對掌性 HPLC 之 3-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯之第 2 對映異構體（1.14 g，2.92 mmol）溶解於 MeOH（10 mL）中。向所得溶液中施加鈀/C（31.07 mg，0.29 mmol）及 H_2 氣球。在室溫下攪拌反應物 16 h。次日，移除 H_2 氣球。反應混合物經由 celite® 墊過濾，用 EtOAc 及 MeOH 洗滌且濃縮，得到呈無色膠狀之 1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基甲酸第三丁酯之對映異構體(峰 2，735 mg，98%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC/MS m/z = 257.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.34-1.45 (m, 11H), 1.52 (dd, *J* = 6.69, 3.41 Hz, 4H), 1.96 (dd, *J* = 12.63, 8.34 Hz, 1H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.41 (dd, *J* = 8.59, 6.57 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 8.59, 6.82 Hz, 1H), 3.91-4.07 (m, 1H), 6.99 (br. s., 1H)。

【0328】 將上文獲得之 1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基甲酸第三丁酯之對映異構體再溶解於 CH_2Cl_2（12 mL）中，隨後添加 DIEA（1.02 mL，5.84 mmol）。反應物在冰浴上冷卻，隨後添加萘-2-磺醯氯（0.93 g，4.09 mmol）。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，隨後濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，產生呈白色固體狀之標題化合物（1.07 g，82%）。LC/MS m/z = 447.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) ppm 1.34 (s, 9H), 1.52 (dd, J = 12.88, 6.32 Hz, 1H), 1.60 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 12.88, 8.34 Hz, 1H), 2.60-2.72 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 8.72, 6.44 Hz, 1H), 3.88-3.99 (m, 1H), 6.98 (br. s., 1H), 7.66-7.77 (m, 3H), 8.08 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.26 Hz, 1H)。

【0329】 **步驟 B：製備 8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-胺之一種對映異構體.**

【0330】 在室溫下向(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（1.07 g，2.39 mmol）於 DCM 中之溶液中加入 HCl（在二噁烷中為 4N，5.97 mL，23.89 mmol）。在室溫下攪拌反應物 16 h。反應完成後，將其濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物（934 mg，102%），其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC/MS m/z = 347.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1.53-1.72 (m, 3H), 1.80 (d, J = 3.79 Hz, 2H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 6H), 3.39 (d, J = 15.41 Hz, 3H), 3.57 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.66-7.80 (m, 3H), 8.09 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H)。

【0331】 **步驟 C：製備(*S*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-*N*-((*R*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-吡啶-3-基)-2-苯基丙醯胺.**

【0332】 向上文獲得之 8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-胺（10 mg，26.12 μmol）及 DIEA（7.54 μL，43.30 μmol）於 THF（1 mL）中之溶液中添加(*R*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙醯氯（7.92 mg，31.34 μmol）。在室溫下攪拌反應物 1.5 h。隨後反應物用水淬滅且用 DCM 萃取。水層用 DCM（3×）反萃取。合併之有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析純

化，得到呈白色固體狀之標題化合物（11 mg，75%）。標題化合物之立體化學係藉由 NMR 闡明。LC/MS m/z = 563.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.65-1.79 (m, 4H), 1.85 (dd, *J* = 10.99, 4.42 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 13.64, 7.58 Hz, 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 1.52 Hz, 3H), 3.47-3.60 (m, 3H), 3.88 (dd, *J* = 9.73, 5.43 Hz, 1H), 4.48 (dq, *J* = 5.24, 3.81 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.78 Hz, 3H), 7.44 (q, *J* = 3.79 Hz, 2H), 7.64 (quin, *J* = 7.64 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 8.34 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H)。

【0333】 步驟 D：製備(*R*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-*N*-((*R*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙醯胺.

【0334】 向上文獲得之 8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-胺（10 mg，26.12 μmol）及 DIEA（7.54 μL，43.30 μmol）於 THF（1 mL）中之溶液中添加(*S*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙醯氯（7.92 mg，31.34 μmol）。在室溫下攪拌反應物 1.5 h。隨後將其用水淬滅且用 DCM 萃取。水相用 DCM (3×)反萃取。合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到呈白色固體狀之標題化合物（12 mg，82%）。標題化合物之立體化學係藉由 NMR 闡明。LC/MS m/z = 563.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.52-1.66 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 3H), 2.07 (dd, *J* = 13.52, 7.45 Hz, 1H), 2.72-2.89 (m, *J* = 5.81, 5.62, 5.62, 3.41 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.49 (ddd, *J* = 15.98, 11.94, 3.92 Hz, 2H), 3.59 (dd, *J* = 9.60, 3.54 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 9.73, 5.43 Hz, 1H), 4.39-4.54 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 2.27 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 7.71, 1.39 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H)。

【0335】 實例 1.4：製備 3-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸(*R*)-苯甲酯.

【0336】 步驟 A：製備 3-胺基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸(*R*)-苯甲酯.

【0337】 向 3-胺基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯（126 g，434 mmol，1.0 eq）於 MeOH（2.5 L）中之溶液中添加二對甲苯甲醯基-D-酒石酸（37 g，95.5 mmol，0.44 eq）且將混合物加熱至 78℃。在此溫度下攪拌 5 h 後，將混合物緩慢冷卻至 25℃且在此溫度下攪拌 1 小時。藉由過濾收集白色固體且用 MeOH（500 mL）洗滌固體。將濾餅添加至 $NaHCO_3$ 水溶液（500 mL）中且用 DCM（1 L×2）萃取。將合併之有機物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物（54 g），所述標題化合物藉由 SFC 分析（AD-3S_4_25_3ML 管柱：Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D.，3 μm 移動相：25%異丙醇（0.05% DEA），CO_2 流動速率：3 mL/min 波長：220 nm），ee 值為 93%。將以上物質（42 g，145 mmol，1.0 eq）用 MeOH（800 mL）溶解，隨後添加二對甲苯甲醯基-D-酒石酸（27 g，69 mmol，0.96 eq）。將混合物加熱至 78℃。在此溫度下攪拌 5 h 後，將混合物緩慢冷卻至 25℃且在此溫度下攪拌 1 小時。藉由過濾收集白色固體，用 EtOH（500 mL）洗滌。將濾餅添加至 $NaHCO_3$ 水溶液（500 mL）中且用 DCM（1 L×2）萃取。合併之有機物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀之標題化合物（36 g，97.5% ee）。

【0338】 步驟 B：製備 3-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(*R*)-苄酯.

【0339】 向 3-胺基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(*R*)-苯甲酯（36 g，124 mmol，1.0 eq）於 DCM（600 mL）中之溶液中添加 TEA（25 g，248 mmol，2.0 eq）及 Boc_2O（30 g，136 mmol，1.1 eq）。在 20℃下攪拌反應物 6 小時。將混

合物用冷的 HCl 水溶液（1N，200 mL）及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用石油醚濕磨，得到呈白色固體狀之標題化合物（44 g，113 mmol，91%）。LC/MS m/z = 335.1 (M-tBu + H); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

7.38-7.32 (m, 5H), 7.10-7.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.53-3.(m, 3H), 3.39-3.36 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 5H), 1.38 (s, 9H)。

【0340】 SFC：EW2734-5-P1D（AD-3S_5_40_3ML 管柱：Chiralpak AD-3 100×4.6 mm I.D.，3 μm 移動相：40%乙醇（0.05% DEA），CO_2 流動速率：3 mL/min 波長：220 nm），100% ee。

【0341】 實施例 1.5：製備 3-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(*S*)-苯甲酯.

【0342】 步驟 A：製備 3-胺基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(*S*)-苯甲酯.

【0343】 向 3-胺基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯（97 g，0.334 mol，1.0 eq）於 MeOH（2.5 L）中之溶液中添加二對甲苯甲醯基-L-酒石酸（40 g，104 mmol，0.62 eq）且將混合物加熱至 78℃。在此溫度下攪拌 5 h 後，將混合物緩慢冷卻至 25℃且在此溫度下攪拌 1 小時。藉由過濾收集白色固體且用 MeOH（250 mL）洗滌固體。將濾餅添加至 $NaHCO_3$ 水溶液（300 mL）中且用 DCM（500 mL × 2）萃取。將合併之有機物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物（45 g），所述殘餘物藉由 SFC 分析（AD-3S_4_25_3ML 管柱：Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D.，3 μm 移動相：25%異丙醇（0.05% DEA），CO_2 流動速率：3 mL/min 波長：220 nm），ee 值為 95%。以上物質（45 g，150 mmol，1.0 eq）用 MeOH（1.2 L）溶解，隨後添加二對甲苯甲醯基-L-酒石酸（28 g，72 mmol，0.96 eq.）且將混合物加熱至 78℃。在此溫度下攪拌 5 h 後，將混合物緩慢冷卻

至 25℃且在此溫度下攪拌 1 小時。藉由過濾收集白色固體，用 EtOH（500 mL）洗滌。將濾餅添加至 $NaHCO_3$ 水溶液（300 mL）中且用 DCM（500 mL × 2）萃取。合併之有機物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀之標題化合物（40 g，97.5% ee）。

【0344】 **步驟 B：製備 3-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(*S*)-苯甲酯.**

【0345】 向 3-胺基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(*S*)-苯甲酯（40 g，138 mmol，1.0 eq）於 DCM（600 mL）中之溶液中添加 TEA（28 g，276 mmol，2.0 eq）及 Boc_2O（33 g，152 mmol，1.1 eq）。在 20℃下攪拌反應物 6 小時。混合物用冷的 HCl 水溶液（1 N，200 mL）及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用石油醚濕磨，得到呈白色固體狀之標題化合物（51 g，131 mmol，95%）。LC/MS m/z = 335.1 (M-tBu + H); ^{1}H NMR (400 MHz DMSO-d_6)　7.38-7.32 (m, 5H), 7.10-7.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.53-3.(m, 3H), 3.39-3.36 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 5H), 1.38 (s, 9H)。

【0346】 SFC：EW2734-5-P1C（AD-3S_5_40_3ML 管柱：Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D.，3 μm 移動相：40%乙醇（0.05% DEA），CO_2 流動速率：3 mL/min 波長：220 nm），100% ee。

【0347】 **實例 1.6：製備(*S*)-*N*-甲基-3-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺醯胺.**

【0348】 **步驟 A：製備 3-甲氧基-*N*-甲基苯磺醯胺.**

【0349】 經由注射器將 3-甲氧基苯-1-磺醯氯（2.831 mL，20 mmol）緩慢加入 40%甲胺水溶液（34.43 mL，400.0 mmol）中。將反應物攪拌 1 小時，真空濃縮，且用 EtOAc 稀釋。將有機層用 $NaHCO_3$ 水溶液及鹽水洗滌，經乾燥

（$MgSO_4$），過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物（4.47 g，111%產率）。LCMS m/z = 202.2 $[M+H]^+$。

【0350】 **步驟 B：製備 3-羥基-N-甲基苯磺醯胺**

【0351】 經由注射器向 3-甲氧基-N-甲基苯磺醯胺（4.025 g，20 mmol）於 CH_2Cl_2（20 mL）中之溶液中緩慢加入三溴化硼（20.00 mL，20.00 mmol），且將反應物攪拌 1 小時。添加額外的三溴化硼（20.00 mL，20.00 mmol）且攪拌反應物隔夜。將反應物用水淬滅且用 EtOAc 稀釋。將有機層用水及鹽水洗滌（2×），經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（2.8 g，75%產率）。LCMS m/z = 188.4 $[M+H]^+$。

【0352】 **步驟 C：製備(*S*)-*N*-甲基-3-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺醯胺.**

【0353】 向 3-羥基-N-甲基苯磺醯胺（1.263 g，6.746 mmol）於丙酮（20 mL）中之溶液中添加碳酸鉀（3.729 g，26.98 mmol）。攪拌 10 分鐘後，加入(*S*)-環氧乙烷-2-基甲基 3-硝基苯磺酸酯（1.749 g，6.746 mmol）。密封反應物且將其加熱至 70℃持續 2 小時，冷卻至室溫，過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:3 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到 1.142 g（75%產率）作為標題化合物之澄清油狀物。LCMS m/z = 244.2 $[M+H]^+$。

【0354】 **實例 1.7：製備(*S*)-3-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺醯胺.**

【0355】 **步驟 A：製備二硫烷二基雙(3,1-伸苯基)二醋酸酯.**

【0356】 向 3,3'-二硫烷二基二苯酚（2.503 g，10 mmol）及 DIEA（5.225 mL，30.00 mmol）於 DCM（10 mL）中之混合物中加入乙醯氯（2.355 g，30.00 mmol）。將反應物攪拌 1 小時且用 EtOAc 稀釋。將有機層用水（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:3 EtOAc/己烷）純化殘餘物以

得到呈透明油狀物之標題化合物（3.2 g，96%產率）。LCMS *m/z* = 335.0 $[M+H]^+$。

【0357】 **步驟 B：製備 3-羥基苯磺醯氯.**

【0358】 向二硫烷二基雙(3,1-伸苯基)二醋酸酯（3.208 g，9.593 mmol）於 AcOH（10 mL）/H_2O（3.333 mL）中之溶液中添加 NCS（6.405 g，47.97 mmol）。將反應物攪拌 1 小時，真空濃縮且溶於 EtOAc。將有機層用水（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:3 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈蠟狀白色固體之標題化合物（1.94 g，52%產率）。LCMS *m/z* = 193.0 $[M+H]^+$。

【0359】 **步驟 C：製備 3-羥基苯磺醯胺.**

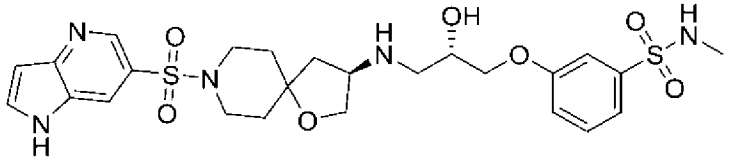
【0360】 向 3-羥基苯-1-磺醯氯（1.938 g，10.06 mmol）於 THF（30mL）中之溶液中加入 7M 氨水（14.37 mL，100.6 mmol）。將反應物攪拌 1 小時，真空濃縮且溶於 EtOAc。將有機層用 $NaHCO_3$（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（0.51 g，29%產率）。LCMS *m/z* = 174.2 $[M+H]^+$。

【0361】 **步驟 D：製備(*S*)-3-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺醯胺.**

【0362】 向 3-羥基苯磺醯胺（0.511 g，2.951 mmol）於丙酮（20 mL）中之溶液中添加碳酸鉀（1.631 g，11.80 mmol）。攪拌 10 分鐘後，加入(*S*)-環氧乙烷-2-基甲基 3-硝基苯磺酸酯（0.765 g，2.951 mmol）。密封反應物且將其加熱至 70℃持續 2 小時，過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈透明油狀物之標題化合物（140 g，21%產率）。LCMS *m/z* = 459.0 $[2M+H]^+$。

【0363】 **實例 1.8：製備 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(*1H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物**

505）.



【0364】 步驟 A：製備(*R*)-3-(((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8 甲酸苯甲酯.

【0365】 向 3-胺基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(*R*)-苯甲酯（8.00 g，27.55 mmol）於二噁烷（30 mL）中之溶液中加入(*S*)-N-甲基-3-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺醯胺（3.351 g，13.78 mmol）於 EtOH（8 mL）中之溶液。攪拌反應物 10 分鐘，然後密封且加熱至 90℃持續 2 小時。濃縮混合物且經由管柱層析法（1:9 MeOH/DCM）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（3.35 g，45.6%產率）。LC/MS m/z = 534.4 $[M+H]^+$。

【0366】 步驟 B：製備(*R*)-3-((第三丁氧基羰基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-苯甲基氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯.

【0367】 向(*R*)-3-(((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯(3.34 g，6.259 mmol)於 DCM（20 mL）中之溶液添加$(Boc)_2O$（1.639 g，7.511 mmol）。將反應物攪拌 18 小時且用 EtOAc 稀釋。將有機層用水（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（3.41 g，86.1%產率）。LC/MS m/z = 634.8 $[M+H]^+$。

【0368】 步驟 C：製備((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯.

【0369】 向(*R*)-3-((第三丁氧基羰基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯(3.41 g，5.381 mmol)於

MeOH（20 mL）中之溶液中加入鈀/C（0.341 g，0.320 mmol）。添加氫氣球。將反應物攪拌 2 小時，過濾且在真空下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物（2.69 g，100%產率）。LC/MS m/z = 500.0 $[M+H]^+$。

【0370】 **步驟 D：製備 6-(苯甲硫基)-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶.**

【0371】 在微波條件下將 6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶（1.970 g，10 mmol）、苯基甲硫醇（1.291 mL，11.00 mmol）、DIEA（3.484 mL，20.00 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（0.458 g，0.500 mmol）及(9,9-二甲基-9H-二苯并哌喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)(0.579 g，1.000 mmol)於二噁烷（10mL）中之混合物加熱至 150℃持續 2 小時。將混合物冷卻至室溫且溶解於 EtOAc 中。將有機層用 $NaHCO_3$（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈橙色固體之標題化合物。LCMS *m/z* = 241.0 $[M+H]^+$。

【0372】 **步驟 E：製備 6-(苯甲硫基)-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯.**

【0373】 向 6-(苯甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶（2.122 g，8.830 mmol）及吡啶（1.428 mL，17.66 mmol）於 THF（20 mL）中之溶液中加入$(Boc)_2O$（2.312 g，10.60 mmol）。將反應物攪拌 18 小時且用 EtOAc 稀釋。將有機層用水（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之標題化合物（2.782 g，93%產率）。LCMS *m/z* = 341.4 $[M+H]^+$。

【0374】 **步驟 F：製備 6-(氯磺醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯及 1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-磺醯氯.**

【0375】 向 6-(苯甲硫基)-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯（2.782 g，8.172 mmol）於 AcOH（10 mL）/H_2O（3.333 mL）中之溶液中添加 NCS（3.274

g，24.52 mmol）。將反應攪拌 5 小時，在真空下濃縮且分配於 DCM/$NaHCO_3$ 水溶液之間。分離各層。用 DCM 萃取水層（2×）。合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物，以得到 6-(氯磺醯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯（0.67 g，26 %產率），LCMS *M/Z*=317.0$[M+H]^+$；及呈白色固體狀之 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-磺醯氯磺醯氯（0.46g，26%產率），LCMS *m/z*=217.0$[M+H]^+$。

【0376】 **步驟 G：製備((*R*)-*8*-((*1H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯.**

【0377】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（1.056 g，2.114 mmol）於 THF（10 mL）中之溶液中加入 DIEA（0.736 mL，4.228 mmol），然後加入 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-磺醯氯（0.458 g，2.114 mmol）。將反應物攪拌 2 小時且用 EtOAc 稀釋。有機層用水（3×）及鹽水洗滌，且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷->1:9 MeOH/EtOAc）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（1.06 g，73.8%產率）。LC/MS m/z = 680.4 $[M+H]^+$。

【0378】 **步驟 H：製備 6-(((*R*)-3-((第三丁氧基羰基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)磺醯基) -1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯.**

【0379】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（1.057 g，2.115 mmol）於 THF（10 mL）中之溶液中加入 DIEA（0.737 mL，4.230 mmol），然後加入 6-(氯磺醯基)-1H-吡咯并[3,2b]吡啶-1-甲酸第三丁酯（0.67 g，2.115 mmol）。將反應物攪拌 2 小時

且用 EtOAc 稀釋。有機層用水（3×）及鹽水洗滌，且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷->1:9 MeOH/EtOAc）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（1.31g g，79.6%產率）。LC/MS m/z = 780.6 $[M+H]^+$。

【0380】 步驟 I：製備 3-((*S*)-3-(((*R*)-8-((*1H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺二鹽酸鹽.

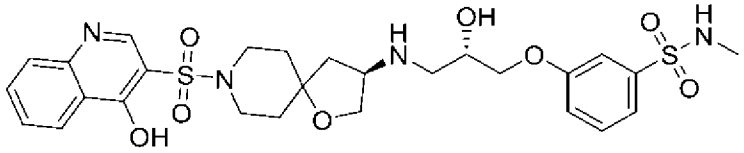
【0381】 向((*R*)-8-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯（1.06 g，1.559 mmol）及 6-((*R*)-3-((第三丁氧基羰基))((*S*)-2 羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8 氮雜螺[4.5]癸烷-8 基)磺醯基)-1H吡咯[3,2-b]吡啶-1 甲酸第三丁酯（1.31 g，1.68 mmol）於 EtOAc（20 mL）中之溶液中加入幾滴水，然後加入二噁烷中之 4N HCl（11.69 mL，46.78 mmol）。將反應物攪拌 18 小時且在真空下濃縮以得到呈黃色固體狀之標題化合物（2.117 g，98.3%產率）。LC/MS m/z = 580.6 $[M+H]^+$。

【0382】 步驟 K：製備 3-((*S*)-3-(((*R*)-8-((1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺.

【0383】 將 1M 碳酸氫鈉（6.488 mL，6.488 mmol）添加至 3-((*S*)-3-(((*R*)-8-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)-2-羥基丙氧基)-N-甲基苯磺醯胺二鹽酸鹽（2.117 g，3.244 mmol）。用刮勺人工混合反應物直至形成膠狀物。傾析出水層。將膠狀物用 DCM（3x）洗滌，溶於足量 MeOH 中以製備均勻溶液且在真空下濃縮，以得到呈茶色固體狀之標題化合物(1.9 g，99.4%產率)。LC/MS m/z = 580.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.87 (m, 5H), 2.23 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H),

2.77-2.83 (m, 2H), 3.03-3.05 (m, 1H), 3.11-3.12 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.76-4.06 (m, 6H), 6.768 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.4, 2.80, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.43 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H)。

【0384】 實施例 1.9：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 541）作為二鹽酸鹽.



【0385】 步驟 A：製備((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-8-((4-羥基喹啉-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯.

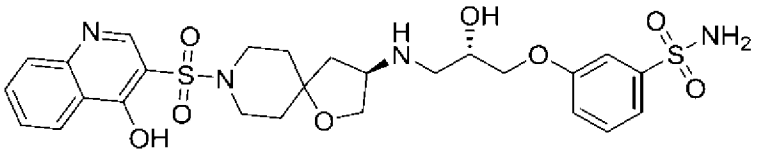
【0386】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（50 mg，0.100 mmol）於 THF（4 mL）中之溶液中加入 DIEA（34.86µl，0.200 mmol），然後添加 4-羥基喹啉-3-磺醯氯（24.39 mg，0.100 mmol）。將反應物攪拌 2 小時，用水淬滅且在真空下濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc 至 1:9 EtOAc/MeOH）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（26.4 mg，37.3%產率）。LC/MS m/z = 707.4 $[M+H]^+$。

【0387】 步驟 B：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-(((*R*)-8-((4-羥基喹啉-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺.

【0388】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-8-((4-羥基喹啉-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8 氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（10 mg，14.15µmol）於 EtOAc（10mL）中之溶液中加入幾滴水，然後加入二噁烷中之

4N HCl（70.74μl，0.283 mmol）。將反應物攪拌 1 小時且在真空下還原以得到呈茶色固體狀之標題化合物。LC/MS m/z = 607.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64-1.68 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 4H), 2.37 (dd, *J* = 13.6, 8.4Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 3.19-3.28 (m, 3H), 3.50-3.94 (m, 3H), 3.98-4.30 (m, 6H), 7.23 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H)。

【0389】 實例 1.10：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺（化合物 548）作為鹽酸鹽。



【0390】 步驟 A：製備(*R*)-3-(((*S*)-2-羥基-3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8 甲酸苯甲酯.

【0391】 向 3-胺基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(*R*)-苯甲酯（2.44 g，8.403 mmol）於二噁烷（10 mL）/ EtOH（30 mL）中之溶液中加入(*S*)-3-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺醯胺（0.963 g，4.202 mmol）。密封反應物，且加熱至 90℃ 持續 18 小時。濃縮混合物且經由管柱層析法（1:9 MeOH/DCM）純化殘餘物以得到標題化合物白色固體狀（1.96 g，50.2%產率）。LC/MS m/z = 520.4 $[M+H]^+$。

【0392】 步驟 B：製備(*R*)-3-((第三丁氧基羰基)((*S*)-2-羥基-3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯.

【0393】 向 3-(((*S*)-2-羥基-3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(*R*)-苯甲酯（1.096，2.109 mmol）於 THF（50 mL）中之混合物加入 DIEA（1.837 mL，10.55 mmol）及$(Boc)_2O$（0.552 g，2.531 mmol）。攪拌反應物 18 小時。混合物用 EtOAc 稀釋，用水（3×）及鹽水洗滌，經乾燥

（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（1.22 g，92.3%產率）。LC/MS m/z = 620.4 $[M+H]^+$。

【0394】 步驟 C：製備((*S*)-2-羥基-3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯.

【0395】 向(3)-((第三丁氧基羰基)((*S*)-2-羥基-3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8 甲酸(*R*)-苯甲酯（1.218 g，1.965 mmol）於 MeOH（50mL）中之溶液中加入鈀/C（0.122 g，0.115 mmol），然後加入氫氣球。攪拌反應物隔夜，過濾以移除 Pd，且在真空下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物（0.95 g，99.8%產率）。LC/MS m/z = 486.4 $[M+H]^+$。

【0396】 步驟 D：製備((*S*)-2-羥基-3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基)((*R*)-8-((4-羥基喹啉-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯.

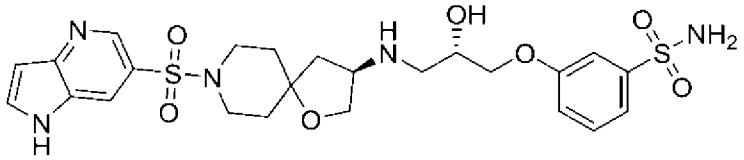
【0397】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（0.200 g，0.412 mmol）於 THF（10 mL）中之溶液中加入 DIEA（0.143 mL，0.824 mmol），然後加入 4-羥基喹啉-3-磺醯氯（0.130 g，0.535 mmol）。將反應物攪拌 2 小時，用水淬滅且在真空下濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc->9:1 EtOAc/MeOH）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（0.102 g，35.7%產率）。LC/MS m/z = 693.2 $[M+H]^+$。

【0398】 步驟 E：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-(((*R*)-8-((4-羥基喹啉-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基)丙氧基)苯磺醯胺鹽酸鹽.

【0399】 將二噁烷中之 4N HCl（0.722 mL，2.887 mmol）添加至((*S*)-2-羥基-3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基)((*R*)-8-((4 羥基喹啉-3)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（0.100 g，0.144 mmol）及幾滴水於 THF（5mL）中之溶液中。將反應物攪拌 1 小時，在真空下濃縮以得到呈白色固體狀之標題

化合物（93.3 mg，100%產率）。LC/MS m/z = 593.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.62-1.68 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 4H), 2.37 (dd, *J* = 13.6, 8.4Hz, 1H), 3.19-3.34 (m, 2H), 3.50-3.73 (m, 4H), 3.98-4.10 (m, 6H), 7.18 (m, 1H), 7.42-7.52(m, 4H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H)。

【0400】 實例 1.11：製備 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺（化合物 532）作為二鹽酸鹽.



【0401】 步驟 A：製備 6-(((*R*)-3-((第三丁氧基羰基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)磺醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯.

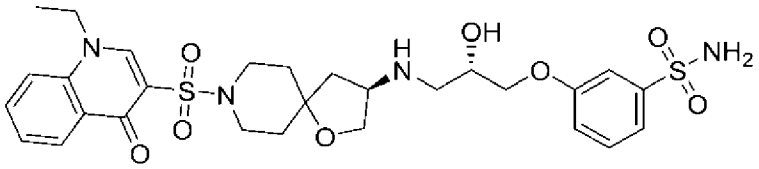
【0402】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（20 mg，41.19 μmol）於 THF（5 mL）中之溶液加入 DIEA（14.35 μl，82.37 μmol），然後加入 6-(氯磺醯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯（16.96 mg，53.54 μmol）。將反應物攪拌 2 小時，用水淬滅且在真空下濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc>1:9 EtOAc/MeOH）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（25 mg，79.3%產率）。LC/MS m/z = 766.6 $[M+H]^+$。

【0403】 步驟 B：製備 3-((*S*)-3-(((*R*)-8-((1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺二鹽酸鹽.

【0404】 將二噁烷中之 4N HCl 溶液（0.163 mL，0.653 mmol）添加至

6-(((*R*)-3-((第三丁氧基羰基)((*S*)-2-羥基-3-(3 胺磺醯基苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)磺醯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯（25 mg，32.64 μmol）及幾滴水於二噁烷（5 mL）中之溶液。將反應物攪拌 1 小時，在真空下濃縮以得到呈灰白色固體狀之標題化合物（19.9mg，99.2%產率）。LC/MS m/z = 566.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68-1.98 (m, 5H), 2.37 (dd, *J* = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.60- 3.75 (m, 2H), 3.86-4.36 (m, 6H), 7.0 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 3H), 8.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 9.0 (s, 1H)。

【0405】 實例 1.12：製備 3-((*S*)-3-((*R*)-*8*-(1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺（化合物 550）作為鹽酸鹽.



【0406】 步驟 A：製備 1-乙基喹啉-4(1*H*）-酮.

【0407】 向喹啉-4-醇（25 g，172.2 mmol）於 DMF（100 mL）中之溶液中添加碳酸鉀（47.61 g，344.5 mmol）。將反應物在室溫下攪拌 30 min。加入溴乙烷（17.87 mL，241.1 mmol）。將反應混合物加熱至 80℃隔夜。反應完成且冷卻至室溫後，混合物在真空下經由矽藻土墊過濾，隨後用 DCM 洗滌。濃縮所得濾液，隨後藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物（13.65 g，46%）。LC/MS m/z = 174.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.34 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H), 4.28 (q, *J* = 7.16 Hz, 2H), 6.05 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 7.96, 4.93, 3.03 Hz, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H)。

【0408】 **步驟 B：製備 1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-磺醯氯.**

【0409】 在 N_2 下，將新鮮蒸餾的氯磺酸（9.21 mL，138.6 mmol）逐滴添加至含有 1-乙基喹啉-4(1H)-酮（4 g，23.09 mmol）之 3 頸圓底燒瓶中，直至氣泡減緩。（注意：大量煙霧形成且氣體逸出。）所得透明棕色溶液在室溫下攪拌 30 min 且隨後在 100℃下在 N_2 下加熱隔夜。將反應物冷卻至室溫。混合物在劇烈攪拌下緩慢倒入 500 mL 燒杯中之碎冰中。過濾沈澱物且用冷水洗滌，得到呈米色固體狀之標題化合物（3.86 g，54%）。LC/MS m/z = 271.8 $[M]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.46 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 4.76 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 15.66, 1.52 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.34, 1.52 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H)。

【0410】 **步驟 C：製備(*R*)-8-((1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯.**

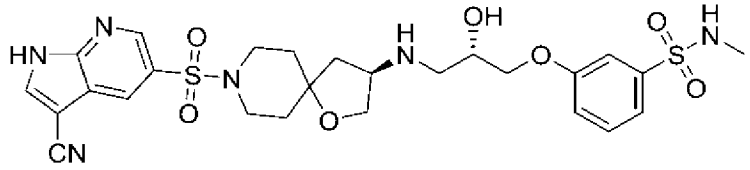
【0411】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（20 mg，41.19 μmol）於 THF（10 mL）中之溶液中加入 DIEA（14.35 μl，82.37 μmol），然後加入 1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-磺醯氯（14.55 mg，53.54 μmol）。將反應物攪拌 2 小時，用水淬滅且在真空下濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc->1:9 EtOAc/MeOH）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（4.8 mg，16.2%產率）。LC / MS m / z = 721.0 $[M + H]^+$。

【0412】 **步驟 D：製備 3-((*S*)-3-(((*R*)-8-((1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺鹽酸鹽.**

【0413】 將二噁烷中之 4N HCl 溶液（33.29 μl，0.133 mmol）添加至

((*R*)-8-((1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8 氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯（4.8 mg，6.7 μmol）於二噁烷（5 mL）中之溶液。將反應物攪拌 1 小時，且在真空下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物（4.5 mg，97.5%產率）。LC/MS m/z = 621.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.62-1.68 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 5H), 2.31-2.35 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.63-6.78 (m, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.94-4.15 (m, 4H), 4.25-4.29 (m, 1H), 4.45-4.50 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 4H), 7.87-7.86 (m, 2H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H)。

【0414】 實例 1.13： 製備 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-氰基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 493）作為二鹽酸鹽。



【0415】 步驟 A：製備 5-(苄硫基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈.

【0416】 將 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈（0.110 g，0.495 mmol）、苯基甲硫醇（63.97 μl，0.545 mmol）、DIEA（0.173 mL，0.991 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（22.68 mg，24.77 μmol）及(9,9-二甲基-9H-二苯并吡喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)（28.66 mg，49.54 μmol）於甲苯（10 mL）中之混合物加熱至 90℃持續 18 小時，冷卻至室溫且溶於 EtOAc。將有機層用 $NaHCO_3$（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之標題化合物（0.11 g，84%產率）。LC/MS m/z = 266.0 $[M+H]^+$。

【0417】 步驟 B：製備 3-氰基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-磺醯氯.

【0418】 向 5-(苯甲硫基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈（35 mg，0.132

mmol）於 AcOH（2mL）/H_2O（0.667 mL）中之溶液中加入 NCS（ 52.84 mg，0.396 mmol）。攪拌反應物隔夜，且在真空下濃縮。將混合物分配於 DCM 與 $NaHCO_3$ 水溶液之間。用 DCM 萃取水層（2×）。合併之有機層經乾燥（$MgSO_4$），過濾且在真空下濃縮以得到白色固體（15.1 mg，47.4%產率）。

【0419】 步驟 C：製備(*R*)-8-((3-氰基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯.

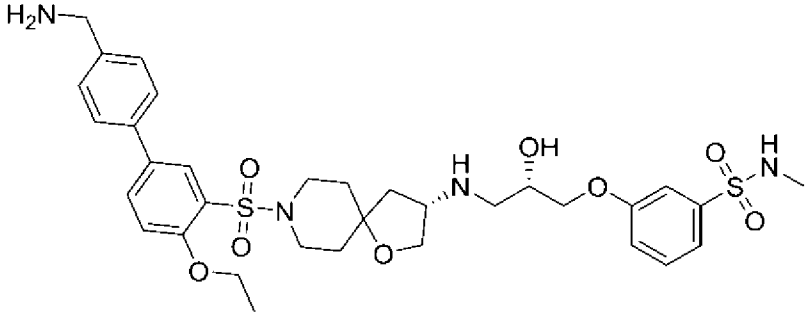
【0420】 將((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（20 mg，40.03 μmol）於 THF（4 mL）中之溶液中加入 DIEA（13.95 μl，80.06 μmol），然後加入 3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-磺醯氯（9.674 mg，40.03 μmol）。將反應物攪拌 2 小時且用 EtOAc 稀釋。有機層用水（3×）及鹽水洗滌，且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/已烷->1:9 MeOH/EtOAc）純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之標題化合物（18 mg，63.8%產率）。LC/MS m/z = 705.4 $[M+H]^+$。

【0421】 步驟 D：製備 3-((*S*)-3-(((*R*)-8-((3-氰基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺二鹽酸鹽.

【0422】 向((*R*)-8-((3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)（17 mg，20.76 μmol）於 EtOAc（4 mL）中之溶液中加入數滴水，然後加入二噁烷中之 4N HCl（51.90 μl，0.208 mmol）。將反應物攪拌 18 小時且在真空下濃縮以得到呈黃色固體狀之標題化合物（14.1 mg，98.3%產率）。LC/MS m/z = 605.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68-1.72 (m, 1H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.32 (dd, *J*

= 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.77-2.83 (m, 2H), 3.13-3.15 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.76-4.06 (m, 6H), 7.21 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.44 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.0Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H)。

【0423】 實例 1.14：製備 3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基) -*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 419）作為二鹽酸鹽.



【0424】 步驟 A：製備((*S*)-8-((4-溴-2-乙氧基苯基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯.

【0425】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*S*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（75 mg，0.150 mmol）於 THF（2 mL）中之溶液中加入 DIEA（52.29 µl，0.300 mmol），然後加入 4-溴-2-乙氧基苯-1-磺醯氯（67.45 mg，0.225 mmol）。將反應物攪拌 18 小時且用 EtOAc 稀釋。將有機層用水（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（64 mg，66%產率）。LC/MS m/z = 762.6$[M+H]^+$。

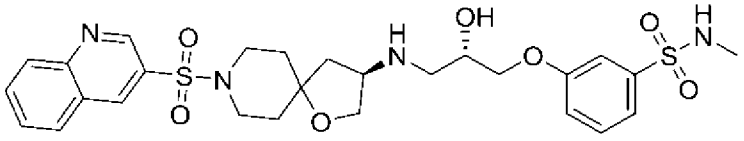
【0426】 步驟 B：製備((*S*)-8-((4'-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯.

【0427】 向((*S*)-8 -((5-溴-2-乙氧基苯基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯（64 mg，83.91 μmol）於二噁烷（1 mL）中之溶液中添加 $Pd(dppf)_2$.DCM（6.903 mg，8.4 μmol），將反應物攪拌 10 分鐘。添加碳酸鈉（92.30 μl，0.185 mmol）及(4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苯基)硼酸（25.28 mg，0.101 mmol）。將反應加熱至 90℃，持續 18 小時，且然後用水淬滅。水層用 DCM 萃取（3×）。合併之有機萃取物在真空下濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（65 mg，87.1%產率）。LC/MS m/z = 889.6 $[M+H]^+$。

【0428】 步驟 C：製備 3-((*S*)-3-(((*S*)-8-((4'-(胺甲基)-3-乙氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺二鹽酸鹽.

【0429】 向((*S*)-8-((4'-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-4-乙氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)磺醯基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯（65 mg，73.11 μmol）於 EtOAc（3 mL）中之溶液中加入幾滴水，然後加入二噁烷中之 4N HCl（0.366 mL，1.462 mmol）。將反應物在室溫下攪拌 1 小時，且在真空下濃縮以得到呈米色固體狀之標題化合物（58 mg，101%產率）。LC/MS m/z = 689.8 $[M+H]^+$。

【0430】 實例 1.15：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 336）作為二鹽酸鹽.



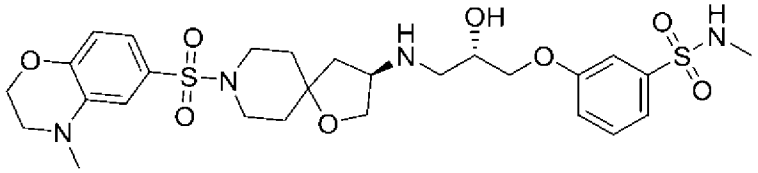
【0431】 步驟 A：製備((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-8-(喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯.

【0432】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（50 mg，0.100 mmol）於 THF（2 mL）中之溶液中加入 DIEA（34.86μl，0.200 mmol），然後添加喹啉-3-磺醯氯（34.18 mg，0.150 mmol）。攪拌反應物隔夜且隨後用 EtOAc 稀釋。有機層用水（3×）及鹽水洗滌，且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（61 mg，88%產率）。LC/MS m/z = 691.4 $[M+H]^+$。

【0433】 步驟 B：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-(((*R*)-8-(喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺二鹽酸鹽.

【0434】 將((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-8-(喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯(60 mg，86.85 μmol)溶解在 EtOAc（5 mL）中，加入幾滴水，然後加入二噁烷中之 4N HCl（0.434 mL，1.737 mmol）。將反應物攪拌 1 小時，且在真空下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物（57 mg，98%產率）。LC/MS m/z = 591.4 $[M+H]^+$。

【0435】 實例 1.16：製備 3-((*S*)-*2*-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 300）作為二鹽酸鹽.



【0436】 步驟 A：製備((*S*)-*2*-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-*8* -((4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b] [1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯.

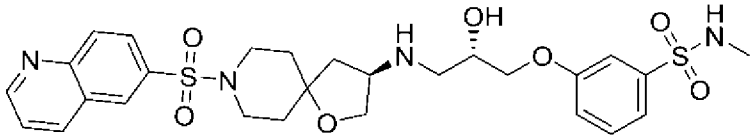
【0437】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯(75 mg，0.150 mmol)於 THF（1 mL）中之

溶液中加入三乙胺（41.85 μl，0.300 mmol），加入 4-甲基-3,4-二氫-2H 苯并[b][1,4]噁嗪-6-磺醯氯（55.77 mg，0.225 mmol），將反應物在室溫下攪拌過夜，且然後用 EtOAc 稀釋。有機層用水（3×）及鹽水洗滌，且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（67 mg，62%產率）。LC/MS m/z = 711.4 $[M+H]^+$。

【0438】 **步驟 B：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-(((*R*)-8-((4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺二鹽酸鹽.**

【0439】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-8-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（67 mg，94.25 μmol）於 EtOAc(10 mL)中之溶液中添加幾滴水，然後加入二噁烷中之 4N HCl（0.471 mL，1.885 mmol）。將反應物在室溫下攪拌 18 小時，且在真空下濃縮以得到呈灰白色固體狀之標題化合物（68.2 mg，97%產率）。LC/MS m/z = 611.4 $[M+H]^+$。

【0440】 **實例 1.17：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 344）作為二鹽酸鹽.**



【0441】 **步驟 A：製備 3-(喹啉-6-基磺醯基)丙酸甲酯.**

【0442】 向 5 mL 微波小瓶中添加 6-溴喹啉（200 mg，0.96 mmol）、3-甲氧基-3-側氧基丙烷-1-亞磺酸鈉（0.84 g，4.81 mmol）及碘化銅(I)（0.92 g，4.81 mmol），隨後添加 DMSO（2 mL）。反應物用氮氣脫氣（2×），隨後在 110℃下加熱隔夜。在反應物冷卻至室溫後，將其用 EtOAc 稀釋。所得混合物經由矽

膠墊過濾，用 EtOAc 洗滌且隨後濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈黃色油狀之標題化合物（95 mg，33%）。LC/MS m/z = 280.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 2.77 (t, *J* = 7.20 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 7.20 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 8.46, 4.42 Hz, 1H), 8.17-8.22 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.46, 1.14 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 9.07 (dd, *J* = 4.29, 1.77 Hz, 1H)。

【0443】 **步驟 B：製備喹啉-6-磺醯氯.**

【0444】 在室溫下，向 3-(喹啉-6-基磺醯基)丙酸甲酯（425 mg，1.52 mmol）於 THF（15 mL）中之溶液中添加甲醇鈉（0.35 μL，1.52 mmol）。攪拌反應混合物 30 分鐘，隨後濃縮以得到呈黃色固體狀之喹啉-6-磺酸甲酯。LC/MS m/z = 266.0 $[M+H]^+$。

【0445】 在 0℃下將前一步驟中之喹啉-6-磺酸甲酯溶解於 CH_2Cl_2（15.00 mL）中，隨後添加 NCS（0.20 g，1.52 mmol）溶液。反應物攪拌 2 小時。反應物用鹽水驟冷，隨後使其升溫至室溫。分離有機層且用 DCM 洗滌水層。合併之有機層用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈米色固體狀之標題化合物（199 mg，57%）。LC/MS m/z = 228.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 7.78 (dd, *J* = 8.59, 4.29 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.52 Hz, 2H), 8.69 (dd, *J* = 8.59, 1.52 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.14 (dd, *J* = 4.29, 1.77 Hz, 1H)。

【0446】 **步驟 C：製備((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯.**

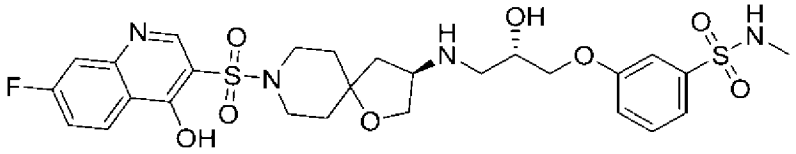
【0447】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（26 mg，52.04 μmol）於 THF（2 mL）中之溶液中加入 DIEA（18.13 μl，0.104 mmol），然後添加喹啉-6-磺醯氯（17.77 mg，

78.06 μmol）。攪拌反應物隔夜且用 EtOAc 稀釋。有機層用水（3×）及鹽水洗滌，且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（37 mg，99%產率）。LC/MS m/z = 691.4 $[M+H]^+$。

【0448】 步驟 D：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-(((*R*)-8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺二鹽酸鹽.

【0449】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（37 mg，53.56 μmol）於 EtOAc（5mL）中之溶液中加入幾滴水，然後加入二噁烷中之 4N HCl（0.268 mL，1.071 mmol）。將反應物攪拌 1 小時，且在真空下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物（30.6 mg，82%產率）。LC/MS m/z = 591.4 $[M+H]^+$。

【0450】 實例 1.18：製備 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(7-氟-4-羥基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 539）作為二鹽酸鹽.



【0451】 **步驟 A：製備 7-氟-4-羥基喹啉-3-磺醯氯.**

【0452】 在 N_2 氛圍下在 0℃下，向氯磺酸（10.71 g，91.9 mmol，30 eq.）中添加 7-氟喹啉-4-醇（12-1）（500 mg，3.06 mmol，1.0 eq）。在 90℃下攪拌所得溶液 16 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物逐滴添加於冰上。過濾所得沈澱物，且用 CH_3CN/H_2O（2:1）洗滌濾餅以移除溶解度較低之磺酸，凍乾濾液以得到呈白色固體狀之標題化合物（550 mg，65%）。LC/MS: m/z = 261.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): ppm 6.90 (br.s, 1H), 7.59 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1 H), 8.99 (s, 1H)。

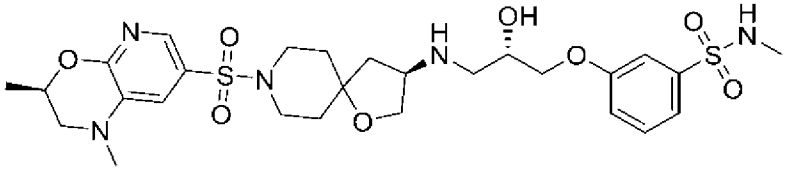
【0453】 **步驟 B：製備(*R*)-8-((7-氟-4-羥基喹啉-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯.**

【0454】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（50 mg，0.100 mmol）於 THF（4 mL）中之溶液中加入 DIEA（34.86 μl，0.200 mmol），然後添加 7-氟-4-羥基喹啉-3-磺醯氯（26.19 mg，0.100 mmol）。將反應物攪拌 2 小時，用水淬滅且在真空下濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷->1:9 MeOH/EtOAc）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（40 mg，55%產率）。LC/MS m/z = 725.4 $[M+H]^+$。

【0455】 **步驟 C：製備 3-((*S*)-3-(((*R*)-8-((7-氟-4-羥基喹啉-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺二鹽酸鹽.**

【0456】 向((*R*)-8-((7-氟-4-羥基喹啉-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯（36 mg，49.67 μmol）於 EtOAc（10 mL）中之溶液中加入幾滴水，然後加入二噁烷中之 4N HCl（0.248 mL，0.993 mmol）。將反應物攪拌 1 小時且在真空下濃縮以得到呈黃色固體狀之標題化合物（34 mg，96%產率）。LC/MS m/z = 625.4 $[M+H]^+$。

【0457】 **實例 1.19：製備 3-((*S*)-3-((*R*)-8-((*R*)-1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 468）作為二鹽酸鹽.**



【0458】 **步驟 A：製備(*R*)-甲基-2-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)丙酸乙酯.**

【0459】向 5-溴-2-氯-3-硝基吡啶（4-1）（8.00 g，33.7 mmol，1.0 eq.）、(2*R*)-2-羥基丙酸甲酯（10.52 g，101 mmol，3.0 eq.）於 MeCN（250 mL）中之溶液中添加 K_2CO_3（18.63 g，135 mmol，4.0 eq.）。將反應物在 75℃下攪拌 15 小時。冷卻後，過濾混合物且真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析法純化以得到呈黃色油狀之標題化合物（4.84 g，15.9 mmol，47%產率）。

【0460】步驟 B：製備(*R*)-7-溴-3-甲基-1*H*-吡啶并[2,3-*b*] [1,4]噁嗪-*2*(3*H*)-酮.

【0461】向 2-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)丙酸(*R*)-甲酯（4.80 g，15.7 mmol，1.0 eq.）於 AcOH（250 mL）中之溶液中加入 Fe 粉末（4.39 g，78.7 mmol，5.0 eq.），且然後將混合物加熱至 80℃持續 1 小時。冷卻至室溫後，過濾混合物且真空濃縮濾液，未經進一步純化即得到標題化合物（10 g）。

【0462】步驟 C：製備(*R*)-7-溴-1,3-二甲基-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2(3*H*)-酮.

【0463】向(*R*)-7-溴-3-甲基-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-2(3*H*)-酮(4-3)（4.81 g 粗產物，19.8 mmol，1.0 eq.）於丙酮（80 mL）中之溶液中加入 MeI（3.98 g，28.0 mmol，1.4 eq.）及 K_2CO_3（2.74 g，19.8 mmol，1.0 eq.）。將混合物在 50 -70 ℃下攪拌 15 小時。冷卻後，過濾反應混合物且真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析法純化以得到呈白色固體狀之標題化合物（1.24 g，4.82 mmol，24%產率，88%純度）。LC/MS: *m/z* = 256.9 $[M+H]^+$。

【0464】步驟 D：製備(*R*)-7-溴-1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪.

【0465】在 N_2 氛圍下，在 0℃下逐滴向(*R*)-7-溴-1,3-二甲基-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-2(3*H*)-酮（400 mg，1.37 mmol，88%純度，1.0 eq.）於 THF（40

mL）中之溶液中添加 BH_3•THF（15.6 mL，THF 中之 1M 溶液，15.6 mmol，11.4 eq.)。混合物接著在 25℃下攪拌 15 小時。在 0℃下藉由添加 MeOH（4 mL）淬滅反應混合物，且隨後添加 1 M HCl 以調節 pH<7。隨後將混合物加熱至回流，持續 1 小時。冷卻後，添加 1 M NaOH 水溶液以調節 pH＞7。反應混合物用 H_2O（20 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3 × 20 mL）萃取。合併之有機相用鹽水（30 mL）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=4:1 至 2:1 作為溶離劑）純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物（269 mg，3.70 mmol，71%產率）。LCMS (ESI): *m/z* = 242.9 $[M+H]^+$。

【0466】 步驟 E：製備(*R*)-7-(苯甲硫基)-1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*] [1,4]噁嗪.

【0467】 使用與實例 7，步驟 A 中所述方法類似的方法，由(*R*)-7-溴-1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪製備標題化合物。LCMS m/z = 287.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.98 (dd, *J* = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.48 (dqd, *J* = 8.5, 6.3 , 2.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H)。

【0468】 步驟 F：製備(*R*)-1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁嗪-7-磺醯氯.

【0469】 向(*R*)-7-(苯甲硫基)-1,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁嗪（0.150 g， 0.524 mmol）於 AcOH（5mL）/H_2O（1.667mL）中之溶液中加入 NCS（0.210 g，1.571 mmol）。攪拌反應物隔夜，在真空下濃縮且溶於 EtOAc。將有機層用 $NaHCO_3$（2×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。殘餘物經由管柱層析法（1:3 EtOAc/己烷）純化以得到黃色固體（90 mg，66%產率）。

LCMS m/z = 263.0 $[M+H]^+$。

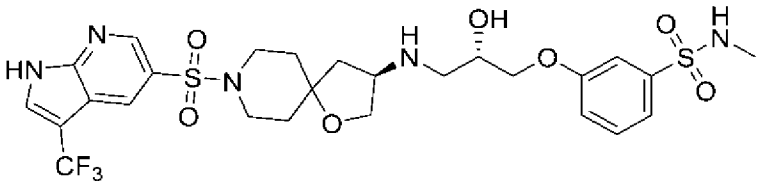
【0470】 **步驟 G：製備((*R*)-8-(((*R*)-1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯.**

【0471】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（32 mg，64.05 μmol）於 THF（4 mL）中之溶液加入 DIEA（22.31 μl，0.128 mmol），然後加入(*R*)-1,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3b][1,4]噁嗪-7-磺醯氯（20.19 mg，76.86 μmol）。將反應物攪拌 2 小時且用 EtOAc 稀釋。有機層用水（3×）及鹽水洗滌，且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（38 mg，82%產率）。LCMS m/z = 726.6 $[M+H]^+$。

【0472】 **步驟 H：製備 3-((*S*)-3-(((*R*)-8-(((*R*)-1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-]b][1,4]噁嗪-7-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺二鹽酸鹽.**

【0473】 向((*R*)-8-(((*R*)-1,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯（32 mg，44.08 μmol）於 EtOAc（10 mL）中之溶液中加入二噁烷中之 4N HCl（0.220 mL，0.441 mmol）。將反應物攪拌 18 小時且在真空下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物（31 mg，98%產率）。LCMS m/z = 626.6 $[M+H]^+$。

【0474】 **實例 1.20：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 509）作為二鹽酸鹽.**



【0475】 **步驟 A：製備 5-(苯甲硫基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶.**

【0476】 將 5-溴-3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（0.250 g，0.943 mmol）、苯基甲硫醇（0.122 mL，1.038 mmol）、DIEA（0.329 mL，1.887 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（43.19 mg，47.16 μmol）及(9,9-二甲基-9H-二苯并哌喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)（54.58 mg，94.33 μmol）於二噁烷（10 mL）中之混合物攪拌 1 小時，且在微波條件下加熱至 150℃，持續 2 小時。將混合物冷卻至室溫且溶解於 EtOAc 中。將有機層用 $NaHCO_3$（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之標題化合物（0.78 g，95%產率）。LCMS m/z = 309.4 $[M+H]^+$。

【0477】 **步驟 B：製備 3-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-磺醯氯.**

【0478】 向 5-(苯甲硫基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（0.276 g，0.895 mmol）於 AcOH（2 mL）/H_2O（0.667 mL）中之溶液中加入 NCS（0.359 g，2.686 mmol）。攪拌反應物隔夜，且在真空下濃縮。將殘餘物分配於 EtOAc/$NaHCO_3$ 水溶液之間。將有機層用 $NaHCO_3$（2×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物（0.122 g，48%產率）。LCMS m/z = 285.2 $[M+H]^+$。

【0479】 **步驟 C：製備((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-8-((3-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯.**

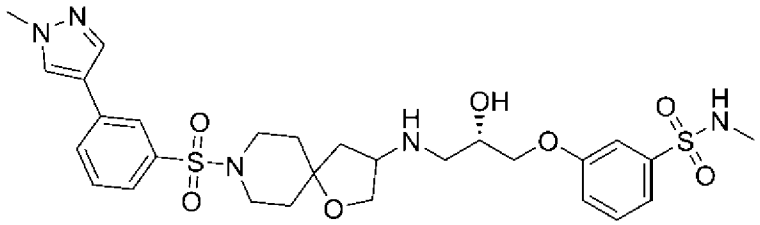
【0480】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（30 mg，60.05 μmol）於 THF（4 mL）中

之溶液中加入 DIEA（20.92 µl，0.120 mmol），然後加入 3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5 磺醯基氯化物(17.09 mg，60.05 µmol)，將反應物攪拌 2 小時且用 EtOAc 稀釋。有機層用水（3×）及鹽水洗滌，且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷->1:9 MeOH/EtOAc）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（32 mg，71%產率）。LCMS m/z = 748.4 $[M+H]^+$。

【0481】 步驟 D：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-(((*R*)-8-((3-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺二鹽酸鹽.

【0482】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-8-((3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（30 mg，40.12 µmol）於 EtOAc（4 mL）中之溶液加入幾滴水，然後加入二噁烷中之 4N HCl（0.100 mL，0.401 mmol）。將反應物攪拌 18 小時，且在真空下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物（30 mg，97%產率）。LCMS m/z = 648.4 $[M+H]^+$。

【0483】 實例 1.21：製備 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 61）作為 2,2,2-三氟乙酸鹽.



【0484】 步驟 A：製備 3-(((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯.

【0485】 向(*S*)-N-甲基-3-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺醯胺（0.614 g，2.524 mmol）於 EtOH（20 mL）中之溶液中加入 3-胺基-1 氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-

甲酸苯甲酯（1.466 g，5.048 mmol）。密封反應物且加熱至 90℃持續 18 小時且濃縮。經由管柱層析法（1:9 MeOH/DCM）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（0.93 g，69%產率）。LCMS m/z 534.2 $[M+H]^+$。

【0486】 步驟 B：製備 3-((第三丁氧基羰基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯.

【0487】 向 3-(((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯（0.925 g，1.733 mmol）於 CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液添加$(Boc)_2O$（0.378 g，1.733 mmol）。將反應物攪拌 18 小時且用 EtOAc 稀釋。將有機層用水（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（0.97 g，88%產率）。LCMS m/z 634.4 $[M+H]^+$。

【0488】 步驟 C：製備((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)(1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯.

【0489】 向 3-((第三丁氧基羰基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8 甲酸苯甲酯（0.967 g，1.526 mmol）於 MeOH（20 mL）中之溶液中加入鈀/C（200 mg，0.188 mmol）。添加氫氣球。將反應物攪拌 2 小時，過濾且在真空下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物（0.74 g，97%產率）。LCMS m/z 500.4 $[M+H]^+$。

【0490】 步驟 D：製備(8-((3-溴苯基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯.

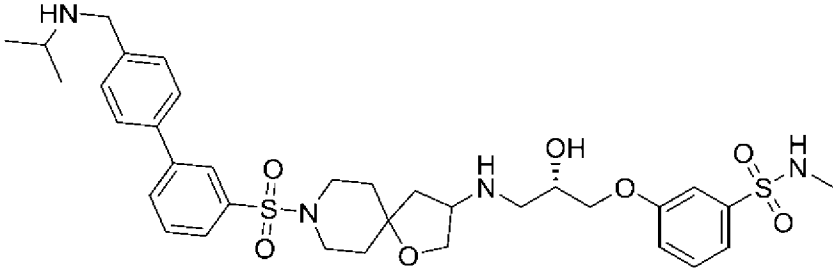
【0491】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)(1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯（0.530 g，1.061 mmol）於 THF（20 mL）中之溶液中加入 DIEA（0.370 mL，2.122 mmol），然後加入 3-溴苯-1-磺醯氯（0.325

g，1.273 mmol）。攪拌反應物隔夜且用 EtOAc 稀釋。有機層用水（3×）及鹽水洗滌，且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈固體之標題化合物（0.64g，97%產率）。LCMS m/z 720.4 $[M+H]^+$。

【0492】 步驟 E：製備 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽.

【0493】 將(8-((3-溴苯基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯（10 mg，13.91 μmol）及 $Pd(dppf)_2$.DCM（2.289 mg，2.8 μmol）於二噁烷（0.3 mL）中之溶液添加至 1-甲基-4-(4,4,5,5 四甲基-1,3,2 二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1 吡唑（14.48 mg，69.57 μmol）及碳酸鈉（69.57 μl，0.139 mmol）於二噁烷溶液（0.2 mL）中之溶液中。將反應加熱至 90℃持續 18 小時，且用水淬滅及濃縮。經由製備型 LCMS 純化殘餘物。彙聚及凍乾適當溶離份。將粉末溶於 DCM 中，加入幾滴水，然後加入 TFA（0.3 mL，3.918 mmol）。將反應物攪拌 18 小時且在真空下濃縮。經由製備型 LCMS 純化殘餘物。彙集及凍乾適當溶離份以得到呈褐色固體狀之標題化合物（6.2 mg，60%產率）。LCMS m/z 620.4 $[M+H]^+$。

【0494】 實例 1.22：製備 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 303）作為雙-(2,2,2-三氟乙酸鹽).



【0495】 步驟 A：製備((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙

基)(8-((4'-(羥甲基)-[1,1'-聯苯]吡啶-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯.

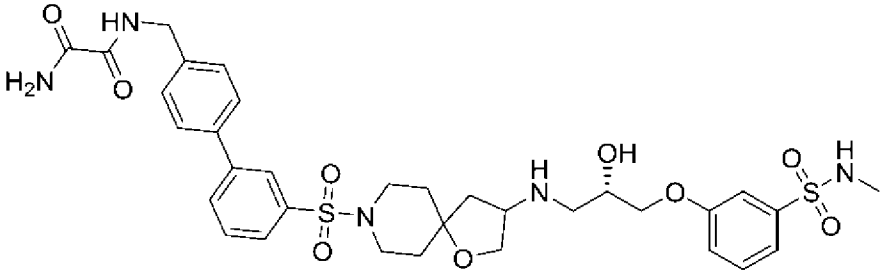
【0496】 向(8-((3-溴苯基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯（0.369 g，0.513 mmol）於二噁烷（20 mL）中之溶液中添加 $Pd(dppf)_2$.DCM（42.24 mg，51.34 μmol）。攪拌反應物 10 分鐘。添加碳酸鈉（0.565mL，1.130 mmol）及(4-(羥甲基)苯基)硼酸（93.62 mg，0.616 mmol）。將反應物加熱至 90℃持續 18 小時，冷卻至室溫，且溶解於 EtOAc 中。將有機層用水、NH_4Cl（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷->1:0 EtOAc/己烷->1:9 MeOH/EtOAc）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（0.33 g，85%產率）。LCMS m/z 746.4 $[M+H]^+$。

【0497】 步驟 B：製備 3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺雙(2,2,2 三氟乙酸鹽).

【0498】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)(8-((4'-(羥甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8 氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（10 mg，13.41 μmol）於二噁烷（1 mL）中之溶液加入 DIEA（14.01 μl，80.44 μmol）及甲磺醯氯(3.113 μl，40.22 μmol)。攪拌反應物 30 分鐘。添加丙-2-胺（1.189 mg，20.11 μmol）。攪拌反應物隔夜，用水淬滅且濃縮。經由製備型 LCMS 純化殘餘物。彙聚及凍乾適當溶離份。將粉末溶於 DCM 中，加入幾滴水，然後加入 TFA（20.53 μl，0.268 mmol）。將反應物攪拌 1 小時且在真空下濃縮以得到呈褐色油狀物之標題化合物（6.7 mg，54.4%產率）。LCMS m/z 687.8 $[M+H]^+$。

【0499】 實例 1.23：製備 *N*1-((3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯

氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基磺醯基)聯苯-4-基)甲基)草醯胺（化合物 354）作為 2,2,2-三氟乙酸鹽.



【0500】 步驟 A：製備(8-((4'-(胺甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-(*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯.

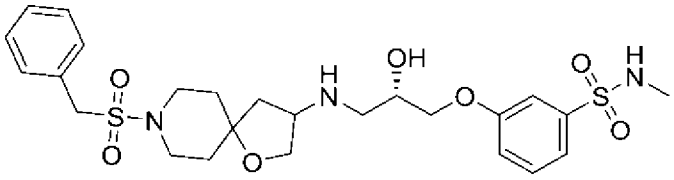
【0501】 向(8-((3-溴苯基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯（0.100g，0.139mmol）於二噁烷（2 mL）中之溶液中加入 $Pd(dppf)_2$.DCM（11.45 mg，13.91 μmol）。攪拌反應物 10 分鐘。添加碳酸鈉（0.292 mL，0.584 mmol）及(4-(胺甲基)苯基)硼酸鹽酸鹽（31.30 mg，0.167 mmol）。將反應物加熱至 90℃持續 18 小時且溶解於 EtOAc 中。將有機層用水、NH_4Cl（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（25 mg，24%產率）。LCMS m/z 745.6 $[M+H]^+$。

【0502】 步驟 B：製備 *N*1-((3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-基)甲基)草醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽.

【0503】 將(8-((4'-(胺甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯（8 mg，10.74 μmol）及 DIEA（18.71 μl，0.107 mmol）之溶液添加至 2-胺基-2-側氧基乙酸（1.913 mg，21.48 μmol），然後添加在 EtOAC（9.763μl，16.11μmol）

中為 50%重量之 T_3P（丙基膦酸酐溶液）。攪拌反應物隔夜且濃縮。經由製備型 LCMS 純化殘餘物。彙聚及凍乾適當溶離份。粉末溶解於 DCM 中且用 300 μL TFA 處理。攪拌反應物隔夜且在真空下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物（7.3 mg，92%產率）。LCMS m/z 716.4 $[M+H]^+$。

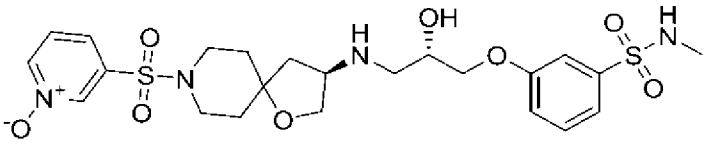
【0504】 實例 1.24：製備 3-((2*S*)-3-(8-(苯甲基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 172）作為 2,2,2-三氟乙酸鹽.



【0505】 步驟 A：製備 3-((2*S*)-3-((8-(苯甲基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽.

【0506】 將((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)(1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯（10 mg，20.02 μmol）及 DIEA（6.973 μl，40.03 μmol）於 THF（0.3 mL）中之溶液添加至 THF（0.2mL）中之苯基甲烷磺醯氯（4.6 mg，24.02 μmol）。將反應物攪拌 18 小時，用水淬滅且濃縮。經由製備型 LCMS 純化殘餘物。彙聚及凍乾適當溶離份。將粉末溶於 DCM 中，加入幾滴水，然後加入 TFA（0.3 mL，3.918 mmol）。將反應物攪拌 18 小時，且在真空下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物（7.1 mg，52%產率）。LCMS m/z 554.6 $[M+H]^+$。

【0507】 實例 1.25：製備 3-((*R*)-3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)吡啶 1-氧化物（化合物 496）作為鹽酸鹽.



【0508】 **步驟 A：製備((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-8-(吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯.**

【0509】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（45 mg，90.07 μmol）於 THF（4 mL）中之溶液中加入 DIEA（31.38 μl，0.180 mmol），然後添加吡啶-3-磺醯氯（16.00 mg，90.07 μmol）。將反應物攪拌 2 小時且用 EtOAc 稀釋。有機層用水（3×）及鹽水洗滌，且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷->1:9 MeOH/EtOAc）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（47 mg，82%產率）。LCMS m/z 641.2 $[M+H]^+$。

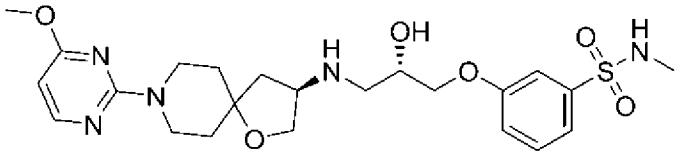
【0510】 **步驟 B：製備 3-(((*R*)-3-((第三丁氧基羰基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)磺醯基)吡啶 1-氧化物.**

【0511】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-8-(吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（47.3 mg，73.82 μmol）於 DCM（5 mL）中之溶液中加入 3-氯過苯甲酸（MCPBA）（66.17 mg，0.295 mmol）。將反應物攪拌 1 小時。藉由 LCMS 未完成，添加額外的 3-氯過苯甲酸（MCPBA）（66.17 mg，0.295 mmol）。攪拌反應物隔夜且隨後用 EtOAc 稀釋。將有機層用 $NaHCO_3$（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷->1:9 MeOH/EtOAc）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（40 mg，82%產率）。LCMS m/z 657.2 $[M+H]^+$。

【0512】 **步驟 C：製備 3-(((*R*)-3-(((*S*)-2 羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8 氮雜螺[4.5]癸烷 8 基)磺醯基)吡啶 1-氧化物鹽酸鹽.**

【0513】 向 3-(((*R*)-3-((第三丁氧基羰基)((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8 基)磺醯基)吡啶 1-氧化物（39 mg，59.38 μmol）於 EtOAc（4 mL）中之溶液中加入幾滴水，然後加入二噁烷中之 4 NHCl（0.148 mL，0.594 mmol）。將反應物攪拌 18 小時，且在真空下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物（36 mg，99%產率）。LCMS m/z 557.4 $[M+H]^+$。

【0514】 實例 1.26：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 568）作為二鹽酸鹽.

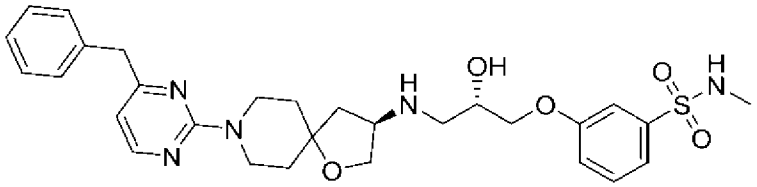


【0515】 步驟 A：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺二鹽酸鹽.

【0516】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯（10 mg，20.02 μmol）及 DIEA（10.46 μl，60.05 μmol）於 EtOH（2mL）中之溶液中加入 2-氯-4 甲氧基嘧啶（5.8 mg，40.03 μmol）。將反應物密封且加熱至 90℃持續 18 小時，且然後濃縮。經由製備型 LCMS 純化殘餘物。彙聚及凍乾適當溶離份。將粉末溶解於 THF（2.000 mL）中，加入幾滴水，然後添加二噁烷中之 4N HCl（0.100 mL，0.400 mmol）。將反應物攪拌 1 小時且在真空下濃縮以得到標題化合物作為雙 HCl 鹽（8.5 mg，70%產率）。LCMS m/z 508.4 $[M+H]^+$。

【0517】 實例 1.27：製備 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-苯甲基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 573）作為*雙*

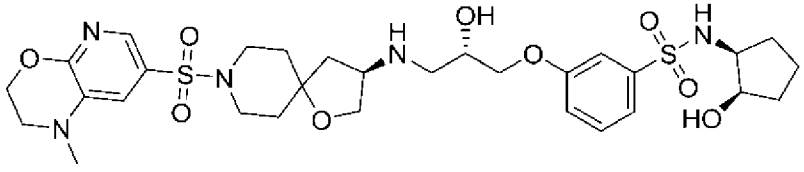
-(2,2,2-三氟乙酸鹽).



【0518】 步驟 A：製備 3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-苯甲基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽).

【0519】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)((*R*)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（10 mg，20.02 μmol）及 DIEA（10.46 μl，60.05 μmol）於 EtOH（2 mL）中之溶液中添加 4-苯甲基-2 氯嘧啶（8.2 mg，40.03 μmol）。密封反應物且加熱至 90℃持續 18 小時且濃縮。經由製備型 LCMS 純化殘餘物。彙聚及凍乾適當溶離份。將粉末溶解於 THF（2.000 mL）中。加入幾滴水，用二噁烷中之 4N HCl（0.100 mL，0.400 mmol）處理反應物。將反應物攪拌 1 小時且在真空下濃縮，以得到呈黃色產物之標題化合物雙 HCl 鹽（6.4 mg，40%產率）。LCMS m/z 568.2 $[M+H]^+$。

【0520】 實例 1.28：製備 3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺（化合物 437）.



【0521】 步驟 A：製備 7-溴-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪.

【0522】 向 7-溴-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪（1.40 g，6.510 mmol）於 DMF 中之溶液中加入氫化鈉（60 重量%，0.391 g，9.765 mmol）。攪拌反應物 20 分鐘。添加碘甲烷（0.924 g，6.510 mmol）。將反應物加熱至 60℃持續 2 小時，在真空下濃縮且溶解於 EtOAc 中。將有機層用水（3×）及鹽水洗滌，經

乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（1.22 g，82%產率）。LC/MS m/z = 229.2 $[M+H]^+$。

【0523】 步驟 B：製備 7-(苯甲硫基)-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪.

【0524】 將 7-溴-1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪（0.687 g，3 mmol）、苯基甲硫醇（0.387 mL，3.300 mmol）、DIEA（1.045 mL，6.000 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（0.137 g、0.150 mmol）及(9,9-二甲基-9H-二苯并哌喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)（0.174 g，0.300 mmol）於甲苯（10 mL）中之混合物加熱至 110℃持續 3 小時且冷卻至室溫。將混合物溶解於 EtOAc 中。將有機層用 $NaHCO_3$（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法純化殘餘物（1:3 EtOAc/己烷）以得到呈橙色油狀之標題化合物（0.77 g，95%產率）。LC/MS m/z = 273.2 $[M+H]^+$。

【0525】 步驟 C：製備 1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺醯氯.

【0526】 向 7-(苯甲硫基)-1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪（0.573 g，2.104 mmol）於 AcOH（5 mL）/H_2O（1.667 mL）中之溶液中加入 NCS（0.843 g，6.311 mmol）。將反應物攪拌 18 小時且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc 中。將有機層用 $NaHCO_3$（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$）且濃縮。經由管柱層析法純化殘餘物（1:3 EtOAc/己烷）以得到緩慢固化之呈黃色油狀之標題化合物（0.35 g，68%產率）。LC/MS m/z = 249.2 $[M+H]^+$。

【0527】 步驟 D：製備(*R*)-(1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯。

【0528】向 3-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(*R*)-苯甲酯（1.171 g，3 mmol）於 MeOH（20 mL）中之溶液中加入鈀/C（0.117 g，0.110 mmol）。添加氫氣球。將反應物攪拌 2 小時，過濾且在真空下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物（0.8 g，100%產率）。LC/MS m/z = 257.6 $[M+H]^+$。

【0529】步驟 E：製備(*R*)-(8-((1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯.

【0530】向 1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基甲酸(*R*)第三丁酯（0.769 g，3 mmol）及 DIEA（1.829 mL，10.50 mmol）於 THF（30 mL）中之溶液中加入 1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺醯氯（0.746 g，3.000 mmol）。攪拌反應物隔夜。濾出所得沈澱物且用 EtOAc 洗滌以得到 0.333 g 白色固體。將母液在真空下濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc 中，且用水（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析純化殘餘物（1:3 EtOAc/己烷）以得到呈白色泡沫固體狀之標題化合物。將來自兩次後處理的產物組合以得到呈白色固體狀之標題化合物（0.54 g，80%產率）。LC/MS m/z = 469.6 $[M+H]^+$。

【0531】步驟 F：製備(*R*)-8-((1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-胺.

【0532】向(8-((1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸(*R*)-第三丁酯（0.536 g，1.144 mmol）於 EtOAc（20 mL）中之溶液中加入幾滴水，然後加入二噁烷中之 4N HCl（5.720 mL，22.88 mmol）。將反應物攪拌 1 小時且在真空下濃縮。將殘餘物分配於 $NaHCO_3$ 與 EtOAc 之間。用 EtOAc 萃取含水層（2×）。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮以得到 48 mg 白色固體。用 EtOH 濕磨固

體且過濾。在真空下濃縮濾液以得到呈白色固體之標題化合物（0.438 g，100%產率）。LC/MS m/z = 369.2 $[M+H]^+$。

【0533】 **步驟 G：製備 3-羥基-*N*-((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺.**

【0534】 向 3-(氯磺醯基)苯基乙酸酯（0.208 g，0.886 mmol）於 CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液中加入(1*R*,2*S*)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽（0.122 g，0.886 mmol）及 DIEA（0.340 mL，1.950 mmol）。攪拌反應物一小時。加入氨（1.899 mL，13.30 mmol）。將反應物攪拌額外一小時，在真空下濃縮且溶解於 EtOAc 中。將有機層用 $NaHCO_3$（3×）及鹽水洗滌，經乾燥（$MgSO_4$），過濾且濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈蠟狀白色固體之標題化合物（0.11 g，50%產率）。LC/MS m/z = 258.2 $[M+H]^+$。

【0535】 **步驟 H：製備 *N*-((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)-3-(((*S*)-環氧乙烷-2-基)甲氧基)苯磺醯胺.**

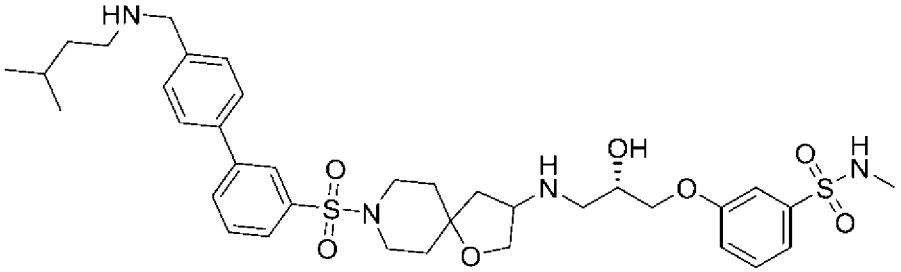
【0536】 向 3-羥基-N-((*1R*,*2S*)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺（0.113 g，0.439 mmol）於丙酮（10 mL）中之溶液中加入碳酸鉀（0.243 g，1.757 mmol）。攪拌反應物 5 分鐘。添加 3-硝基苯磺酸(*S*)-環氧乙烷-2-基甲酯（0.114 g，0.439 mmol）。將反應物加熱至 70℃持續 1 小時，過濾且在真空下濃縮。經由管柱層析法（1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物以得到呈蠟狀白色固體之標題化合物（98 mg，71%產率）。LC/MS m/z = 314.2 $[M+H]^+$。

【0537】 **步驟 I：3-((*S*)-2-羥基-3-(((*R*)-8-((1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基)丙氧基)-*N*-((*1R*,*2S*)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺.**

【0538】 向 N-((*1R*,*2S*)-2-羥基環戊基)-3-((*S*)-環氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺醯胺（60.04 mg，65.14 μmol）於 EtOH（5 mL）中之溶液中加入(*R*)-8-((1-甲基-2,3-

二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-胺（48 mg，0.130 mmol），將反應物密封且加熱至 90℃持續 18 小時且濃縮。經由管柱層析法純化殘餘物（1:9 MeOH/DCM）以得到白色固體。藉由 LCMS 未足夠純化。經由製備型 LCMS 再純化殘餘物。彙聚及凍乾適當溶離份。將粉末溶解於 MeOH 中且與 SCX 柱結合。用 2M NH_3/MeOH 溶離 SCX 管柱以得到呈白色固體狀之標題化合物（9.7 mg，22%產率）。LC/MS m/z = 682.4 $[M+H]^+$。

【0539】 實例 1.29：製備 3-((*2S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((異戊胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺（化合物 320）作為雙(2,2,2-三氟乙酸鹽).



【0540】 向((*S*)-2-羥基-3-(3-(N-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙基)(8-((4'-(羥甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)磺醯基)-1-氧雜-8 氮雜螺[4.5]癸-3-基)胺基甲酸第三丁酯（10 mg，13.41 μmol）於二噁烷（1 mL）中之溶液中加入 DIEA（14.01 μl，80.44 μmol）及甲磺醯氯（3.113 μl，40.22 μmol）。攪拌反應物 30 分鐘。添加 3-甲基丁-1-胺（1.75 mg，20.11 μmol）。攪拌反應物隔夜且用水淬滅。經由製備型 LCMS 純化殘餘物。彙聚及凍乾適當溶離份。將粉末溶解於 DCM 中，加入幾滴水，然後加入 TFA（20.53 μl，0.268 mmol）。將反應物攪拌 1 小時且在真空下濃縮以得到呈黃色固體狀之標題化合物（8.5 mg，67%產率）。LC/MS m/z = 715.4 $[M+H]^+$。

【0541】 實例 1.30：本發明之其他中間產物

【0542】 使用與上述實施例中描述之方法類似之方法，使用市售化合物或根據文獻製備合成，製備以下中間產物。

化學名稱	觀測到之 MS [M+1]
1*H*-苯并[d]咪唑-5-磺醯氯	217.0
1,8-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺醯氯	263.2
1,6-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺醯氯	263.0
乙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺醯氯	263.2
5-側氧基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-磺醯氯	233.2
側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-磺醯氯	234.0
5,6,7,8-四氫喹啉-3-磺醯氯	232.2
3,4-二氫-2-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-磺醯氯	234.0
2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯[2,3-b]吡啶-7-磺醯氯	236.0
4-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-B][1,4]噁嗪-7-磺醯氯	249.2
1,3,3-三甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺醯氯	277.2
7-(氯磺醯基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯 丁酯 三丁酯	335.4
(*S*)-1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺醯氯	263.2
側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-磺醯氯	233.2
1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-磺醯氯	218.0
8-氟-4-羥基喹啉-3-磺醯氯	261.9
羥基-8-甲基喹啉-3-磺醯氯	258.0
羥基喹啉-3-磺醯氯	244.2
1'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-磺醯氯 磺醯氯	275.2
4-羥基-6-甲基喹啉-3-磺醯氯	258.1
氟-4-羥基喹啉-3-磺醯氯	262.0
甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-磺醯氯	258.2

【0543】 實例 1.31：製備本發明其他化合物.

【0544】使用與上述實施例中描述之方法類似之方法，由適當之中間產物製備以下化合物。中間產物經由商業來源獲得或如上所述或根據文獻製備合成。以下提供本發明化合物之特定 LCMS$[M+H]^+$：

化合物編號 No.	準確質量	觀測到之 MS	化合物編號	準確質量	觀測到之 MS
1	589.2	590.2	300	610.2	611.4
2	617.2	618.2	301	658.2	659.6
3	645.3	646.4	302	672.3	673.2
4	603.2	604.6	303	686.3	687.4
5	657.2	658.6	304	688.3	689.6
6	617.2	618.4	305	715.3	716.8
7	645.3	646.2	306	575.2	576.2
8	629.2	630.2	307	644.2	645.2

化合物編號 No.	準確質量	觀測到之 MS	化合物編號	準確質量	觀測到之 MS
9	639.2	640.2	308	654.3	655.4
10	631.2	632.4	309	642.3	643.4
12	619.2	620.6	310	702.2	705.2
13	633.2	634.6	311	681.2	682.4
14	539.2	540.2	312	668.2	669.4
15	573.1	574.4	313	690.3	691.6
16	593.2	594.6	314	664.3	665.6
17	573.1	574.4	315	692.2	693.4
18	569.2	570.2	316	681.3	682.6
19	567.2	568.6	317	660.3	661.6
20	617.1	618.2	318	617.2	618.2
21	553.2	554.8	319	700.3	701.4
22	595.2	596.4	320	714.3	715.4
23	567.2	568.4	321	726.2	727.4
24	610.2	611.2	322	540.2	541.2
25	581.2	582.4	323	590.2	591.4
26	557.2	558.4	324	540.2	541.4
27	569.2	570.6	325	579.2	580.6
28	557.2	558.2	326	579.2	580.6
29	589.2	590.4	327	580.2	581.4
30	589.2	590.4	328	579.2	580.6
31	615.2	616.4	329	571.2	572.2
32	564.2	565.2	330	581.2	582.6
33	607.2	608.6	331	579.2	580.2
34	557.2	558.4	332	597.2	598.4
35	573.1	574.4	333	624.2	625.2
36	595.2	596.6	334	638.2	639.6
37	617.2	618.2	335	590.2	591.4
38	607.2	608.6	336	590.2	591.2
39	564.2	565.4	337	618.1	619
40	583.2	584.4	338	683.2	684
41	595.2	596.4	339	708.2	709.4
42	596.2	597.4	340	702.3	703.6
43	617.2	618.4	341	645.2	646.2
44	564.2	565.4	342	620.2	621.4
45	607.2	608	343	590.2	591.4
46	633.2	634.4	344	590.2	591.4
47	647.2	648.6	345	731.3	732.6
48	633.2	634.4	346	716.2	717.6
49	647.2	648.6	347	690.3	691.6
50	659.2	660.4	348	729.3	730.4
51	633.2	634.6	349	652.3	653.6
52	617.1	620.4	350	624.2	625.6
53	553.2	554.6	351	624.2	625.4
54	617.1	620.4	352	730.2	731.6
55	589.2	590.4	353	701.3	702.6

化合物編號 No.	準確質量	觀測到之 MS	化合物編號	準確質量	觀測到之 MS
56	583.2	584.6	354	715.2	716.4
57	623.2	624.2	355	596.2	597.6
58	612.1	613.2	356	621.2	622.4
59	634.2	635.8	357	674.2	675.6
60	647.2	648.4	358	686.2	687.8
61	619.2	620.4	359	686.3	687.9
62	687.2	688.8	360	700.3	701.5
63	604.2	605.2	361	714.3	715.8
64	605.2	606.8	362	686.3	687.7
65	659.2	660.6	363	700.3	701.6
66	621.2	622.4	364	714.3	715.7
67	644.2	645.4	365	658.2	659.8
68	633.2	634.4	366	674.2	675.6
69	633.2	634.6	367	712.2	713.8
70	649.2	650.6	368	658.2	659.4
71	693.2	694	369	650.2	651.5
72	640.2	641.4	370	641.2	642.6
73	650.2	651.4	371	744.3	745.4
74	615.2	616.4	372	717.3	718.4
75	647.2	648.6	373	658.2	659.8
76	618.2	619	374	645.2	646.6
77	695.2	696.4	375	645.2	646.4
78	605.2	606.4	376	658.2	659.6
79	644.2	645.2	377	678.2	679.2
80	647.2	648.4	378	568.2	569.4
81	661.3	662.4	379	673.2	674.4
82	659.2	660.6	380	697.2	698.2
83	658.2	659.6	381	644.2	645.4
84	605.2	606.4	382	644.2	645.4
85	694.2	695.4	383	657.2	658.4
86	708.2	709.4	384	674.2	675.4
87	673.2	674.4	385	674.2	675.6
88	616.2	617.4	386	570.2	571.4
89	665.2	666.4	387	645.2	646.4
90	629.2	630.4	388	646.2	647.6
91	618.2	619.2	389	568.2	569.6
92	690.2	691.4	390	569.2	570.6
93	643.2	644.4	391	568.2	569.4
94	631.2	632.4	392	569.2	570.6
95	649.2	650.4	393	622.2	623.6
96	633.2	634.6	394	622.2	623.6
97	659.3	660.8	395	556.2	557
98	645.3	646.4	396	570.2	571.2
99	645.2	646.4	397	584.2	585.2
100	659.3	660.8	398	569.2	570.4
101	603.2	604.6	399	611.2	612.2

化合物編號 No.	準確質量	觀測到之 MS	化合物編號	準確質量	觀測到之 MS
102	616.2	617.44	400	645.2	646.2
103	631.2	632.6	401	655.2	656.4
104	617.2	618	402	616.2	617.4
105	672.3	673.4	403	728.2	729.6
106	616.2	617.4	404	688.3	689.4
107	630.2	631.6	405	672.3	673.6
108	647.2	648.4	406	625.2	626.6
109	635.2	636.6	407	616.2	617.6
110	630.2	631.6	408	616.2	617.6
111	630.2	631.6	409	607.2	608.8
112	659.2	660.4	410	607.2	608.6
113	677.2	678.4	411	728.2	729.6
114	670.2	671.4	412	730.2	733.2
115	722.2	723.4	413	611.2	612.4
116	635.2	636.4	414	611.2	612.2
117	654.2	655.4	415	728.2	730
118	645.2	646.2	416	728.2	729.8
119	557.2	558.4	417	641.2	642.8
120	609.3	610.6	418	655.2	656.6
121	683.2	684.6	419	688.3	689.8
122	633.2	634.6	420	688.3	689.8
123	615.2	616.4	421	623.2	624.6
124	631.2	632.6	422	583.2	584.4
125	545.2	546.4	423	625.2	626.6
126	610.2	611.6	424	688.3	689.8
127	623.2	624.6	425	557.2	558.4
128	597.1	598.4	426	613.2	614.4
129	619.1	620	427	681.2	682.6
130	632.2	633.6	428	599.2	600.6
131	529.2	530.4	429	598.2	599.5
132	619.2	620.4	430	624.2	625.7
133	641.1	642.4	431	695.3	696.6
134	575.2	576.4	432	655.2	656.4
135	583.2	584.6	433	510.2	511.2
136	583.2	584.4	434	655.2	656.6
137	597.2	598.4	435	695.3	696.6
138	607.1	608.6	436	655.2	656.4
139	591.1	592.4	437	681.2	682.4
140	607.1	608.6	439	730.3	731.6
141	575.2	576.2	440	672.3	673.2
142	607.1	608.4	441	583.2	584.6
143	587.2	588.4	442	625.2	626.6
144	591.1	592.4	443	611.2	612.2
145	598.1	599.2	444	597.2	598
146	579.2	580.6	445	584.2	585.4
147	583.2	584.4	446	670.2	671.5

化合物編號 No.	準確質量	觀測到之 MS	化合物編號	準確質量	觀測到之 MS
148	603.1	604.4	447	658.2	659.8
149	571.2	572.4	448	674.2	675.2
150	571.2	572.4	449	674.2	675.4
151	587.2	588.4	450	655.2	656.4
152	611.2	612.4	451	627.2	628.6
153	599.2	600.4	452	640.2	641.6
154	567.2	568.2	453	654.2	655.6
155	651	654.4	454	627.2	628.4
156	575.2	576.6	455	626.2	627.6
157	598.1	599.2	456	625.2	626.4
158	607.1	608.6	457	643.2	644.4
159	631.1	634.6	458	597.2	598.6
160	571.2	572.4	459	655.2	656.4
161	699.2	700.4	460	636.2	637
162	611.2	612.2	461	661.2	662.2
163	591.2	592.2	462	731.3	732.6
169	619.2	620.4	463	700.3	701.4
170	699.2	700.4	464	700.3	701.4
171	623.2	624.4	465	641.2	642.4
172	553.2	554.6	466	625.2	626.6
173	611.2	612.4	467	625.2	626.2
174	615.2	616.2	468	625.2	626.6
175	595.2	596.6	469	639.2	640.4
176	583.2	584.2	470	639.2	640.2
177	597.1	598	471	655.2	656.2
178	613.1	616.2	472	625.2	626.2
179	571.2	572.2	473	639.2	640.4
180	578.2	579.6	474	637.2	638.6
181	579.1	580.4	475	594.2	595.6
182	594.2	595.4	476	641.2	642.4
183	595.2	596.6	477	596.2	597.4
184	595.2	596.6	478	595.2	596.4
185	615.1	616.2	479	594.2	595.6
186	636.2	637.2	480	598.2	599.4
187	621.2	622.2	481	611.2	612.4
188	558.2	559.2	482	581.2	582.6
189	610.2	611.4	483	596.2	597.6
190	685.1	686.4	484	595.2	596.6
191	693.2	694.2	485	591.2	592.4
192	529.2	530.4	486	594.2	595.6
193	543.2	544.4	487	625.2	626.6
194	543.2	544.4	488	596.2	597.4
195	587.2	588.4	489	606.2	607.6
196	545.1	546.4	490	580.2	581.6
197	631.1	632.2	491	580.2	581.6
198	578.2	579.6	492	634.2	635.6

化合物編號 No.	準確質量	觀測到之 MS	化合物編號	準確質量	觀測到之 MS
199	591.1	592.4	493	604.2	605.4
200	591.1	592.2	494	620.2	621.6
201	575.2	576.4	495	580.2	581.6
202	591.1	592.4	496	556.2	557.4
203	651.1	652.4	497	594.2	595.4
204	571.2	572.6	498	608.2	609.5
205	575.2	576.4	499	595.2	596.6
206	603.1	604.6	500	597.2	598.2
207	603.1	604.6	501	593.2	594.2
208	680.1	681.4	502	580.2	581.6
209	647.2	648.6	503	579.2	580.6
210	658.2	659.2	505	579.2	580.6
211	708.2	709.4	506	579.2	580.6
212	645.2	646	507	579.2	580.6
213	684.2	685.6	508	609.2	610.6
214	668.2	669.6	509	647.2	648.4
215	619.2	620.4	510	613.1	614.4
216	619.2	620.6	511	608.2	609.6
217	578.2	579.8	512	593.2	594.6
218	631.1	634.4	513	627.2	628.4
219	631.1	634.6	514	595.2	596.6
220	647.1	648.4	515	608.2	609.6
221	592.2	593.4	516	594.2	595.4
222	623.2	624.6	517	627.2	628.4
223	623.2	624.6	518	610.2	611.6
224	587.2	588.4	519	594.2	595.4
225	597.2	598.2	520	593.2	594.4
226	585.2	586.4	521	609.2	610.4
227	645.1	648.6	522	610.2	611.6
228	624.2	625.2	523	594.2	595.6
229	611.2	612.4	524	648.2	649.6
230	633.2	634.8	525	652.2	653.2
231	607.2	608.8	526	593.2	594.4
232	572.2	573.6	527	627.2	628.4
233	635.2	636.6	528	620.2	621.6
234	624.2	625.6	529	579.2	580.6
235	629.1	630.4	530	623.2	624.6
236	583.2	584.4	531	648.2	649.2
237	631.1	634.6	532	565.2	566.4
238	587.2	588.4	533	620.2	621.6
239	598.1	599.4	534	624.2	625.4
240	587.2	588.4	535	648.2	649.6
241	587.2	588.4	536	652.2	653.6
242	597.2	598.4	537	579.2	580.8
243	605.2	606.6	538	620.2	621.6
244	597.1	598.2	539	624.2	625.4

化合物編號 No.	準確質量	觀測到之 MS	化合物編號	準確質量	觀測到之 MS
245	597.1	598.4	540	624.2	625.2
246	587.2	588	541	606.2	607.8
247	597.2	598.4	542	606.2	607.2
248	585.2	586.4	543	638.2	639.2
249	645.1	648.4	544	664.2	665.4
250	624.2	625.6	545	648.2	649.6
251	611.2	612.4	546	652.2	653.6
252	633.2	634.6	547	620.2	621.2
253	607.2	608.8	548	592.2	593.2
254	572.2	573.4	549	606.2	607.6
255	635.2	636.6	550	620.2	621.4
256	624.2	625.6	551	634.2	635.8
257	629.1	630.2	552	610.2	611.6
258	619.2	620.6	553	606.2	607.2
259	651	654.4	554	610.2	611.2
260	659.1	662.6	555	610.2	611.2
261	633.2	634.6	556	579.2	580.2
262	615.1	616.4	557	634.2	635.4
263	594.2	595.2	558	579.2	580.2
264	623.2	624.4	559	580.2	581.2
265	567.2	568.6	560	575.2	576.4
266	583.2	584.2	561	476.2	477
267	583.2	584.6	562	576.2	577.2
268	571.2	572.6	563	565.2	566.2
269	571.2	572.2	564	580.2	581.4
270	631.1	634.4	565	581.2	582.2
271	631.1	634.4	566	576.2	577.6
272	647.2	648.6	567	674.2	675.4
273	658.2	659.8	568	507.2	508.4
274	708.2	709.4	569	492.2	493.2
275	645.2	646.4	570	567.3	568.4
276	684.2	685.6	571	505.2	506
277	668.2	669.4	572	553.2	554.2
278	610.2	611.4	573	567.3	568.2
279	610.2	611.4	574	545.2	546.2
280	619.2	620.4	575	491.2	492
281	619.2	620.4	576	477.2	478.2
282	633.2	634.8	577	505.2	506.4
283	633.2	634.6	578	575.3	576.6
284	616.2	617.4	579	519.3	520.4
285	616.2	617.4	580	553.2	554.4
286	631.2	632.6	581	535.2	536.2
287	631.2	632.4	582	521.2	522.4
288	644.2	645	583	545.2	546.2
289	644.2	645.2	584	537.2	538.2
290	582.2	583.6	585	545.2	546.2

化合物編號 No.	準確質量	觀測到之 MS	化合物編號	準確質量	觀測到之 MS
291	694.2	695.4	586	477.2	478.4
292	694.2	695.4	587	570.2	571.2
293	654.2	655.4	588	584.2	585.2
294	654.2	655.4	589	477.2	478.4
295	605.2	606.2	590	617.1	620
296	605.2	606.2	591	559.1	560.2
297	670.2	671.6	592	573.1	574.4
298	670.2	671.4	593	583.2	584.4
299	610.2	611.4	594	567.3	568.4

【0545】 **實例 2：均相時差式螢光(HTRF®) cAMP 拮抗劑分析中之 IC_{50} 測定.**

【0546】 根據製造商說明書（Cisbio，cAMP 動態 2 分析套組；#62AM4PEJ）進行 HTRF cAMP 分析。收集穩定表現重組受體之 CHO-K1 細胞且懸浮於溫熱的 PBS 中以製造 300,000 個細胞/毫升儲備液。根據 cAMP 標準曲線將此細胞懸浮液以每孔 5 μL（1500 個細胞/孔）分配至 384 孔分析盤（PerkinElmer ProxiPlate #6008280）中。

【0547】 將化合物溶解且連續稀釋（5 倍）於 DMSO 中以生成 10 點劑量反應儲備液。儲備液隨後在分析緩衝液（含有 1 mM IBMX 之 PBS）中稀釋 100 倍，接著添加 2.5 μL 體積至細胞中（劑量反應中化合物之最終最高濃度通常為 10 或 100 μM）。在短暫培育之後，向各孔中添加 2.5 μL 異丙基腎上腺素儲備液，所述儲備液以在所關注受體下其 EC_{90} 之 4 倍的濃度製備。異丙基腎上腺素（一種 β-腎上腺素促效劑）之 EC_{90} 係使用標準方法在獨立的實驗中測定以量測促效劑效力。

【0548】 在室溫下培育 1 小時後，將 5 μL 稀釋於溶解緩衝液中之 cAMP-D2 試劑添加至各孔中，隨後添加 5 μL 穴狀化合物試劑。各盤在室溫下再培育 1 小時，隨後讀取。在適合之有 HTRF 能力之盤讀取器上收集時差式螢光量測值。

【0549】 將盤讀取器之計數值擬合於分析盤之 cAMP 標準曲線以便測定各

孔之 cAMP 濃度，且此等值用於構築劑量反應曲線以獲得 IC_{50} 值。

【0550】某些化合物之特定 IC_{50} 值在下表 B 中提供。

表 B

β-3 腎上腺素受體 IC_{50} 值

化合物編號	IC_{50}	化合物編號	IC_{50}	化合物編號	IC_{50}	化合物編號	IC_{50}
1	5.4 nM	149	20.6 nM	297	15.9 nM	445	30.4 nM
2	21.1 nM	150	13.5 nM	298	26 nM	446	11.9 nM
3	133 nM	151	5.38 nM	299	11.8 nM	447	19.9 nM
4	11.2 nM	152	90.7 nM	300	10.9 nM	448	32 nM
5	220 nM	153	43.6 nM	301	31.6 nM	449	12.2 nM
6	24.3 nM	154	34.4 nM	302	458 nM	450	28.2 nM
7	285 nM	155	4.36 nM	303	32.6 nM	451	2.13 μM
8	38.7 nM	156	25.4 nM	304	43 nM	452	25.7 nM
9	107 nM	157	26.4 nM	305	63.5 nM	453	115 nM
10	49.2 nM	158	25.6 nM	306	65.4 nM	454	453 nM
11	15.1 nM	159	4.78 nM	307	3.37 μM	455	25.1 nM
12	31.7 nM	160	14.6 nM	308	1.82 μM	456	16.4 nM
13	28.7 nM	161	83.7 nM	309	3 μM	457	29.6 nM
14	30.1 nM	162	42.6 nM	310	877 nM	458	45.7 nM
15	12.4 nM	163	64.1 nM	311	2 μM	459	160 nM
16	7.47 nM	164	84.9 nM	312	3.17 μM	460	3.02 μM
17	15.3 nM	165	311 nM	313	4.01 μM	461	31.9 nM
18	20.8 nM	166	143 nM	314	716 nM	462	107 nM
19	10 nM	167	2.15 μM	315	1.07 μM	463	24.3 nM
20	13.2 nM	168	1.47 μM	316	1.94 μM	464	13.9 nM
21	13.4 nM	169	11.6 nM	317	1.01 μM	465	26.3 nM
22	15 nM	170	50.6 nM	318	2.18 μM	466	101 nM
23	13.8 nM	171	30.7 nM	319	34.3 nM	467	33.4 nM
24	106 nM	172	78.9 nM	320	26.3 nM	468	31.1 nM
25	26 nM	173	29 nM	321	70.5 nM	469	31.3 nM
26	34.1 nM	174	125 nM	322	73.5 nM	470	35.8 nM
27	13.8 nM	175	23.8 nM	323	24.8 nM	471	69 nM
28	16.2 nM	176	23.3 nM	324	78 nM	472	35.4 nM
29	4.53 nM	177	11.9 nM	325	42.7 nM	473	59.2 nM
30	4.41 nM	178	20.8 nM	326	11.7 nM	474	44.2 nM
31	21 nM	179	8.15 nM	327	92.1 nM	475	33.2 nM
32	16.6 nM	180	29.8 nM	328	37 nM	476	38.9 nM
33	17.6 nM	181	24.3 nM	329	156 nM	477	52.3 nM
34	24.2 nM	182	105 nM	330	36.7 nM	478	204 nM
35	18.9 nM	183	16.4 nM	331	19.6 nM	479	32.1 nM
36	13.2 nM	184	11.9 nM	332	17.9 nM	480	75.3 nM
37	49.3 nM	185	7.25 nM	333	9.02 nM	481	31.1 nM
38	18.7 nM	186	15.7 nM	334	27.3 nM	482	1.51 μM

化合物編號	IC_{50}	化合物編號	IC_{50}	化合物編號	IC_{50}	化合物編號	IC_{50}
39	30.7 nM	187	7.72 nM	335	12.1 nM	483	41.8 nM
40	577 nM	188	18.1 nM	336	15.3 nM	484	278 nM
41	6.82 nM	189	8.51 nM	337	18.6 nM	485	35.8 nM
42	31.9 nM	190	18 nM	338	47.1 nM	486	41.5 nM
43	74 nM	191	80.9 nM	339	42.4 nM	487	25.2 nM
44	34.1 nM	192	28.3 nM	340	30.9 nM	488	38.1 nM
45	19.4 nM	193	54.8 nM	341	28.5 nM	489	33.9 nM
46	54.1 nM	194	97.6 nM	342	42.6 nM	490	37.3 nM
47	155 nM	195	23.4 nM	343	27.7 nM	491	24.4 nM
48	133 nM	196	39.7 nM	344	42.7 nM	492	33 nM
49	107 nM	197	12.8 nM	345	107 nM	493	10.6 nM
50	87.2 nM	198	8.65 nM	346	126 nM	494	62.4 nM
51	58.5 nM	199	15 nM	347	33.5 nM	495	50.6 nM
52	14.1 nM	200	22.2 nM	348	36.7 nM	496	541 nM
53	21.8 nM	201	17.1 nM	349	67.9 nM	497	16.4 nM
54	17.4 nM	202	10.8 nM	350	21.8 nM	498	117 nM
55	18 nM	203	14.9 nM	351	38.6 nM	499	73 nM
56	387 nM	204	12.1 nM	352	167 nM	500	28.8 nM
57	31.7 nM	205	14 nM	353	58 nM	501	22.9 nM
58	43 nM	206	9.62 nM	354	35.2 nM	502	18.9 nM
59	14.5 nM	207	8.79 nM	355	17.2 nM	503	28.9 nM
60	58.8 nM	208	64.6 nM	356	16.9 nM	504	217 nM
61	13.5 nM	209	41 nM	357	15.7 nM	505	8.46 nM
62	44.9 nM	210	20.4 nM	358	16.1 nM	506	11.9 nM
63	19.3 nM	211	16.5 nM	359	17.9 nM	507	58.8 nM
64	11.1 nM	212	13.6 nM	360	20.5 nM	508	211 nM
65	85.6 nM	213	49.1 nM	361	22.1 nM	509	6.95 nM
66	22.7 nM	214	31.4 nM	362	27.5 nM	510	4.89 nM
67	23.1 nM	215	7.41 nM	363	123 nM	511	20.4 nM
68	36.9 nM	216	57.7 nM	364	144 nM	512	6.62 nM
69	21.1 nM	217	35.1 nM	365	20.7 nM	513	6.36 nM
70	25.7 nM	218	39.3 nM	366	27.5 nM	514	176 nM
71	31.2 nM	219	25.3 nM	367	31.2 nM	515	74.9 nM
72	28.7 nM	220	19.1 nM	368	35.2 nM	516	166 nM
73	22.1 nM	221	9.58 nM	369	14.6 nM	517	7.74 nM
74	236 nM	222	109 nM	370	47.8 nM	518	133 nM
75	39.8 nM	223	13.6 nM	371	42 nM	519	68.4 nM
76	26.5 nM	224	33.1 nM	372	41.8 nM	520	14.6 nM
77	17.5 nM	225	186 nM	373	24.4 nM	521	98.3 nM
78	20.7 nM	226	155 nM	374	15.7 nM	522	22.2 nM
79	7.15 nM	227	31.3 nM	375	25.4 nM	523	273 nM
80	14.3 nM	228	24.2 nM	376	499 nM	524	87.2 nM
81	16.6 nM	229	272 nM	377	18.9 nM	525	21.6 nM
82	15.9 nM	230	85.4 nM	378	131 nM	526	6.97 nM
83	99.9 nM	231	72.6 nM	379	11.1 nM	527	9.03 nM
84	9.09 nM	232	188 nM	380	102 nM	528	10.2 nM

化合物編號	IC_{50}	化合物編號	IC_{50}	化合物編號	IC_{50}	化合物編號	IC_{50}
85	9.73 nM	233	156 nM	381	357 nM	529	124 nM
86	9.36 nM	234	52.6 nM	382	21 nM	530	214 nM
87	66.1 nM	235	108 nM	383	21.8 nM	531	50.5 nM
88	9.82 nM	236	54.9 nM	384	11 nM	532	12.7 nM
89	429 nM	237	42.8 nM	385	11 nM	533	24.4 nM
90	49.2 nM	238	38.4 nM	386	57.9 nM	534	20.8 nM
91	1.12 μM	239	22.3 nM	387	30.8 nM	535	43.9 nM
92	1.99 μM	240	28.4 nM	388	79.4 nM	536	166 nM
93	112 nM	241	27.8 nM	389	475 nM	537	101 nM
94	59.8 nM	242	420 nM	390	153 nM	538	54.2 nM
95	159 nM	243	26.2 nM	391	446 nM	539	26 nM
96	42.1 nM	244	76.1 nM	392	168 nM	540	32.7 nM
97	127 nM	245	15.5 nM	393	141 nM	541	13.4 nM
98	71.1 nM	246	38.6 nM	394	46.9 nM	542	15.6 nM
99	121 nM	247	27.2 nM	395	206 nM	543	66.7 nM
100	256 nM	248	40.5 nM	396	30.3 nM	544	32.7 nM
101	9.62 nM	249	29.5 nM	397	115 nM	545	121 nM
102	26 nM	250	24.2 nM	398	51.3 nM	546	53 nM
103	10.5 nM	251	32.9 nM	399	20.2 nM	547	179 nM
104	17.3 nM	252	29.3 nM	400	33.1 nM	548	14.3 nM
105	31.2 nM	253	22.6 nM	401	25.3 nM	549	140 nM
106	13.3 nM	254	97.3 nM	402	20.4 nM	550	40.3 nM
107	10.9 nM	255	55.1 nM	403	80.6 nM	551	74.7 nM
108	13.4 nM	256	21.1 nM	404	13 nM	552	17.8 nM
109	13.7 nM	257	37 nM	405	51.8 nM	553	23.6 nM
110	19 nM	258	67.9 nM	406	31.1 nM	554	34.6 nM
111	26.3 nM	259	23.1 nM	407	23 nM	555	21.3 nM
112	239 nM	260	20.3 nM	408	39.1 nM	556	48.5 nM
113	213 nM	261	47.5 nM	409	180 nM	557	83.9 nM
114	10.3 nM	262	54.3 nM	410	389 nM	558	13.6 nM
115	33.5 nM	263	30.8 nM	411	9.84 nM	559	34.7 nM
116	23.5 nM	264	39 nM	412	49.6 nM	560	19.2 nM
117	14.5 nM	265	28.8 nM	413	14 nM	561	429 nM
118	24.1 nM	266	24.7 nM	414	16.8 nM	562	16.3 nM
119	203 nM	267	9.43 nM	415	19.5 nM	563	26.4 nM
120	36.4 nM	268	12.3 nM	416	262 nM	564	27 nM
121	67 nM	269	24.7 nM	417	112 nM	565	51.2 nM
122	34.1 nM	270	16.7 nM	418	172 nM	566	78.6 nM
123	40.5 nM	271	7.53 nM	419	9.69 nM	567	17.9 nM
124	36.2 nM	272	107 nM	420	10.2 nM	568	411 nM
125	78.1 nM	273	15.5 nM	421	16.9 nM	569	427 nM
126	13 nM	274	21.1 nM	422	16.7 nM	570	143 nM
127	14.9 nM	275	21.3 nM	423	12.6 nM	571	237 nM
128	11.4 nM	276	200 nM	424	51.3 nM	572	65.6 nM
129	24.9 nM	277	46.7 nM	425	216 nM	573	115 nM
130	8.32 nM	278	12.8 nM	426	98.6 nM	574	609 nM

化合物編號	IC_{50}	化合物編號	IC_{50}	化合物編號	IC_{50}	化合物編號	IC_{50}
131	84.7 nM	279	31.6 nM	427	184 nM	575	216 nM
132	10.8 nM	280	98 nM	428	61.5 nM	576	528 nM
133	65.4 nM	281	10.7 nM	429	149 nM	577	102 nM
134	37.9 nM	282	15.5 nM	430	93.4 nM	578	424 nM
135	33.3 nM	283	84.6 nM	431	1.16 μM	579	340 nM
136	23.5 nM	284	11.6 nM	432	196 nM	580	262 nM
137	23.8 nM	285	25 nM	433	352 nM	581	788 nM
138	14.2 nM	286	20.5 nM	434	578 nM	582	100 μM
139	10.2 nM	287	21.9 nM	435	191 nM	583	1.84 μM
140	11.3 nM	288	13.4 nM	436	367 nM	584	266 nM
141	35.1 nM	289	16.5 nM	437	472 nM	585	202 nM
142	16.8 nM	290	175 nM	438	20.5 nM	586	762 nM
143	17.1 nM	291	8.84 nM	439	27.2 nM	587	2.39 μM
144	12.2 nM	292	30.1 nM	440	112 nM	588	1.96 μM
145	21.5 nM	293	16.2 nM	441	81.1 nM	589	1.45 μM
146	36.2 nM	294	56.2 nM	442	367 nM	590	17.4 nM
147	13 nM	295	7.22 nM	443	36.9 nM	591	149 nM
148	11 nM	296	17.5 nM	444	31.8 nM	592	21 nM

【0551】 實例 3：藉由放射性配位體結合之 Ki 測定.

【0552】 使用市售腎上腺素受體促效劑[^{125}I]氰基吲哚洛爾（氰基 p 吲哚 ol）作為放射性配位體進行放射性配位體結合分析，且在未經標記之 L-748,337 存在下在 10 μM 之飽和濃度下測定非特異性結合。對於 β-3 腎上腺素受體，放射性配位體係以 0.4 nM 之最終濃度用於分析。使用標準方法製備由穩定表現重組 β-3 腎上腺素受體之 CHO-K1 細胞製備之膜顆粒物且儲存在-80℃下。使膜在冰上解凍且藉由杜恩斯均質化（dounce homogenization）再懸浮於分析緩衝液（20 mM HEPES，pH 7.4；10 mM $MgCl_2$）中。競爭實驗由向 96 孔微量滴定盤添加 145 μL 膜、50 μL 放射性配位體儲備液及 5 μL 稀釋於 DMSO 中之測試化合物組成。各盤在室溫下培育一小時且藉由在真空壓力下使用 96 孔 Packard 過濾設備經由 Perkin Elmer GF/C 過濾快速過濾用 0.5% PEI 預處理之盤來終止分析。各盤用冰冷的分析緩衝液快速洗滌數次且隨後在 45℃下乾燥隔夜。最後，向各孔中添加 25 μL BetaScint 閃爍混合液且在 Packard TopCount 閃爍計數器中對各盤進行計

數。在各競爭研究中，以八至十個濃度給藥測試化合物，在各測試濃度下重複測定三次。參考化合物（通常異丙基腎上腺素）出於質量對照目的包含於每一實驗中。

【0553】將來自閃爍計數器之原始計數擬合於非線性最小平方曲線擬合程式以獲得 IC_{50} 值。使用 Cheng-Prusoff 方程式及放射性配位體 Kd 由 IC_{50} 值確定 Ki 值。平均 Ki 值及 95%信賴區間係由平均 log(Ki)值計算所得。

【0554】實例 4：在慢性心臟衰竭模型中之 β-3 腎上腺素受體拮抗劑.

【0555】可在慢性心臟衰竭（CHF）大鼠中評估 β-3 腎上腺素受體拮抗劑對心肌收縮性之效應。β-3 腎上腺素受體在正常大鼠心臟中表現較弱，在患有 CHF 之大鼠心臟中較高。因為在患有 CHF 之大鼠心臟中 β-3 腎上腺素受體表現更高，所以評估在此 CHF 大鼠模型中，與基線相比，本發明化合物減弱 β-3 腎上腺素受體促效劑 BRL 37344（BRL）之負收縮效應之能力。藉由進行左冠狀動脈降支動脈結紮而在雄性史泊格多利大鼠（Sprague-Dawley rat）中誘發心肌梗塞。大鼠係使用異氟醚氣化器（Summit Medical；5%進氣及在手術期間 2-3%）麻醉，插管且置於在每分鐘 70 衝程之速率下以 2.5 毫升/衝程之潮氣量供應含 2-3%異氟醚之氧氣的呼吸器（目錄號 55-0000，Harvard Apparatus, Holliston, MA）上。切開 2-cm 切口以用止血鉗打開胸腔。自左冠狀動脈降支動脈之起點用 7-0 Prolene 縫合線將左冠狀動脈降支動脈結紮 3 mm。隨後使用 4-0 絲質縫合線（目錄號 1677G，Ethicon, Somerville, NJ）封閉胸腔，使大鼠離開呼吸器且在自發呼吸下置於飼養籠中。

【0556】在手術後每週藉由利用超音波心動描記術測試受損左心室功能來評估心臟衰竭。在長軸觀察影像量測左心室舒張末期容積（LVEDV）及左心室收縮末期容積（LVESV）至少三個連續心搏週期。使用下式計算射血分數

（EF%）：EF% = (LVEDV-LVESV)/LVEDV。射血分數<30%用作心臟衰竭之截止值。

【0557】直接測定所有大鼠之左心室功能以評估化合物對於左心室收縮性之效應。將右頸動脈導管插入術用於收縮性量測。大鼠係藉由腹膜內注射INACTIN®（目錄號 T-133，Sigma, St. Louis, MO）（100 毫克/公斤體重）而麻醉，且將 Millar MIKRO-TIP®壓力導管（目錄號 SPR-320NR，Millar 公司，休斯頓，德克薩斯州）穿過頸動脈進入左心室。使用 POWERLAB®資料獲取系統（ADInstruments，悉尼，澳大利亞）藉由 LabChart 監測左心室壓力（LVP）。

【0558】將頸靜脈導管插入術用於化合物投藥。將矽橡膠導管（目錄號 427411，BD，富蘭克林湖，新澤西州）引入至頸靜脈中，且將右靜脈導管連接至自動化藥物遞送系統（11 Plus Syringe Pump, Harvard Apparatus, Holliston, MA）。

【0559】在手術誘發心肌梗塞之後，藉由超音波心動描記術監測大鼠之 CHF 發展。當 EF%降至 30%以下時（通常在動脈結紮後 3-5 個月），各動物準備進行藥物測試。在穩定後 10 分鐘投與媒劑。在單獨之動物中，然後在每次輸注（媒劑及測試化合物）結束時以 3 mg/kg/hr、10 mg/kg/hr 及 30 mg/kg/hr 之以下劑量投與測試化合物 10 分鐘。投與 BRL（3 μg/kg）推注。接著，在各 10 分鐘藥物輸注後立即自左靜脈導管獲取血液樣品（800 微升全血）以監測測試化合物之血漿濃度。

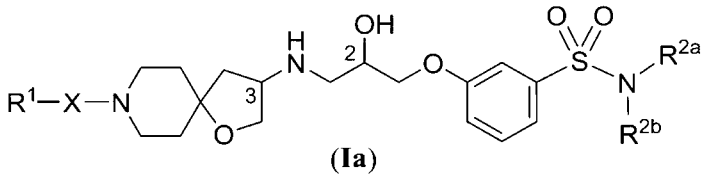
【0560】**化合物 505** 在慢性心臟衰竭大鼠模型中展示左心室壓力之劑量依賴性改善（**參見圖 20**）。

【0561】熟習此項技術者應認識到，可在不背離本發明精神之情況下對本文所闡述之說明性實例進行各種修改、添加、取代及變化且因此視為在本發明

之範疇內。

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】 一種式（**Ia**）化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，



(Ia)

其中：

X 為-SO_2-或不存在；

R^1 選自：芳基、C_1-C_6 伸烷基-芳基、C_1-C_6 伸烷基-雜芳基、C_3-C_7 環烷基、雜芳基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧基羰基、C_1-C_7 烷基、C_1-C_6 烷基胺基、C_1-C_6 烷基羧醯胺、C_1-C_6 烷基磺醯胺基、C_1-C_6 烷基磺醯基、胺基、芳氧基、芳基磺醯基、羧醯胺、甲脒基、羧基、氰基、C_3-C_7 環烷基、C_2-C_8 二烷基胺基、C_2-C_8 二烷基胺磺醯基、C_1-C_6 鹵代烷氧基、C_1-C_6 鹵代烷基、鹵素、雜環基、羥基甲脒基、羥基、側氧基及胺磺醯基；且其中所述 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_7 烷基、C_1-C_6 烷基胺基、芳氧基、C_3-C_7 環烷基及 C_2-C_8 二烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基胺基、C_1-C_6 烷基羧醯胺、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6 伸烷基-Z、C_3-C_7 環烷基、氰基、C_2-C_6 二烷基胺基、C_1-C_6 鹵代烷基、C_1-C_6 鹵代烷基胺基、雜環基、羥基、側氧基及苯基；

Y 選自：-O-及-NH-；

Z 選自：C_1-C_6 烷氧基、胺基、C_1-C_6 烷基胺基、氰基、C_2-C_6 二烷基胺基、羥基及苯基；

R^{2a} 為 H 或選自：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_7 環烷基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基胺基、

C_1-C_6烷基、C_1-C_6伸烷基羥基、胺基、C_3-C_7環烷基、氰基、C_2-C_8二烷基胺基、視情況經一個側氧基取代之雜環基、鹵素、羥基及側氧基；且

R^{2b}為H或C_1-C_6烷基。

【第2項】 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或*N*-氧化物，其中X為-SO_2-。

【第3項】 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或*N*-氧化物，其中X不存在。

【第4項】如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或*N*-氧化物，其中R^1選自：C_1-C_6伸烷基-芳基、C_1-C_6-伸烷基-雜芳基、C_3-C_7環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(2-乙基)(甲基)胺基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、胺基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、氯、氰基、環丙基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、乙胺基、氟、庚基、羥基甲脒基、羥基、異丁基、異丙氧基、異丙基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲氧基羰基、甲基、甲基(丙基)胺基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪基、哌啶基、丙氧基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、三氟甲氧基及三氟甲基；且其中(2-乙基)(甲基)胺基、環丙基、乙氧基、乙基、乙胺基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、苯氧基及丙氧基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(二甲胺基)乙胺基、2,2,2-三氟乙胺基、2,2-二氟乙胺基、2-胺基-2-側氧基乙醯胺基、2-胺基乙醯胺基、2-氟乙胺基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙胺基、乙醯胺基、胺基、胺基、側氧基、胺基、苯甲氧基、羧基、氰基、氰基甲胺基、環丙基、二甲胺基、乙胺基、羥基、羥基、側氧基、異丁胺基、異戊胺基、異丙胺基、甲氧基、甲胺

基、N-嗎啉基、側氧基、苯基、吡咯啶基、噻唑啶基及三氟甲基。

【第 5 項】如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：C_1-C_6 伸烷基-芳基、C_1-C_6 伸烷基-雜芳基、C_3-C_7 環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-)三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、庚基、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基羰基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基。

【第 6 項】如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁

嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*-吡唑基、2-(吡啶-4-基)乙基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫 2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃基、5-苯基嘧啶基、5-苯基噻吩-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、6-苯基嘧啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并呋喃基、苯甲基、聯苯基、色滿基、環己基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、萘基、苯基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-3-基及噻吩-2-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代

基取代：C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基羧醯胺、C_1-C_6烷基磺醯胺基、C_1-C_6烷基磺醯基、胺基、芳氧基、芳基磺醯基、羧醯胺、甲脒基、羧基、氰基、C_3-C_7環烷基、C_2-C_8二烷基胺基、C_2-C_8二烷基胺磺醯基、C_1-C_6鹵代烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、雜環基、羥基甲脒基、羥基、側氧基及胺磺醯基；且其中所述C_1-C_6烷氧基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、芳氧基、C_3-C_7環烷基及 C_2-C_8二烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基羧醯胺、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6伸烷基-Z、C_3-C_7環烷基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、C_1-C_6鹵代烷基、C_1-C_6鹵代烷基胺基、雜環基、羥基、側氧基及苯基；

Y 選自：-O-及-NH-；且

Z 選自：C_1-C_6烷氧基、胺基、C_1-C_6烷基胺基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、羥基及苯基。

【第 7 項】如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶基、*1H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*-吡唑基、2-(吡啶-4-基)乙基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-

二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃基、5-苯基嘧啶基、5-苯基噻吩-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、6-苯基嘧啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并呋喃基、苯甲基、聯苯基、色滿基、環己基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、萘基、苯基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-3-基及噻吩-2-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(2-乙基)(甲基)胺基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、胺基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、氯、氰基、環丙基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、乙胺基、氟、庚基、羥基甲脒基、羥基、異丁基、異丙氧基、異丙基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲氧基羰基、甲基、甲基(丙基)胺基、甲胺基、甲磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪基、哌啶基、丙氧基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、三氟甲氧基及三氟甲基；且其中(2-乙基)(甲基)胺基、環丙基、乙氧

基、乙基、乙胺基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、苯氧基及丙氧基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(二甲胺基)乙胺基、2,2,2-三氟乙胺基、2,2-二氟乙胺基、2-胺基-2-側氧基乙醯胺基、2-胺基乙醯胺基、2-氟乙胺基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙胺基、乙醯胺基、胺基、胺基、側氧基、胺基、苯甲氧基、羧基、氰基、氰基甲胺基、環丙基、二甲胺基、乙胺基、羥基、羥基、側氧基、異丁胺基、異戊胺基、異丙胺基、甲氧基、甲胺基、N-嗎啉基、側氧基、苯基、吡咯啶基、噻唑啶基及三氟甲基。

【第 8 項】如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*-吡唑基、2-(吡啶-4-基)乙基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、

3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃基、5-苯基嘧啶基、5-苯基噻吩-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、6-苯基嘧啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并呋喃基、苯甲基、聯苯基、色滿基、環己基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、萘基、苯基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-3-基及噻吩-2-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、庚基、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基羰基、甲氧基甲基、甲基、

甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基。

【第 9 項】如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶-3-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1,5-萘啶-3-基、1,8-萘啶-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-咪唑-4-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吲哚-5-基、1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-4-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、2-(吡啶-4-基)乙基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2-苯基噻唑-5-基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3*H*-咪唑

并[4,5-b]吡啶-6-基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶-2-基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶-2-基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-苯基嘧啶-2-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、6-苯基嘧啶-2-基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯甲基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、色滿-6-基、環己基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、吲哚啉-5-基、異噁唑-4-基、萘-1-基、萘-2-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-8-基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基羧醯胺、C_1-C_6烷基磺醯胺基、C_1-C_6烷基磺醯基、胺基、芳氧基、芳基磺醯基、羧醯胺、甲脒基、羧基、氰基、C_3-C_7環烷基、C_2-C_8二烷基胺基、C_2-C_8二烷基胺磺醯基、C_1-C_6鹵代烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、雜環基、羥基甲脒基、羥基、側氧基及胺磺醯基；且其中所述 C_1-C_6烷氧基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、芳氧基、C_3-C_7環烷基及 C_2-C_8二烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基羧醯胺、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6伸烷基-Z、C_3-C_7環烷基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、C_1-C_6鹵代烷基、C_1-C_6鹵代烷基胺基、雜環基、羥基、側氧基及苯基；

Y 選自：-O-及-NH-；且

Z 選自：C_1-C_6烷氧基、胺基、C_1-C_6烷基胺基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、羥基及苯基。

【第 10 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶-3-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1,5-萘啶-3-基、1,8-萘啶-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-咪唑-4-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吲哚-5-基、1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-4-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、2-(吡啶-4-基)乙基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2-苯基噻唑-5-基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯

基)嘧啶-2-基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶-2-基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-苯基嘧啶-2-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、6-苯基嘧啶-2-基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯甲基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、色滿-6-基、環己基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、吲哚啉-5-基、異噁唑-4-基、萘-1-基、萘-2-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-8-基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(2-乙基)(甲基)胺基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、胺基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、氯、氰基、環丙基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、乙胺基、氟、庚基、羥基甲脒基、羥基、異丁基、異丙氧基、異丙基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲氧基羰基、甲基、甲基(丙基)胺基、甲胺基、甲磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪基、哌啶基、丙氧基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、三氟甲氧基及三氟甲基；且其中(2-乙基)(甲基)胺基、環丙基、乙氧基、乙基、乙胺基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、苯氧基及丙氧基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(二甲胺基)乙胺基、2,2,2-三氟乙胺基、2,2-二氟乙胺基、2-胺基-2-側氧基乙醯胺基、2-胺基乙醯胺基、2-氟乙胺基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙胺基、乙醯胺基、胺基、胺基、側氧基、胺基、苯甲氧基、羧基、氰基、

氰基甲胺基、環丙基、二甲胺基、乙胺基、羥基、羥基、側氧基、異丁胺基、異戊胺基、異丙胺基、甲氧基、甲胺基、N-嗎啉基、側氧基、苯基、吡咯啶基、噻唑啶基及三氟甲基。

【第 11 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶-3-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1,5-萘啶-3-基、1,8-萘啶-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-咪唑-4-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吲哚-5-基、1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-4-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、2-(吡啶-4-基)乙基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2-苯基噻唑-5-基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3*H*-咪唑

并[4,5-b]吡啶-6-基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶-2-基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶-2-基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-苯基嘧啶-2-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、6-苯基嘧啶-2-基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯甲基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、色滿-6-基、環己基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、吲哚啉-5-基、異噁唑-4-基、萘-1-基、萘-2-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-8-基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙

氧基、乙基、氟、庚基、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基羰基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基。

【第 12 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 為視情況經一個或多個選自以下之取代基取代之芳基：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_7 烷基、C_1-C_6 烷基羧醯胺、C_1-C_6 烷基磺醯胺基、C_1-C_6 烷基磺醯基、芳氧基、羧醯胺、甲脒基、羧基、氰基、C_3-C_7 環烷基、C_2-C_8 二烷基胺基、C_2-C_8 二烷基胺磺醯基、C_1-C_6 鹵代烷氧基、C_1-C_6 鹵代烷基、鹵素、羥基甲脒基及胺磺醯基；且其中所述 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_7 烷基、芳氧基及 C_2-C_8 二烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6烷基羧醯胺、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6伸烷基-Z、氰基、C_2-C_6 二烷基胺基、C_1-C_6 鹵代烷基、C_1-C_6 鹵代烷基胺基、雜環基、羥基及側氧基；

Y 為-NH-；且

Z 選自：C_1-C_6烷氧基、胺基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基及羥基。

【第 13 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：5,6,7,8-四氫萘基、聯苯基、萘基及苯基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(2-乙基)(甲基)胺基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、氯、氰基、環丙基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、羥基甲脒基、異丙氧基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、*N*,*N*-二甲

基胺磺醯基、苯氧基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、三氟甲氧基及三氟甲基；且其中(2-乙基)(甲基)胺基、環丙基、乙氧基、乙基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基及苯氧基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(二甲胺基)乙胺基、2,2,2-三氟乙胺基、2,2-二氟乙胺基、2-胺基-2-側氧基乙醯胺基、2-胺基乙醯胺基、2-氟乙胺基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙胺基、乙醯胺基、胺基、羧基、氰基、氰基甲胺基、二甲胺基、乙胺基、羥基、異丁胺基、異戊胺基、異丙胺基、甲氧基、甲胺基、側氧基、吡咯啶-1-基、噻唑啶-3-基及三氟甲基。

【第 14 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、萘-1-基、萘-2-基及苯基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺甲基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、氟、羥基甲脒基、羥甲基、異丙氧基、甲氧基、甲氧基甲基、甲基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、苯氧基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基。

【第 15 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：(二甲基胺甲醯基)苯基、2-(甲磺醯基)苯基、2-(三氟甲氧基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、2,3-二氯苯基、2,3-二氟苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氯苯基、2,5-二氟苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二氟苯基、2-溴苯基、2-氯-3-氟苯基、2-氯-4-氰基苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氯-5-(甲磺醯基)苯基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯苯基、2-氰基-5-甲氧基苯基、2-氰基-5-甲基苯基、2-氰基苯基、2-氟-3-甲基苯基、2-氟-5-甲氧基苯基、2-氟-5-甲基苯基、2-氟苯基、2-甲氧基-4-甲基苯基、2-甲氧基-5-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3'-((二甲胺基)甲基)聯苯-3-基、3-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基、3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基、3'-(胺甲基)聯苯-3-基、3-(胺甲基)苯基、3'-(羧基)聯苯-3-基、3'-(二甲胺基)聯苯-3-基、3'-(羥甲基)聯苯-3-基、3-(羥甲基)苯基、3'-(甲氧基甲基)聯苯-3-基、3'-(甲磺醯基)聯苯-3-基、3'-(*N*,*N*-二甲基胺磺醯基)聯苯-3-基、3-(三氟甲基)苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二甲基苯基、3-溴-4-甲基苯基、3-溴-5-甲基苯基、3-溴苯基、3-羧苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-2-甲基苯基、3-氯-4-氰基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、3-氯苯基、3-氰基-4-甲基苯基、3'-氰基聯苯-3-基、3-氰基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-氟-5-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-苯氧基苯基、4'-((1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基)聯苯-3-基、4'-((2-(二甲胺基)乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2,2,2-三氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2,2-二氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基)聯苯-3-基、4'-((2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-胺基乙醯胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-羥基乙胺基))甲基)聯苯-3-基、4'-((2-甲氧基乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((氰基甲胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((二甲胺基)甲基)聯苯-4-基、

4'-((乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((異丁胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((異戊胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((甲胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-(1-胺基環丙基)-6-甲氧基聯苯-3-基、4'-(1-胺基環丙基)聯苯-3-基、4'-(2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-2-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-2-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基、4'-(胺甲基)-4-(三氟甲氧基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基))-4-氯聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-4-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-4-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-5-(三氟甲基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-5-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-5-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-6-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-6-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)聯苯-2-基、4'-(胺甲基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基)聯苯-4-基、4-(胺甲基)苯基、4'-(羧甲基)聯苯-3-基、4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基、4'-(氰基甲基)聯苯-3-基、4-(羥甲基)苯基、4'-(甲基磺醯胺基)聯苯-3-基、4-(甲磺醯基)苯基、4'-(*N*-羥基甲脒基)-聯苯-3-基、4'-(胺磺醯基)聯苯-3-基、4'-(噻唑啶-3-基甲基)聯苯-3-基、4-(三氟甲氧基)苯基、4'-(三氟甲基)聯苯-4-基、4-(三氟甲基)苯基、4-乙醯胺基苯基、4-乙醯基苯基、4-溴-3-氯苯基、4-溴-3-甲基苯基、4-溴苯基、4'-甲脒基-聯苯-3-基、4'-胺甲醯基-聯苯-3-基、4-羧苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、4-氯-3-甲基苯基、4-氯苯基、4-氰基苯基、4-乙氧基-4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基、4-乙氧基苯基、4-氟-3-甲基苯基、4'-氟聯苯-4-基、4-氟苯基、4-異丙氧基苯基、4-甲氧基-2,3-二甲基苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基-3-甲基苯基、4-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基、4-甲氧基萘-1-基、4-甲氧基苯基、4-第二丁基苯基、4-第三丁基苯基、4-第三戊基苯基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5-溴-2-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基、5-溴-2-氯苯基、5-溴-2-甲氧基苯基、5-溴-2-甲基苯基、5-氯-2-氰基苯基、5-氯-2-氟苯基、5-氯-2-甲氧基苯基、5-氯-2-甲基苯基、5-氯萘-2-基、5-氰基-2-甲基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氟-2-

甲基苯基、6-氯萘-2-基、6-甲氧基萘-2-基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、間甲苯基、萘-1-基、萘-2-基、苯基及對甲苯基。

【第 16 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 為視情況經一個或多個選自以下之取代基取代之雜芳基：C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基羰基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基胺基、胺基、芳氧基、芳基磺醯基、羧基、氰基、C_2-C_8二烷基胺基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、雜環基、羥基及側氧基；且其中所述 C_1-C_6烷氧基、C_1-C_7烷基及 C_1-C_6烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6烷氧基、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6伸烷基-Z、C_3-C_7環烷基、C_2-C_6二烷基胺基、雜環基、羥基及苯基；

Y 為-O-；且

Z 為苯基。

【第 17 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*-吡唑基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧

雜環己烯基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-)吡唑-4-基)苯基、3-*(*1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃基、5-苯基嘧啶基、5-苯基噻吩-2-基、5-苯基噻吩-3-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、6-苯基嘧啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并呋喃基、色滿基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、溴、羧基、氯、氰基、二甲胺基、乙氧基、乙基、乙胺基、氟、庚基、羥基、異丁基、異丙基、甲氧基、甲氧基羰基、甲基、甲胺基、N-嗎啉基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙氧基、丙基及三氟甲基；且其中乙基、乙胺基、甲基及丙氧基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、苯甲氧基、羧基、環丙基、二甲胺基、羥基、甲氧基、N-嗎啉基及苯基。

【第 18 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-

基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呼-8-基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1,5-萘啶-3-基、1,8-萘啶-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-咪唑-4-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吲哚-5-基、1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-4-基、5-(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2-苯基噻唑-5-基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(苯基)嘧啶-2-基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-苯基嘧啶-2-基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-苯基嘧啶-2-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、6-苯基嘧啶-2-基、7,8-二氫-5*H*-

哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、色滿-6-基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、吲哚啉-5-基、異噁唑-4-基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-8-基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(苯甲氧基)乙基、2-胺基乙胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、羧基、羧甲基、氯、氰基、環丙基甲基、二甲胺基、乙氧基、乙基、氟、庚基、羥基、異丁基、異丙基、甲氧基、甲氧基羰基、甲基、甲胺基、N-嗎啉基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基及丙基、三氟甲基。

【第 19 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-(2-羥乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-(羧甲基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1,2-二甲基-1*H*-咪唑-4-基、1,3,3-三甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1,5-萘啶-3-基、1,6-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1,8-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-乙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-乙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-6-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-7-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-8-甲基-4-側氧基

-1,4-二氫喹啉-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吡唑-4-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-異丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1-甲基-1*H*-咪唑-4-基、1-甲基-1*H*-吲哚-5-基、1-甲基-1*H*-吡唑-3-基、1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-甲基-6-(甲胺基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、1-丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2-(二甲胺基)吡啶-3-基、2,2-二甲基色滿-6-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二側氧基吲哚啉-5-基、2-乙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-羥基嘧啶-5-基、2-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-(N-嗎啉基)吡啶-3-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2-側氧基吲哚啉-5-基、3-(1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、3-(1-苯甲基-1*H*-吡

唑-4-基)苯基、3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(1-異丁基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-丙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基、3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基、3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基、3-(3-甲基噻吩-2-基)苯基、3-(4-甲基噻吩-3-基)苯基、3-(5-(胺甲基)噻吩-2-基)苯基、3-(5-氰基吡啶-3-基)苯基、3-(5-甲基吡啶-3-基)苯基、3-(6-(2-(N-嗎啉基)乙胺基)吡啶-3-基)苯基、3-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)苯基、3-(6-(胺甲基)吡啶-3-基)苯基、3-(6-胺基吡啶-3-基)苯基、3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3,5-二甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、3-氯-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、3-氯-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氰基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-乙基-3-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、3-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基、3-甲基-3-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2-基、4-羧基嘧啶-2-基、4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(苯磺醯基)噻吩-2-基、4-(吡啶-2-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-(三氟甲基)嘧啶-2-基、4,5-二氯噻吩-2-基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-基、4,6-二甲基嘧啶-2-基、4-胺基嘧啶-2-基、4-苯甲基嘧啶

-2-基、4-氯吡啶-2-基、4-乙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-羥基-6-甲基喹啉-3-基、4-羥基-6-甲基喹啉-8-基、4-羥基-7-甲基喹啉-3-基、4-羥基-8-甲基喹啉-3-基、4-羥基喹啉-3-基、4-異丁基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-異丙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-甲氧基-1*H*-吲唑-5-基、4-甲氧基嘧啶-2-基、4-甲基-2-苯基噻唑-5-基、4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-甲基-3,4-二氫-*2H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、4-甲基-6-苯基嘧啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、4-側氧基-1-丙基-1,4-二氫喹啉-3-基、4-苯基嘧啶-2-基、5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、5-(4-(胺甲基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-(4-(胺甲基)苯基)吡啶-3-基、5-(5-(三氟甲基)異噁唑-3-基)噻吩-2-基、5-(甲氧基羰基)嘧啶-2-基、5-(三氟甲基)吡嗪-2-基、5-(三氟甲基)嘧啶-2-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯甲基嘧啶-2-基、5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-溴吡啶-3-基、5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基、5-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、5-氯噻吩-2-基、5-乙基嘧啶-2-基、5-庚基嘧啶-2-基、5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基、5-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、5-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、5-側氧基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、5-苯基嘧啶-2-基、5-苯基噻吩-2-基、5-丙基嘧啶-2-基、6-(2-胺基乙胺基)吡啶-3-基、6-(2-羥基乙胺基)吡啶-3-基、6-(2-甲氧基乙胺基)吡啶-3-基、6'-(胺甲基)-3,3'-聯吡啶-5-基、6-(二甲胺基)-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基、6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基、6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、6-胺基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-氯-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、6-乙氧

基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-乙氧基吡啶-3-基、6-氟-4-羥基喹啉-3-基、6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、6-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-羥基吡啶-3-基、6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-甲氧基吡啶-3-基、6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基、6-苯氧基吡啶-3-基、7,8-二氫 5*H* 哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、7-胺基-1,8-萘啶-3-基、7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、7-氟-4-羥基喹啉-3-基、7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、7-甲氧基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、7-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、8-氟-4-羥基喹啉-3-基、8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、8-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、色滿-6-基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-3-基 N-氧化物、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基及噻吩-3-基。

【第 20 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*-吡唑基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫苯

并[b][1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃基、5-苯基噻吩-2-基、5-苯基噻吩-3-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并呋喃基、聯苯基、色滿基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、萘基、苯基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-N-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧

基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基。

【第 21 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶-3-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1,5-萘啶-3-基、1,8-萘啶-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-咪唑-4-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吲哚-5-基、1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-4-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2-苯基噻唑-5-基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)

苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、色滿-6-基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、吲哚啉-5-基、異噁唑-4-基、萘-1-基、萘-2-基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-8-基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-二甲胺基乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-N-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)

苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基。

【第 22 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 為視情況經一個或多個選自以下之取代基取代之雜芳基：C_1-C_7烷基、氰基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、羥基及側氧基。

【第 23 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、喹啉基、1,4-二氫喹啉基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基及 2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：乙基、甲基、氰基、三氟甲基、氟、羥基及側氧基。

【第 24 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、喹啉-3-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基及 2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：乙基、甲基、氰基、三氟甲基、氟、羥基及側氧基。

【第 25 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、4-羥基喹啉-3-基、1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1,3-

二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基，及 3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。

【第 26 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^1 選自：(二甲基胺甲醯基)苯基、1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-(2-羥乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-(羧甲基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1,2-二甲基-1*H*-咪唑-4-基、1,3,3-三甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1,5-萘啶-3-基、1,6-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1,8-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-乙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-基、1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-乙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-6-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-7-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-乙基-8-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6 基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吡唑-4-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-異丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1-甲基-1*H*-咪唑-4-基、1-甲基-1*H*-吲哚-5-基、1-甲基-1*H*-吡唑-3-基、1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶

并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*--吡唑-4-基、1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、1-甲基-6-(甲胺基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、1-丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2-(二甲胺基)吡啶-3-基、2-(甲磺醯基)苯基、2-(吡啶-4-基)乙基、2-(三氟甲氧基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、2,2-二甲基色滿-6-基、2,3-二氯苯基、2,3-二氟苯基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二甲基苯基、2,3-二側氧基吲哚啉-5-基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氯苯基、2,5-二氟苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二氟苯基、2-溴苯基、2-氯-3-氟苯基、2-氯-4-氰基苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氯-5-(甲磺醯基)苯基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯苯基、2-氰基-5-甲氧基苯基、2-氰基-5-甲基苯基、2-氰基苯基、2-乙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-氟-3-甲基苯基、2-氟-5-甲氧基苯基、2-氟-5-甲基苯基、2-氟苯基、2-羥基嘧啶-5-基、2-甲氧基-4-甲基苯基、2-甲氧基-5-甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-(N-嗎啉基)吡啶-3-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2-側氧基吲哚啉-5-基、3'-((二甲胺基)甲基)聯苯-3-基、3-(1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、3-(1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑

-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(1-異丁基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1-丙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基、3-(2,4 二甲基噻唑-5-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基、3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基、3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基、3-(3-甲基噻吩-2-基)苯基、3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基、3-(4-甲基噻吩-3-基)苯基、3-(5-(胺甲基)噻吩-2-基)苯基、3-(5-氰基吡啶-3-基)苯基、3-(5-甲基吡啶-3-基)苯基、3-(6-(2-(N-嗎啉基)乙胺基)吡啶-3-基)苯基、3-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)苯基、3-(6-(胺甲基)吡啶-3-基)苯基、3-(6-胺基吡啶-3-基)苯基、3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基、3'-(胺甲基)聯苯-3-基、3-(胺甲基)苯基、3'-(羧基)聯苯-3-基、3'-(二甲胺基)聯苯-3-基、3-(呋喃-2-基)苯基、3'-(羥甲基)聯苯-3-基、3-(羥甲基)苯基、3'-(甲氧基甲基)聯苯-3-基、3'-(甲磺醯基)聯苯-3-基、3'-(*N*,*N*-二甲基胺磺醯基)聯苯-3-基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-(三氟甲基)苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3,4-二甲氧基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、3,5-二甲基苯基、3-溴-4-甲基苯基、3-溴-5-甲基苯基、3-溴苯基、3-羧苯基、3-氯-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氯-2-甲基苯基、3-氯-4-氰基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、3-氯苯基、3-氰基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-氰基-4-甲基苯基、3'-氰基聯苯-3-基、3-氰基苯基、3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-

氟-5-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、3-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3-苯氧基苯基、4'-((1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙烷-2-基)(甲基)胺基)聯苯-3-基、4'-((2-(二甲胺基)乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2,2,2-三氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2,2-二氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基)聯苯-3-基、4'-((2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-胺基乙醯胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-羥基乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((2-甲氧基乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((氰基甲胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((二甲胺基)甲基)聯苯-4-基、4'-((乙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((異丁胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((異戊胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-((甲胺基)甲基)聯苯-3-基、4'-(1-胺基環丙基)-6-甲氧基聯苯-3-基、4'-(1-胺基環丙基)聯苯-3-基、4'-(2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2-基、4-羧基嘧啶-2-基、4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-2-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-2-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基、4'-(胺甲基)-4-(三氟甲氧基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-4-氯聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-4-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-4-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-5-(三氟甲基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-5-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-5-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-6-甲氧基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)-6-甲基聯苯-3-基、4'-(胺甲基)聯苯-2-基、4'-(胺甲基)聯苯-3-基、4'-(胺甲基)聯苯-4-基、4-(胺甲基)苯基、4'-(羧甲基)聯苯-3-基、4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基、4'-(氰基甲基)聯苯-3-基、4-(羥甲基)苯基、4'-(甲基磺醯胺基)聯苯-3-基、4-(甲磺醯基)苯基、4'-(*N*-羥基甲脒基)-聯苯-3-基、4-(苯磺醯基)噻吩-2-基、

4-(吡啶-2-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4'-(胺磺醯基)聯苯-3-基、4'-(噻唑啶-3-基甲基)聯苯-3-基、4-(三氟甲氧基)苯基、4'-(三氟甲基)聯苯-4-基、4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲基)嘧啶-2-基、4,5-二氯噻吩-2-基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-基、4,6-二甲基嘧啶-2-基、4-乙醯胺基苯基、4-乙醯基苯基、4-胺基嘧啶-2-基、4-苯甲基嘧啶-2-基、4-溴-3-氯苯基、4-溴-3-甲基苯基、4-溴苯基、4'-甲脒基-聯苯-3-基、4'-胺基甲醯基-聯苯-3-基、4-羧苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、4-氯-3-甲基苯基、4-氯苯基、4-氯吡啶-2-基、4-氰基苯基、4-乙氧基-4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基、4-乙氧基苯基、4-乙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-氟-3-甲基苯基、4'-氟聯苯-4-基、4-氟苯基、4-羥基-6-甲基喹啉-3-基、4-羥基-6-甲基喹啉-8-基、4-羥基-7-甲基喹啉-3-基、4-羥基-8-甲基喹啉-3-基、4-羥基喹啉-3-基、4-異丁基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-異丙氧基苯基、4-異丙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-甲氧基-1*H*-吲唑-5-基、4-甲氧基-2,3-二甲基苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基-3-甲基苯基、4-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基、4-甲氧基萘-1-基、4-甲氧基苯基、4-甲氧基嘧啶-2-基、4-甲基-2-苯基噻唑-5-基、4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、4-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、4-甲基-6-苯基嘧啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、4-側氧基 1-丙基-1,4-二氫喹啉-3-基、4-苯基嘧啶-2-基、4-第二丁基苯基、4-第三丁基苯基、4-第三戊基苯基、5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、5-(4-(胺甲基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-(4-(胺甲基)苯基)吡啶-3-基、5-(5-(三氟甲基)異噁唑-3-基)噻吩-2-基、5-(甲氧基羰基)嘧啶-2-基、5-(三氟甲基)吡嗪-2-基、5-(三氟甲基)嘧啶-2-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯甲基嘧啶-2-基、5-溴-2-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基、5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-溴-2-氯苯基、5-溴-2-

甲氧基苯基、5-溴-2-甲基苯基、5-溴吡啶-3-基、5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基、5-氯-2-氰基苯基、5-氯-2-氟苯基、5-氯-2-甲氧基苯基、5-氯-2-甲基苯基、5-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、5-氯萘-2-基、5-氯噻吩-2-基、5-氰基-2-甲基苯基、5-乙基嘧啶-2-基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氟-2-甲基苯基、5-庚基嘧啶-2-基、5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基、5-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、5-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、5-側氧基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、5-苯基嘧啶-2-基、5-苯基噻吩-2-基、5-丙基嘧啶-2-基、6-(2-胺基乙胺基)吡啶-3-基、6-(2-羥基乙胺基)吡啶-3-基、6-(2-甲氧基乙胺基)吡啶-3-基、6'-(胺甲基)-3,3'-聯吡啶-5-基、6-(二甲胺基)-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基、6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基、6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、6-胺基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-氯-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、6-氯萘-2-基、6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-乙氧基吡啶-3-基、6-氟-4-羥基喹啉-3-基、6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、6-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-羥基吡啶-3-基、6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、6-甲氧基萘-2-基、6-甲氧基吡啶-3-基、6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基、6-苯氧基吡啶-3-基、7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、7-胺基-1,8-萘啶-3-基、7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、7-氟-4-羥基喹啉-3-基、7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、7-甲氧基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、8-氟-4-羥基喹啉-3-基、8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、8-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑

-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯甲基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、色滿-6-基、環己基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、間甲苯基、萘-1-基、萘-2-基、苯基、對甲苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-3-基 *N*-氧化物、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基及噻吩-3-基。

【第 27 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^{2a} 為 H 或視情況經一個或多個選自以下之取代基取代之 C_1-C_6 烷基：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基胺基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 伸烷基羥基、胺基、C_3-C_7 環烷基、氰基、C_2-C_8 二烷基胺基、視情況經一個側氧基取代之雜環基、鹵素、羥基及側氧基。

【第 28 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^{2a} 為 H 或選自：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_7 環烷基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、氰基、環丙基、二甲胺基、乙氧基、乙基、氟、羥基、羥甲基、甲氧基、甲胺基、側氧基、側氧基吡咯啶基及哌啶基。

【第 29 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^{2a} 為 H 或選自：2-甲基丙烷基、丁基、環丁基、環己基、環戊基、環丙基、二甲基丁烷基、乙基、乙基丁基、異戊基、異丙基、甲氧基、甲基、戊基、哌啶基、丙烷基、丙基、第二丁基、第三丁基、及四氫-2*H*-哌喃基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基胺基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 伸烷基羥基、胺基、C_3-C_7 環烷基、氰基、C_2-C_8 二烷基胺基、視情況經一個側氧基取代之雜環基、鹵素、羥基及側氧基。

【第 30 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^{2a} 為 H 或選自：2-甲基丙烷基、丁基、環丁基、環己

基、環戊基、環丙基、二甲基丁烷基、乙基、乙基丁基、異戊基、異丙基、甲氧基、甲基、戊基、哌啶基、丙烷基、丙基、第二丁基、第三丁基及四氫-2*H*-哌喃基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、氰基、環丙基、二甲胺基、乙氧基、乙基、氟、羥基、羥甲基、甲氧基、甲胺基、側氧基、側氧基吡咯啶基及哌啶基。

【第 31 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^{2a} 選自：H、甲基、丙基、戊基、(2,2,2-三氟乙基)、異丙基、環丙基甲基、2,2-二氟乙基、第二丁基、甲氧基、2-羥乙基、2-甲氧基乙基、2-羥丙基、2-乙氧基乙基、1-羥基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基、四氫-2*H*-哌喃-4-基、3-羥丙基、環丙基、3-甲氧基丙基、3,3-二氟環丁基、2-胺基乙基、3-羥基-1-(甲胺基)-1-側氧基丁-2-基、1-環丙基乙基、第三丁基、1,3-二羥基丙-2-基、2-乙基丁基、異戊基、1-(羥甲基)環丙基、3,3-二甲基丁-2-基、乙基、2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基、1-乙基哌啶-4-基、2,3-二羥基丙基、2-(二甲胺基)乙基、哌啶-3-基甲基、3-(二甲胺基)丙基、乙醯基、2-氟乙基、2-羥基環戊基、2-羥基環己基及氰基甲基。

【第 32 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^{2a} 為 H 或 C_1-C_6 烷基。

【第 33 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^{2a} 為 H、乙基或甲基。

【第 34 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^{2a} 為 H。

【第 35 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^{2a} 為乙基。

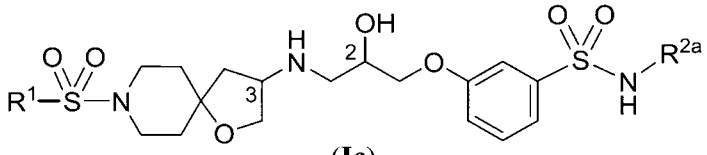
【第 36 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^{2a} 為甲基。

【第 37 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^{2b} 選自：H、乙基、異丙基及甲基。

【第 38 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^{2b} 選自：H 及甲基。

【第 39 項】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中 R^{2b} 選自：H。

【第 40 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中該化合物具有式（**Ic**）：



(Ic)

其中：

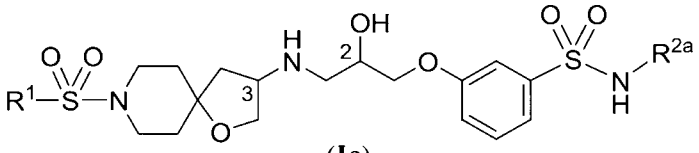
R^1 選自：芳基、雜芳基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_7 烷基、C_1-C_6 烷基胺基、C_1-C_6 烷基羧醯胺、C_1-C_6 烷基磺醯胺基、C_1-C_6 烷基磺醯基、胺基、芳氧基、芳基磺醯基、羧醯胺、甲脒基、羧基、氰基、C_3-C_7 環烷基、C_2-C_8 二烷基胺基、C_2-C_8 二烷基胺磺醯基、C_1-C_6 鹵代烷氧基、C_1-C_6 鹵代烷基、鹵素、雜環基、羥基甲脒基、羥基、側氧基及胺磺醯基；且其中所述 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_7 烷基、C_1-C_6 烷基胺基、芳氧基、C_3-C_7 環烷基及 C_2-C_8 二烷基胺基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：胺基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基胺基、C_1-C_6 烷基羧醯胺、羧基、視情況經側氧基取代之-Y-C_1-C_6 伸烷基-Z、C_3-C_7 環烷基、氰基、C_2-C_6 二烷基胺基、C_1-C_6 鹵代烷基、C_1-C_6 鹵代烷基胺基、雜環基、羥基、側氧基及苯基；

Y 選自：-O-及-NH-；

Z 選自：C_1-C_6烷氧基、胺基、氰基、C_2-C_6二烷基胺基、羥基及苯基；且

R^{2a}為 H、乙基或甲基。

【第 41 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中該化合物具有式（**Ic**）：



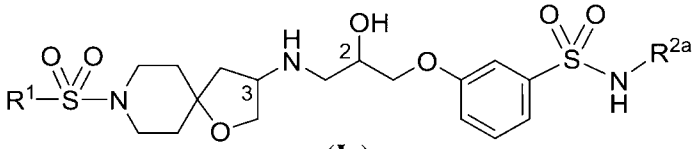
(Ic)

其中：

R^1 選自：芳基、雜芳基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(2-乙基)(甲基)胺基、乙醯胺基、胺基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、氯、氰基、環丙基、二甲胺基、二甲胺基甲醯基、乙氧基、乙基、乙胺基、氟、羥基甲脒基、羥基、異丁基、異丙氧基、異丙基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙氧基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、三氟甲氧基及三氟甲基；且其中(2-乙基)(甲基)胺基、環丙基、乙氧基、乙基、乙胺基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、苯氧基及丙氧基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(二甲胺基)乙胺基、2,2,2-三氟乙胺基、2,2-二氟乙胺基、2-胺基-2-側氧基乙醯胺基、2-胺基乙醯胺基、2-氟乙胺基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙胺基、乙醯胺基、胺基、苯甲氧基、羧基、氰基、氰基甲胺基、環丙基、二甲胺基、乙胺基、羥基、異丁胺基、異戊胺基、異丙胺基、甲氧基、甲胺基、N-嗎啉基、側氧基、苯基、吡咯啶-1-基、噻唑啶-3-基及三氟甲基；且

R^{2a}為 H、乙基或甲基。

【第 42 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中該化合物具有式（**Ic**）：



(Ic)

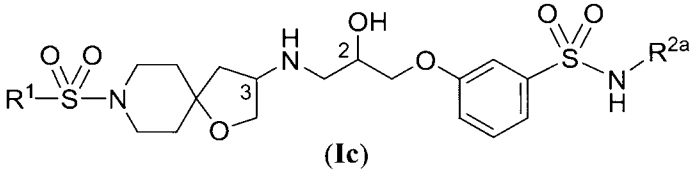
其中：

R^1 選自：芳基、雜芳基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-*N*-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N,N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基；且

R^{2a} 為 H、乙基或甲基。

【第 43 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-

氧化物，其中該化合物具有式（**Ic**）：



(Ic)

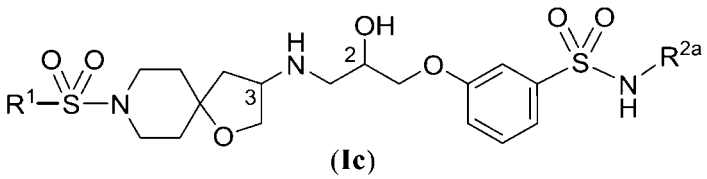
其中：

R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*-吡唑基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋

喃基、5-苯基噻吩-2-基、5-苯基噻吩-3-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并呋喃基、聯苯基、色滿基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、萘基、苯基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；R^1選自：芳基、雜芳基及雜環基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(2-乙基)(甲基)胺基、乙醯胺基、胺基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、氯、氰基、環丙基、二甲胺基、二甲胺基甲醯基、乙氧基、乙基、乙胺基、氟、羥基甲脒基、羥基、異丁基、異丙氧基、異丙基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙氧基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、三氟甲氧基及三氟甲基；且其中(2-乙基)(甲基)胺基、環丙基、乙氧基、乙基、乙胺基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基、甲基、甲基(丙基)胺基、苯氧基及丙氧基各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：2-(二甲胺基)乙胺基、2,2,2-三氟乙胺基、2,2-二氟乙胺基、2-胺基-2-側氧基乙醯胺基、2-胺基乙醯胺基、2-氟乙胺基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙胺基、乙醯胺基、胺基、苯甲氧基、羧基、氰基、氰基甲胺基、環丙基、二甲胺基、乙胺基、羥基、異丁胺基、異戊胺基、異丙胺基、甲氧基、甲胺基、N-嗎啉基、側氧基、苯基、吡咯啶-1-基、噻唑啶-3-基及三氟甲基；且

R^{2a}為H、乙基或甲基。

【第 44 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中該化合物具有式（**Ic**）：



(**Ic**)

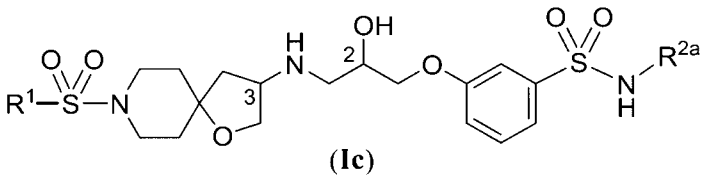
其中：

R^1 選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-3-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二氫喹啉基、1,5-萘啶基、1,8-萘啶基、1*H*-苯并[d]咪唑基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-吲唑基、1*H*-吲哚基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-3-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1-苯基-1*H*-吡唑基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2-苯基噻唑基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶基、5-(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃基、5-苯基噻吩-2-基、5-苯基噻吩-3-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-

二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并呋喃基、聯苯基、色滿基、呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吲哚啉基、異噁唑基、萘基、苯基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-N-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N,N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基；且

R^{2a}為H、乙基或甲基。

【第 45 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中該化合物具有式（**Ic**）：



(Ic)

其中：

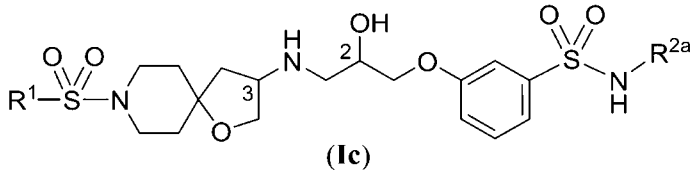
R^1選自：(1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基、(5-異噁唑-3-基)噻吩-2-基、(吡啶-2-基)苯基、[3,3'-聯吡啶]-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基、1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基、1,4-二氫吡啶-3-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1,5-萘啶-3-基、1,8-萘啶-3-基、1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、1*H*-苯并[d]咪唑-6-基、1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1*H*-咪唑-4-基、1*H*-吲唑-5-基、1*H*-吲唑-6-基、1*H*-吲哚-5-基、1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-4-基、(1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基、1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-苯基-1*H*-吡唑-4-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基、2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基、2-苯基噻唑-5-基、3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基、3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基、3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基、3-(2*H*-四唑-5-基)苯基、3-(呋喃-2-基)苯基、3-(異噁唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(噻唑-5-基)苯基、3-(噻吩-2-基)苯基、3-(噻吩-3-基)苯基、3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基、4-(2*H*-四唑-5-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡

啶-4-基)苯基、5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基、5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、5,6,7,8-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-苯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、色滿-6-基、呋喃-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基、吲哚啉-5-基、異噁唑-4-基、萘-1-基、萘-2-基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-8-基、噻吩-2-基及噻吩-3-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基、(2-(二甲胺基)乙胺基)甲基、(2,2,2-三氟乙胺基)甲基、(2,2-二氟乙胺基)甲基、(2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基、(2-胺基-2-側氧基乙醯胺基)甲基、(2-胺基乙醯胺基)甲基、(2-氟乙胺基)甲基、(2-羥基乙胺基)甲基、(2-甲氧基乙胺基)甲基、(氰基甲胺基)甲基、(二甲胺基)甲基、(乙胺基)甲基、(異丁胺基)甲基、(異戊胺基)甲基、(異丙胺基)甲基、(甲胺基)甲基、1-胺基環丙基、2-(苯甲氧基)乙基、2-(吡咯啶-1-基)乙氧基、2-(三氟甲基)苯氧基、2-胺基乙胺基、2-羧基-N-甲基乙醯胺基、2-羥乙基、2-羥基乙胺基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基乙胺基、2-(N-嗎啉基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、乙醯胺基、乙醯基、胺基、胺甲基、苯甲基、溴、甲脒基、羧醯胺、羧基、羧甲基、氯、氰基、氰基甲氧基、氰基甲基、環丙基甲基、二甲胺基、二甲基胺甲醯基、乙氧基、乙基、氟、羥基甲脒基、羥基、羥甲基、異丁基、異丙氧基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲基、甲胺基、甲基磺醯胺基、甲磺醯基、N-嗎啉基、*N*,*N*-二甲基胺磺醯基、側氧基、苯氧基、苯磺醯基、哌嗪-1-基、哌

啶-1-基、丙基、第二丁基、胺磺醯基、第三丁基、第三戊基、噻唑啶-3-基甲基、三氟甲氧基及三氟甲基；且

R^{2a}為H、乙基或甲基。

【第 46 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中該化合物具有式（**Ic**）：



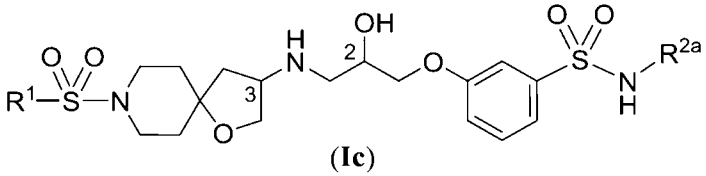
(Ic)

其中：

R^1為視情況經一個或多個選自以下之取代基取代之雜芳基：C_1-C_7烷基、氰基、C_1-C_6鹵代烷基、鹵素、羥基及側氧基；且

R^{2a}為H或C_1-C_6烷基。

【第 47 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中該化合物具有式（**Ic**）：



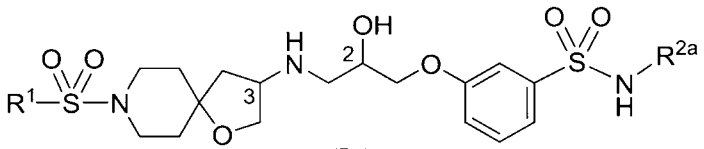
(Ic)

其中：

R^1選自：1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶基、喹啉基、1,4-二氫喹啉基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶基及 2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：乙基、甲基、氰基、三氟甲基、氟、羥基及側氧基；且

R^{2a}為H或C_1-C_6烷基。

【第 48 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中該化合物具有式（**Ic**）：



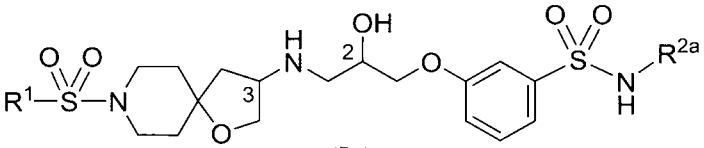
(**Ic**)

其中：

R^1 選自：1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、喹啉-3-基、1,4-二氫喹啉-3-基、1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基及 2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基；各自視情況經一個或多個選自以下之取代基取代：乙基、甲基、氰基、三氟甲基、氟、羥基及側氧基；且

R^{2a} 為 H、乙基或甲基。

【第 49 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中該化合物具有式（**Ic**）：



(**Ic**)

其中：

R^1 選自：1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、4-羥基喹啉-3-基、1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基、3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基，及 3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基；且

R^{2a} 為 H 或甲基。

【第 50 項】 如請求項 1 至 3 及 40 至 49 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中與所述氮鍵合之所述氧雜-氮雜螺[4.5]癸基之 C(3)碳的立體化學為（*R*）且與羥基鍵合之丙基之 C(2)碳之立體化學為（*S*）。

【第 51 項】 如請求項 1 至 3 及 40 至 49 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中與所述氮鍵合之所述氧雜-氮雜螺[4.5]癸基之 C(3)碳的立體化學為（*R*）且與羥基鍵合之丙基之 C(2)碳之立體化學為（*R*）。

【第 52 項】 如請求項 1 至 3 及 40 至 49 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中與所述氮鍵合之所述氧雜-氮雜螺[4.5]癸基之 C(3)碳的立體化學為（*S*）且與羥基鍵合之丙基之 C(2)碳之立體化學為（*S*）。

【第 53 項】 如請求項 1 至 3 及 40 至 49 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中與所述氮鍵合之所述氧雜-氮雜螺[4.5]癸基之 C(3)碳的立體化學為（*S*）且與羥基鍵合之丙基之 C(2)碳的立體化學為（*R*）。

【第 54 項】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物，其中該化合物選自以下化合物：

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 1**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-丙基苯磺醯胺，（**化合物 2**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-戊基苯磺醯胺，（**化合物 3**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 4**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯磺醯胺，（**化合物 5**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-異丙基苯磺醯胺，（**化合物 6**）；

N-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-異丙基苯磺醯胺，（**化合物 7**）；

N-(環丙基甲基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]

癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 8**）；

N-(2,2-二氟乙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 9**）；

N-*第二丁基*-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 10**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲氧基苯磺醯胺，（**化合物 11**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-羥乙基)苯磺醯胺，（**化合物 12**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯磺醯胺，（**化合物 13**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 14**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 15**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5,6,7,8-四氫萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 16**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 17**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 18**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3,4-二甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 19**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-溴苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 20**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(間-甲苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 21**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-*第二丁基*苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 22**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3,5-二甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 23**）；

4-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺，（**化合物 24**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-乙醯基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 25**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-氟苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 26**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-甲氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 27**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-氟苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 28**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 29**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 30**）；

3-((2*S*)-3-(8-(聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙

氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 31**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-氰基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 32**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-(三氟甲基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 33**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氟苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 34**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 35**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-*第三丁基*苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 36**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(甲基磺醯基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 37**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(三氟甲基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 38**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氰基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 39**）；

4-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)苯甲酸，（**化合物 40**）；

3-((2*S*)-3-(8-(色滿-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 41**）；

N-(4-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)苯基)乙醯胺，（**化合物 42**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-(甲基磺醯基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 43**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-氰基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 44**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 45**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-羥丙基)苯磺醯胺，（**化合物 46**）；

N-(2-乙氧基乙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 47**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((*S*)-1-羥基丙-2-基)苯磺醯胺，（**化合物 48**）；

N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 49**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺，（**化合物 50**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(3-羥丙基)苯磺醯胺，（**化合物 51**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-溴苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 52**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-甲苯磺醯基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 53**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-溴苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙

氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 54**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-1-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 55**）；

3-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)苯甲酸，（**化合物 56**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(三氟甲氧基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 57**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 58**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 59**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 60**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 61**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 62**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(1*H*-吡咯-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 63**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 64**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3'-(甲氧基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 65**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(噻吩-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 66**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3'-(胺基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 67**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 68**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 69**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 70**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3'-(甲基磺醯基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 71**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3'-氰基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 72**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 73**）；

N-環丙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 74**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(3-甲氧基丙基)苯磺醯胺，（**化合物 75**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 76**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]

癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 77**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(呋喃-2-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 78**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 79**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-丙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 80**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(1-異丁基-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 81**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 82**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3'-(二甲胺基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 83**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 84**）；

3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-磺醯胺，（**化合物 85**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-(甲基磺醯胺基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 86**）；

2-(3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-基)乙酸，（**化合物 87**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 88**）；

N-(3,3-二氟環丁基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 89**）；

N-環丙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 90**）；

N-(2-胺基乙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 91**）；

(2*S*,3*R*)-3-羥基-2-(3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯基磺醯胺基)-*N*-甲基丁醯胺，（**化合物 92**）；

N-((*R*)-1-環丙基乙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 93**）；

N-*第三丁基*-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 94**）；

N-(1,3-二羥基丙-2-基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 95**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((*R*)-1-羥基丙-2-基)苯磺醯胺，（**化合物 96**）；

N-(2-乙基丁基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 97**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-異戊基苯磺醯胺，（**化合物 98**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(1-(羥甲基)環丙基)苯磺醯胺，（**化合物 99**）；

N-((*R*)-3,3-二甲基丁-2-基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮

雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 100**）；

N-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 101**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(吡啶-2-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 102**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(6-胺基吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 103**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(嘧啶-5-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 104**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3'-((二甲胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 105**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(吡啶-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 106**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 107**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 108**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(4-甲基噻吩-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 109**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(5-甲基吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 110**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 111**）；

3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-3-甲酸，（**化合物 112**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 113**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 114**）；

3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)-*N*,*N*-二甲基聯苯-3-磺醯胺，（**化合物 115**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(3-甲基噻吩-2-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 116**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(氰基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 117**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3'-(羥甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 118**）；

3-((2*S*)-3-(8-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 119**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-*第三戊基*苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 120**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-(三氟甲基)聯苯-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 121**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-氟聯苯-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 122**）；

3-((2*S*)-3-(8-(聯苯-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 123**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-苯氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 124**）；

3-((2*S*)-3-(8-(環己基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 125**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 126**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2,2-二甲基色滿-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 127**）；

3-((2*S*)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 128**）；

3-((2*S*)-3-(8-(6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 129**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-苯氧基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 130**）；

3-((2*S*)-3-(8-(1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 131**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 132**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 133**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2,4-二氟苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥

基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 134**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-甲氧基-4-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 135**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-乙氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 136**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-異丙氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 137**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3,5-二氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 138**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-氯-2-氟苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 139**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2,5-二氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 140**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3,4-二氟苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 141**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2,3-二氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 142**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-氯-2-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 143**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-氯-2-氟苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 144**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-氯-2-氰基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 145**）；

3-((2*S*)-3-(8-(1*H*-苯并[d]咪唑-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 146**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 147**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-氯-2-甲氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 148**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-氟-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 149**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氟-5-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 150**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-氯-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 151**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 152**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3,4-二甲氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 153**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2,5-二甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 154**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-溴-3-氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 155**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2,6-二氟苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 156**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氯-4-氰基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-

羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 157**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2,4-二氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 158**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-溴-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 159**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氟-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 160**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 161**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 162**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 163**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)苯磺醯胺，（**化合物 164**）；

N-(1-乙基哌啶-4-基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 165**）；

N-((*S*)-2,3-二羥丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 166**）；

N-(2-(二甲胺基)乙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 167**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(哌啶-3-基甲基)苯磺醯胺，（**化合物 168**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-甲氧基萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 169**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 170**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-(三氟甲氧基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 171**）；

3-((2*S*)-3-(8-(苯甲基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 172**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(7-甲氧基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 173**）；

3-((2*S*)-3-(8-(聯苯-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 174**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 175**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-甲氧基-5-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 176**）；

3-((2*S*)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 177**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4,5-二氯噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 178**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-氟-5-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 179**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氰基-5-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺

基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 180**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-氯噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 181**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-側氧基吲哚啉-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 182**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(色滿-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 183**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(色滿-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 184**）；

3-((2*S*)-3-(8-(7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 185**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲基-2-苯基噻唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 186**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-苯基噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 187**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3,5-二甲基異噁唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 188**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 189**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(苯基磺醯基)噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 190**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 191**）；

3-((2*S*)-3-(8-(呋喃-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 192**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 193**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 194**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-氟-4-甲氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 195**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(噻吩-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 196**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-氯苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 197**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-氰基-4-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 198**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氯-3-氟苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 199**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氯-4-氟苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 200**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2,3-二氟苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 201**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氯-5-氟苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 202**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氯-5-(甲基磺醯基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基

胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 203**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-氟-2-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 204**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2,5-二氟苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 205**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-氯-3-甲氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 206**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-氯-4-甲氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 207**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-(5-(三氟甲基)異噁唑-3-基)噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 208**）；

N-乙基-3-((2*S*)-3-(8-(3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 209**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺，（**化合物 210**）；

3'-(3-((*S*)-3-(3-(*N*-乙基胺磺醯基)苯氧基)-2-羥丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-磺醯胺，（**化合物 211**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(6-胺基吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺，（**化合物 212**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺，（**化合物 213**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(氰基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺，（**化合物 214**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 215**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 216**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-氰基-2-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 217**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-溴-4-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 218**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-溴-5-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 219**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-溴-2-甲氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 220**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 221**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 222**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-氯萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 223**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺，（**化合物 224**）；

N-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 225**）；

N-乙基-3-((2*S*)-3-(8-(2-氟-5-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基

胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 226**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-溴-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺，（**化合物 227**）；

N-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 228**）；

3-((2*S*)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺，（**化合物 229**）；

N-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 230**）；

N-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5,6,7,8-四氫萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 231**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3,5-二甲基異噁唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺，（**化合物 232**）；

N-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-苯基噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 233**）；

N-乙基-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 234**）；

3-((2*S*)-3-(8-(7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺，（**化合物 235**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-2-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 236**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-溴-2-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 237**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-氟-2-甲氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 238**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-氯-4-氰基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 239**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-氯-2-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 240**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氟-5-甲氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 241**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-2,3-二甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 242**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 243**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 244**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 245**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 246**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 247**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氟-5-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 248**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-溴-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-

羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 249**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 250**）；

3-((2*S*)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 251**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 252**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5,6,7,8-四氫萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 253**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3,5-二甲基異噁唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 254**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-苯基噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 255**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 256**）；

3-((2*S*)-3-(8-(7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 257**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基萘-1-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 258**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-溴-2-氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 259**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 260**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3,5-二甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 261**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 262**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-氰基-5-甲氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 263**）；

3-((2*S*)-3-(8-(6-氯萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 264**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2,3-二甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 265**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(4-甲氧基-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 266**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲氧基-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 267**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(2-氟-5-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 268**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(2-氟-5-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 269**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4-溴-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 270**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-溴-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 271**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸

-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 272**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 273**）；

3'-(3-((*S*)-3-(3-(*N*,*N*-二甲基胺磺醯基)苯氧基)-2-羥丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-磺醯胺，（**化合物 274**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(6-胺基吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 275**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 276**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(氰基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 277**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 278**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 279**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 280**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 281**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 282**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 283**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(3-(吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 284**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-(吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 285**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(3-(6-胺基吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 286**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-(6-胺基吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 287**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 288**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(胺基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 289**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-(胺基甲基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，（**化合物 290**）；

3’-((*S*)-3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-磺醯胺，（**化合物 291**）；

3’-((*R*)-3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-磺醯胺，（**化合物 292**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(氰基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 293**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(氰基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 294**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基

胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 295**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 296**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 297**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(氰基甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 298**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 299**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 300**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((甲胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 301**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-((乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 302**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 303**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((2-羥乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 304**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-((2-(二甲胺基)乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 305**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 306**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-(3-(二甲胺基)丙基)苯磺醯胺，（**化合物 307**）；

N-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲氧基-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 308**）；

N-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-3-(8-(2-氟-5-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 309**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-溴-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-(3-(二甲胺基)丙基)苯磺醯胺，（**化合物 310**）；

N-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 311**）；

3-((2*S*)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-(3-(二甲胺基)丙基)苯磺醯胺，（**化合物 312**）；

N-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 313**）；

N-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5,6,7,8-四氫萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 314**）；

N-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-苯基噻吩-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 315**）；

N-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 316**）；

N-(3-(二甲胺基)丙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺

[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 317**）；

N-(3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯基磺醯基)乙醯胺，（**化合物 318**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((異丁胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 319**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((異戊胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 320**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((2,2,2-三氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 321**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(吡啶-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 322**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 323**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 324**）；

3-((2*S*)-3-(8-(1*H*-吲唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 325**）；

3-((2*S*)-3-(8-(苯并呋喃-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 326**）；

3-((2*S*)-3-(8-(苯并[d]異噁唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 327**）；

3-((2*S*)-3-(8-(1*H*-吲唑-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 328**）；

3-((2*S*)-3-(8-(1-乙基-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 329**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 330**）；

3-((2*S*)-3-(8-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 331**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 332**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-乙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 333**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-異丙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 334**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 335**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 336**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-溴吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 337**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-((氰基甲胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 338**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-((2,2-二氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 339**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-((2-甲氧基乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-

氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 340**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-(4-(胺基甲基)苯基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 341**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 342**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 343**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 344**）；

(2*S*)-3-羥基-2-((3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-基)甲胺基)丙醯胺，（**化合物 345**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-(噻唑啶-3-基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 346**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-((2-氟乙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 347**）；

N-(2-((3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-基)甲胺基)乙基)乙醯胺，（**化合物 348**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-異丁基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 349**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4-乙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 350**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-乙基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 351**）；

3-((3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-基)甲胺基)-3-側氧基丙酸，（**化合物 352**）；

2-胺基-*N*-((3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-基)甲基)乙醯胺，（**化合物 353**）；

*N*1-((3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-基)甲基)乙二醯胺，（**化合物 354**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 355**）；

N-(2-氟乙基)-3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 356**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)-4-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 357**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-(4-(胺基甲基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 358**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 359**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(4'-((異丁胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 360**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(4'-((異戊胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 361**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 362**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4'-((異丁胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜

螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 363**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4'-((異戊胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 364**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)-4-甲基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 365**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)-6-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 366**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)-5-(三氟甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 367**）；

3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-甲醯胺，（**化合物 368**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(5-(胺基甲基)噻吩-2-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 369**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(5-氰基吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 370**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(6-(2-(N-嗎啉基)乙胺基)吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 371**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 372**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)-5-甲基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 373**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(5-(4-(胺基甲基)苯基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 374**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(5-(4-(胺基甲基)苯基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 375**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)-6-甲基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 376**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)-4-氯聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 377**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-(吡啶-4-基)乙基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 378**）；

(*Z*)-*N*'-羥基-3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-甲脒，（**化合物 379**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 380**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)聯苯-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 381**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)聯苯-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 382**）；

3'-(3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)聯苯-4-甲脒，（**化合物 383**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺基甲基)-4-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 384**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(胺基甲基)-4-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 385**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲氧基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-

基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 386**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(6-(胺基甲基)吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 387**）；

3-((2*S*)-3-(8-(6'-(胺基甲基)-3,3'-聯吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 388**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(胺基甲基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 389**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(3-(羥甲基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 390**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-(胺基甲基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 391**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(羥甲基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 392**）；

N-(2-氟乙基)-3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 393**）；

N-(2-氟乙基)-3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 394**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-羥基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 395**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-甲氧基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 396**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 397**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-甲氧基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 398**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 399**）；

3-((2*S*)-3-(8-(6-氯-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 400**）；

3-((2*S*)-3-(8-(6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 401**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(吡啶-2-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 402**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 403**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 404**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-((二甲胺基)甲基)聯苯-4-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 405**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 406**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(吡啶-3-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 407**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(4-(吡啶-4-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基

胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 408**）；

3-((2*S*)-3-(8-(3-(2*H*-四唑-5-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 409**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-(2*H*-四唑-5-基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 410**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4'-(胺基甲基)-4-(三氟甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 411**）；

3-((2*S*)-3-(8-(5-溴-2-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 412**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*S*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 413**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 414**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺基甲基)-4-(三氟甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 415**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(胺基甲基)-4-(三氟甲氧基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 416**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-羥乙基)苯磺醯胺，（**化合物 417**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((*R*)-1-羥基丙-2-基)苯磺醯胺，（**化合物 418**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺基甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 419**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(胺基甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 420**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 421**）；

3-((2*S*)-3-(8-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 422**）；

3-((2*S*)-3-(8-(1-乙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 423**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺基甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-((*R*)-1-羥基丙-2-基)苯磺醯胺，（**化合物 424**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-羥基嘧啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 425**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-(2-甲氧基乙胺基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 426**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺，（**化合物 427**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-(2-羥乙胺基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 428**）；

3-((2*S*)-3-(8-(6-(2-胺基乙胺基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 429**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 430**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-羥基環己基)苯磺醯胺，（**化合物 431**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((*S*)-1-羥基丙-2-基)苯磺醯胺，（**化合物 432**）；

3-((2*S*)-3-(8-(4-氯吡啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 433**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)苯磺醯胺，（**化合物 434**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-羥基環己基)苯磺醯胺，（**化合物 435**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)苯磺醯胺，（**化合物 436**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺，（**化合物 437**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4-乙氧基-4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮

雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 438**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-乙氧基-4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 439**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4'-((異丙胺基)甲基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 440**）；

3-((2*S*)-3-(8-(2-(二甲胺基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 441**）；

3-((2*S*)-2-羥基-3-(8-(2-(N-嗎啉基)吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 442**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 443**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 444**）；

3-((2*S*)-3-(8-(6-乙氧基吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 445**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(1-胺基環丙基)聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 446**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺基甲基)-2-甲基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 447**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺基甲基)-2-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 448**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(胺基甲基)-5-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺

[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 449**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 450**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲氧基苯磺醯胺，（**化合物 451**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-6-(甲胺基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 452**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(6-(二甲胺基)-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 453**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(6-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 454**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(6-胺基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 455**）；

N-乙基-3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 456**）；

N-(2-氟乙基)-3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物**

457）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 458**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯磺醯胺，（**化合物 459**）；

N-(氰基甲基)-3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 460**）；

N-(2,2-二氟乙基)-3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 461**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 462**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(1-胺基環丙基)-6-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 463**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(1-胺基環丙基)-6-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 464**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-(2-羥乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 465**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1,6-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯

基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物466**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1,8-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物467**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-((*R*)-1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 468**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-異丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物469**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-丙基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 470**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 471**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-((*S*)-1,3-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 472**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1,3,3-三甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物473**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁

嗪]-7'-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 474**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 475**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 476**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 477**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-側氧基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 478**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5,6,7,8-四氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 479**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 480**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 481**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 482**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3,4-二氫-2*H*-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 483**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 484**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1,5-萘啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 485**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 486**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呼-8-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 487**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 488**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(7-胺基-1,8-萘啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 489**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 490**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 491**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 492**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-氰基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 493**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 494**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 495**）；

3-((*R*)-3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜

螺[4.5]癸-8-基磺醯基)吡啶 1-氧化物，（**化合物 496**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 497**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(2,3-二側氧基吲哚啉-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 498**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 499**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 500**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 501**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 502**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-苯并[d]咪唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 503**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 504**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 505**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 506**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 507**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲氧基-1*H*-吲唑-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 508**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 509**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-氯-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 510**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-乙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 511**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 512**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 513**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 514**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(2-乙基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 515**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 516**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-氯-2-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 517**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 518**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(7-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 519**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-乙基苯磺醯胺，（**化合物 520**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-(2-羥乙基)苯磺醯胺，（**化合物 521**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 522**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 523**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-側氧基-1-丙基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 524**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 525**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 526**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 527**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基-8-甲基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 528**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 529**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯磺醯胺，（**化合物 530**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-7-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 531**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 532**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基-6-甲基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 533**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(6-氟-4-羥基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 534**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-6-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 535**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 536**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 537**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基-7-甲基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 538**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(7-氟-4-羥基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 539**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(8-氟-4-羥基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 540**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-

基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 541**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基-7-甲基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 542**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 543**）；

2-(3-((*R*)-3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基磺醯基)-4-側氧基喹啉-1(4*H*)-基)乙酸，（**化合物 544**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-8-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 545**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 546**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基-6-甲基喹啉-8-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 547**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-羥基喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 548**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 549**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 550**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-側氧基-1-丙基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 551**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 552**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(8-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 553**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 554**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 555**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5,6,7,8-四氫萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 556**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-7-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 557**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 558**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(2-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 559**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(萘-2-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 560**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(吡啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 561**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 562**）；

3-((*S*)-3-((*S*)-8-(1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 563**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基磺醯基)-1-氧雜-8-

氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 564**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(色滿-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 565**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(喹啉-6-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 566**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(胺基甲基)-4-乙氧基聯苯-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 567**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 568**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-胺基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 569**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(5-苯甲基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 570**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(5-乙基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 571**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-苯基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 572**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-苯甲基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 573**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 574**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 575**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 576**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 577**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(5-庚基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 578**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-丙基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 579**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-苯基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 580**）；

2-((*R*)-3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-5-甲酸甲酯，（**化合物 581**）；

2-((*R*)-3-((*S*)-2-羥基-3-(3-(*N*-甲基胺磺醯基)苯氧基)丙胺基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-4-甲酸，（**化合物 582**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 583**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 584**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 585**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(吡嗪-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 586**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜

螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 587**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 588**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(嘧啶-4-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 589**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4-溴-3-甲基苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 590**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)苯磺醯胺，（**化合物 591**）；

3-((*S*)-3-((*R*)-8-(3-氯苯基磺醯基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)-2-羥基丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 592**）；

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 593**）；以及

3-((*S*)-2-羥基-3-((*R*)-8-(4-甲基-6-苯基嘧啶-2-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基胺基)丙氧基)-*N*-甲基苯磺醯胺，（**化合物 594**)。

【第 55 項】 一種醫藥產品，其選自：醫藥組合物、調配物、單位劑型及套組；各自包括如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物。

【第 56 項】一種醫藥組合物，其包括如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物及醫藥學上可接受之載劑。

【第 57 項】 一種用於製備醫藥組合物之方法，其包括以下步驟：混合如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物及醫藥學上可接受之載劑。

【第 58 項】一種如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物、如請求項 55 之醫藥產品或如請求項 56 之醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療或預防個體之 β-3 腎上腺素受體介導之病症的藥劑。

【第 59 項】一種如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物、如請求項 55 之醫藥產品或如請求項 56 之醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療或預防個體之 β-3 腎上腺素受體介導之病症的藥劑，其中所述 β-3 腎上腺素受體介導之病症係選自由以下組成之清單：心臟衰竭；心臟衰竭時之心臟效能；與心臟衰竭相關之死亡、再梗塞及/或住院；急性心臟衰竭；急性失代償心臟衰竭；充血性心臟衰竭；重度充血性心臟衰竭；與心臟衰竭相關之器官損傷(例如，腎臟損傷或衰竭、心瓣膜問題、心律問題及/或肝臟損傷)；因左心室功能障礙所致之心臟衰竭；射血分數正常之心臟衰竭；心肌梗塞後之心血管死亡；患有左心室衰竭或左心室功能障礙之患者的心血管死亡；心肌梗塞後；左心室衰竭；左心室功能障礙；使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 II 類心臟衰竭；使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 III 類心臟衰竭；使用紐約心臟協會（NYHA）分類系統之 IV 類心臟衰竭；藉由放射性核種心室顯像術 LVEF < 40%；及藉由超音波心動描記術或心室血管造影術 LVEF ≤35%。

【第 60 項】一種如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物、如請求項 55 之醫藥產品或如請求項 56 之醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療或預防個體心臟衰竭之藥劑。

【第 61 項】一種如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物、如請求項 55 之醫藥產品或如請求項 56 之醫藥組合物

之用途，其用於製造用以治療低血壓患者之藥劑。

【第 62 項】一種如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物、如請求項 55 之醫藥產品或如請求項 56 之醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療臨界性低血壓患者之藥劑。

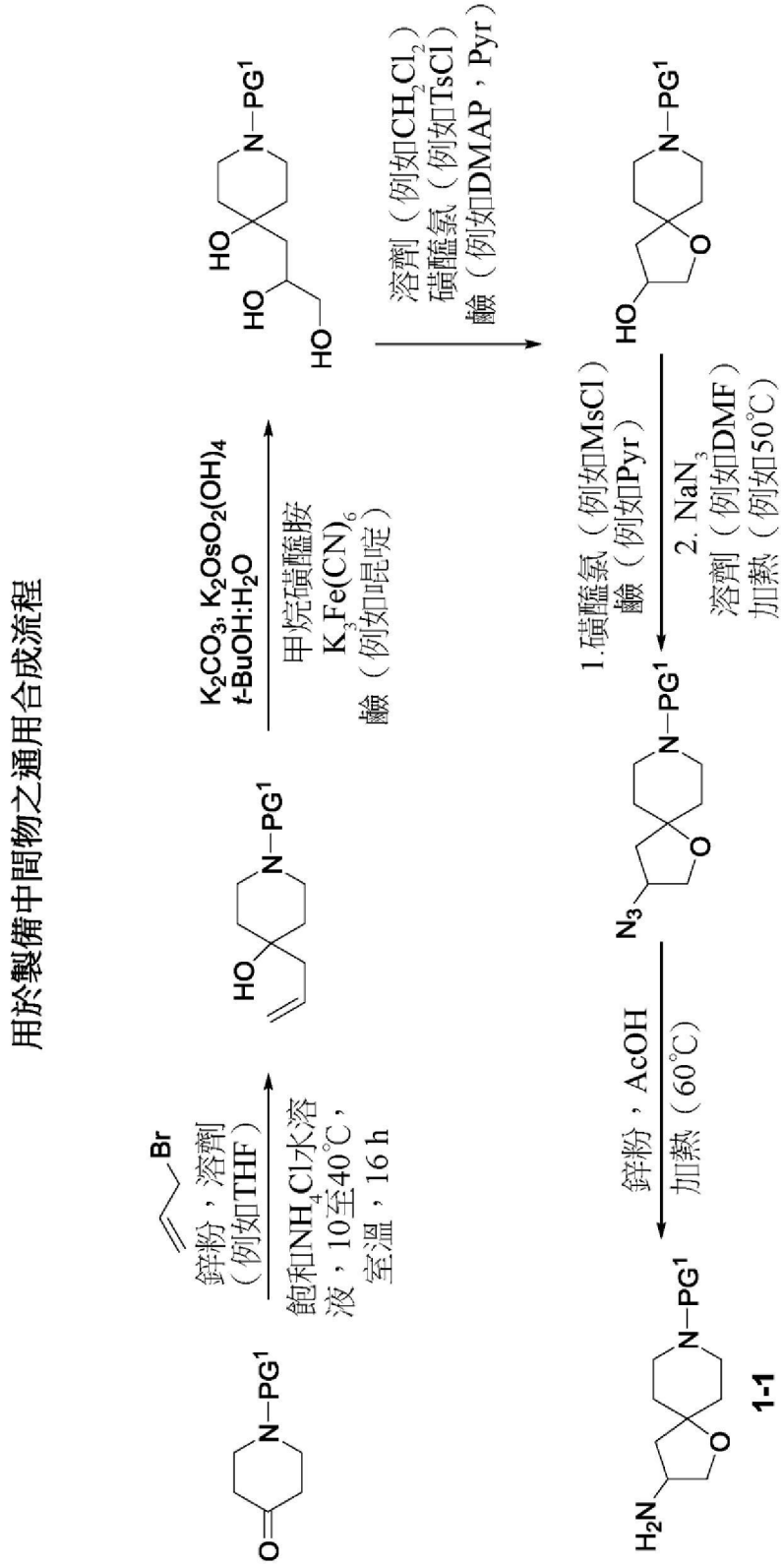
【第 63 項】一種如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物、如請求項 55 之醫藥產品或如請求項 56 之醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療血壓正常患者之藥劑。

【第 64 項】一種如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物、如請求項 55 之醫藥產品或如請求項 56 之醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療高血壓患者之藥劑。

【第 65 項】一種如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物、如請求項 55 之醫藥產品或如請求項 56 之醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療心肌梗塞後患者之藥劑。

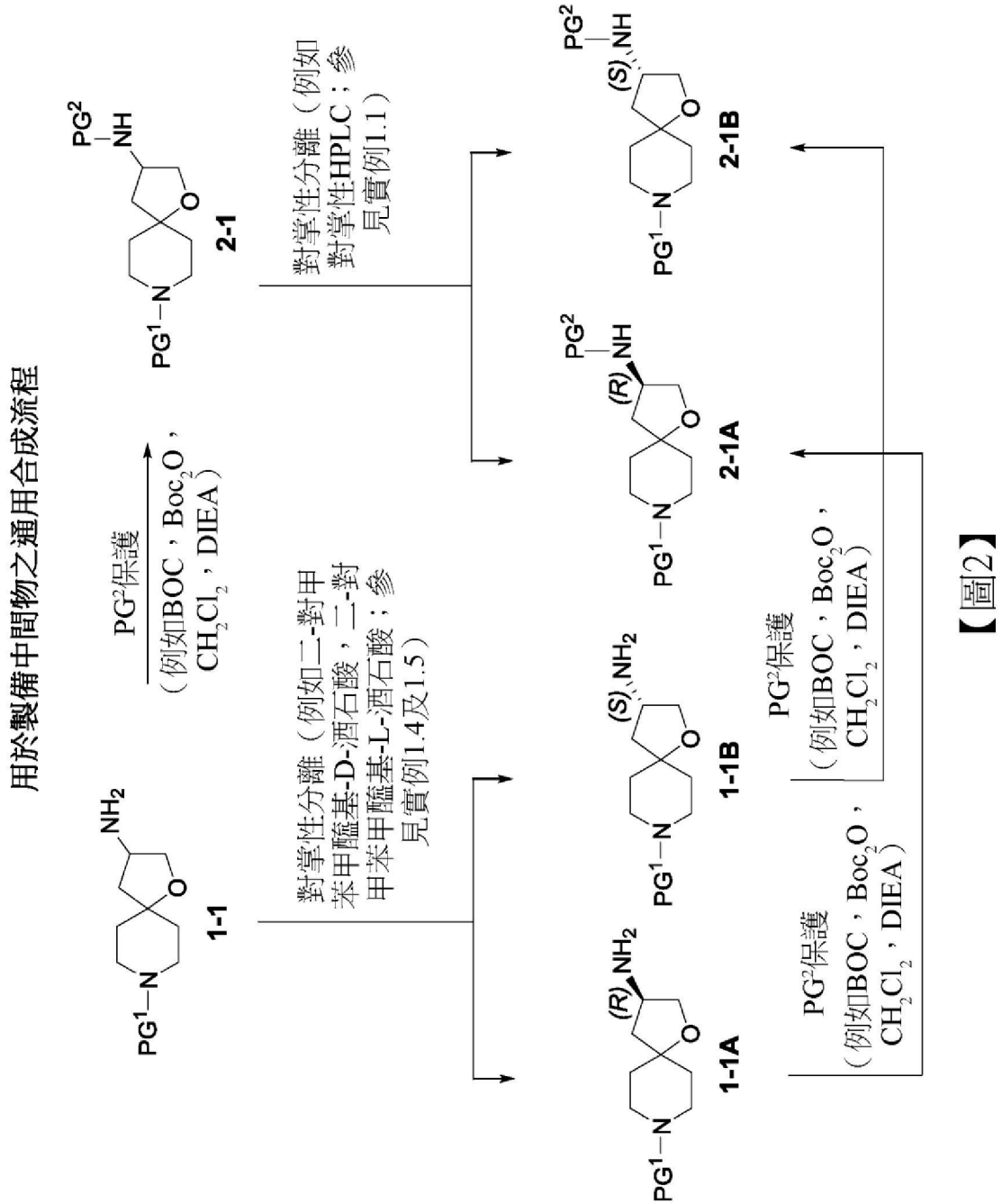
【第 66 項】一種如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或 *N*-氧化物、如請求項 55 之醫藥產品或如請求項 56 之醫藥組合物之用途，其用於製造供藉由療法治療人體或動物體之方法之藥劑。

【發明圖式】

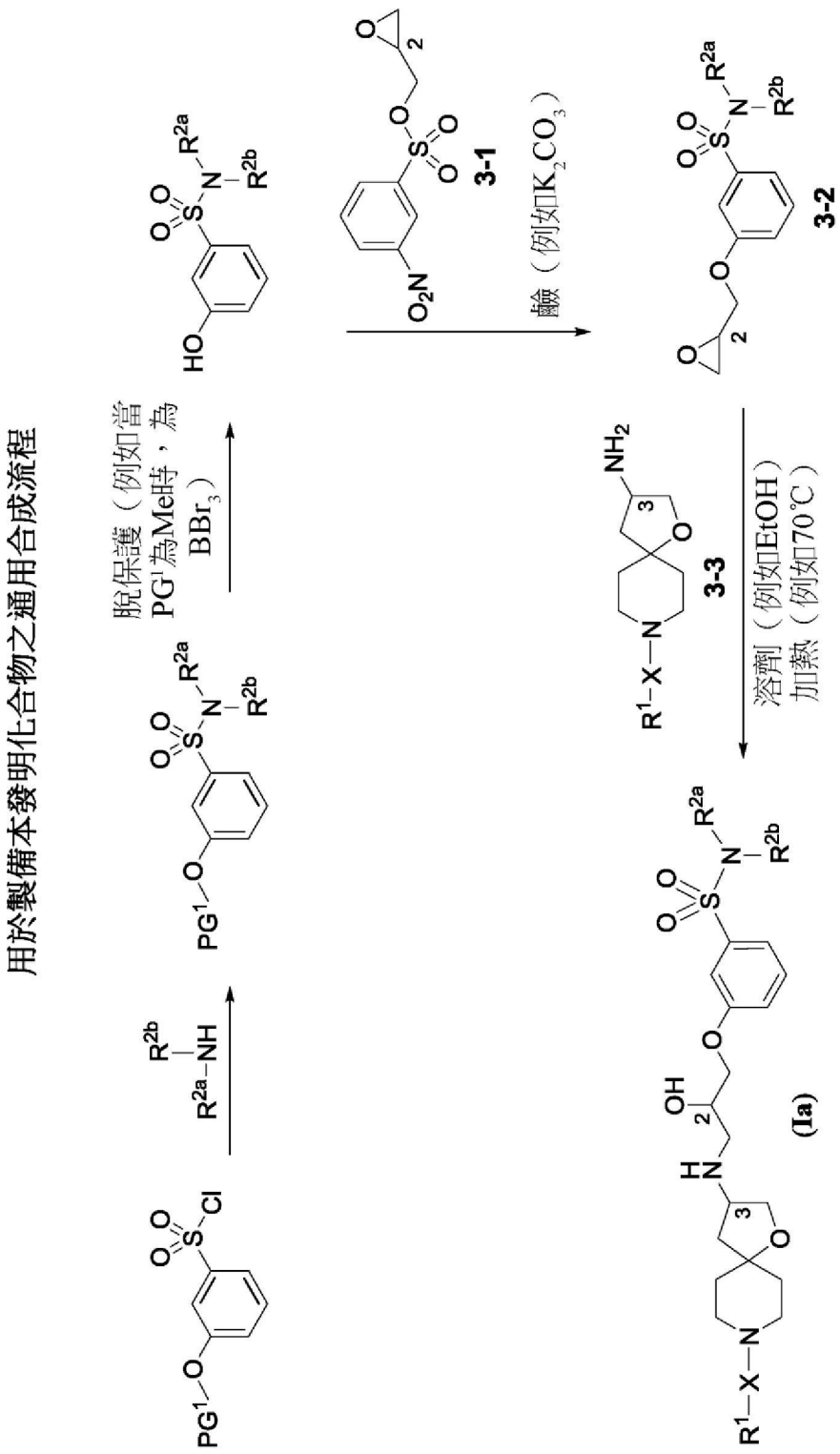

用於製備中間物之通用合成流程
Br
鋅粉，溶劑（例如THF）
飽和NH_4Cl水溶液，10至40°C，室溫，16 h
K_2CO_3, $K_2OsO_2(OH)_4$
t-BuOH:H_2O
甲烷磺醯胺
$K_3Fe(CN)_6$
鹼（例如哌啶）
溶劑（例如CH_2Cl_2）
磺醯氯（例如TsCl）
鹼（例如DMAP，Pyr）
1.磺醯氯（例如MsCl）
鹼（例如Pyr）
2. NaN_3
溶劑（例如DMF）
加熱（例如50°C）
鋅粉，AcOH
加熱（60°C）
1-1

【圖1】

用於製備中間物之通用合成流程

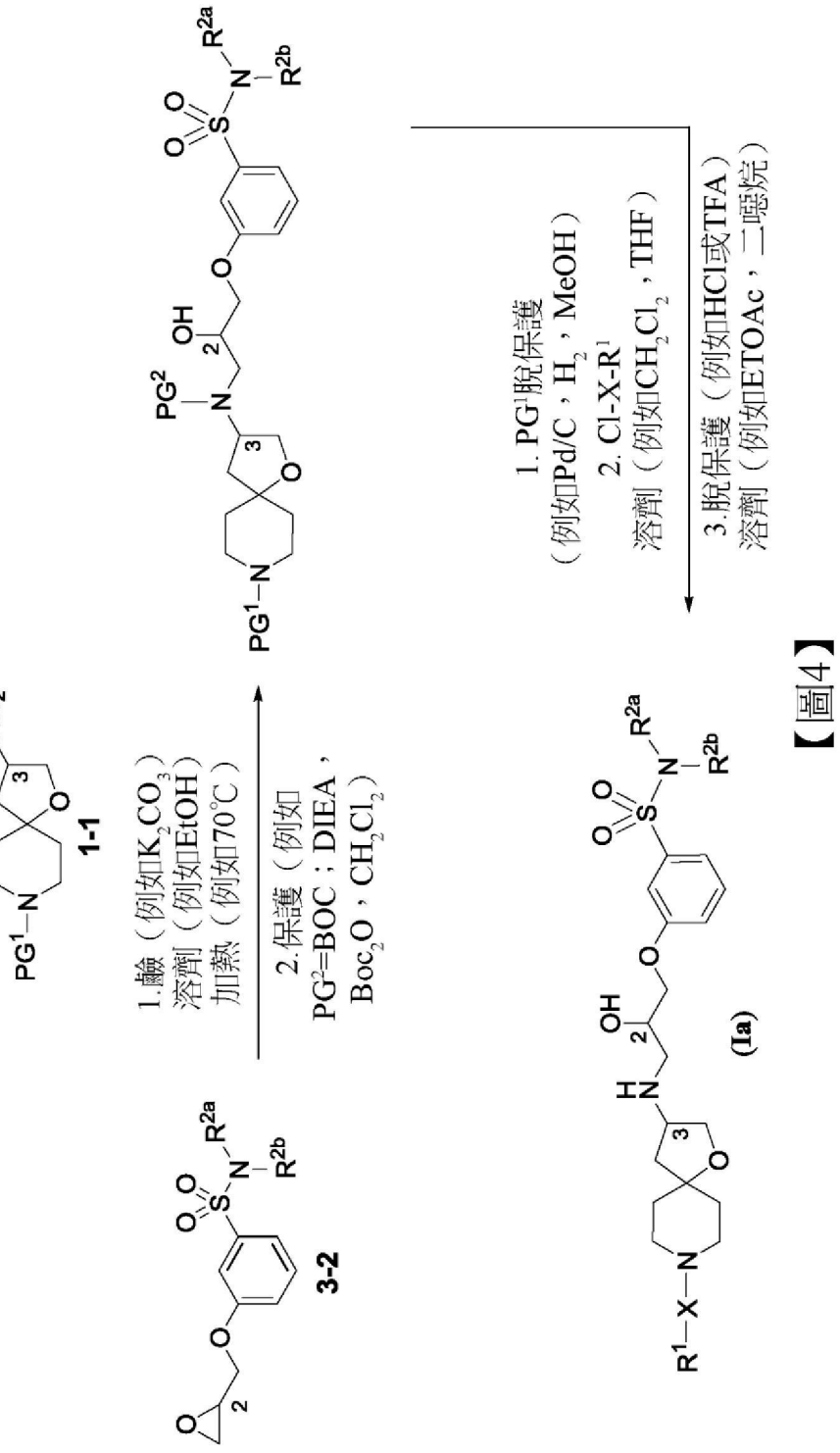


【圖2】


用於製備本發明化合物之通用合成流程
脫保護（例如當PG¹為Me時，為BBr_3）
3-1
鹼（例如K_2CO_3）
3-2
3-3
溶劑（例如EtOH）
加熱（例如70°C）
(Ia)

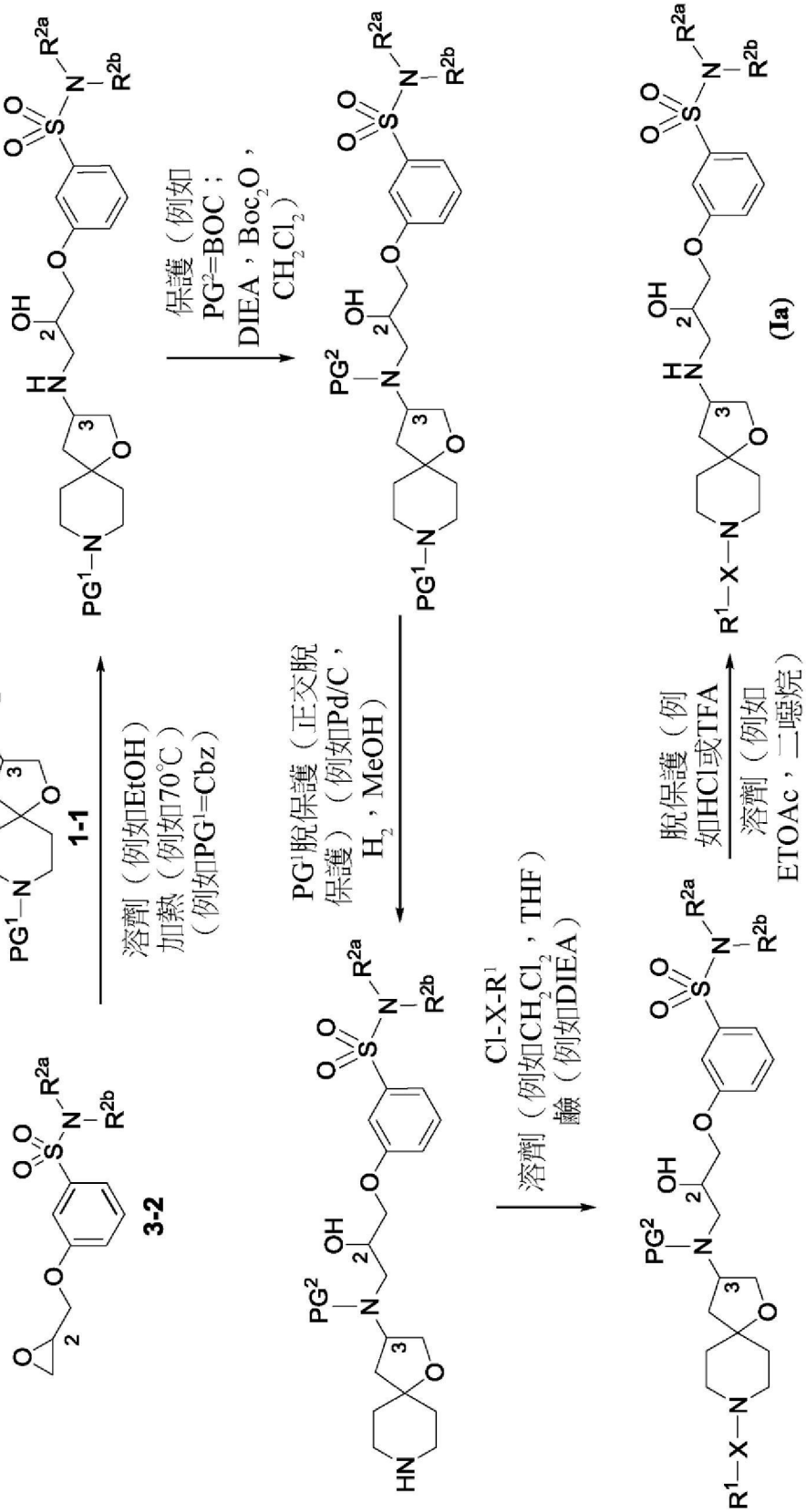
【圖3】

用於製備本發明化合物之通用合成流程



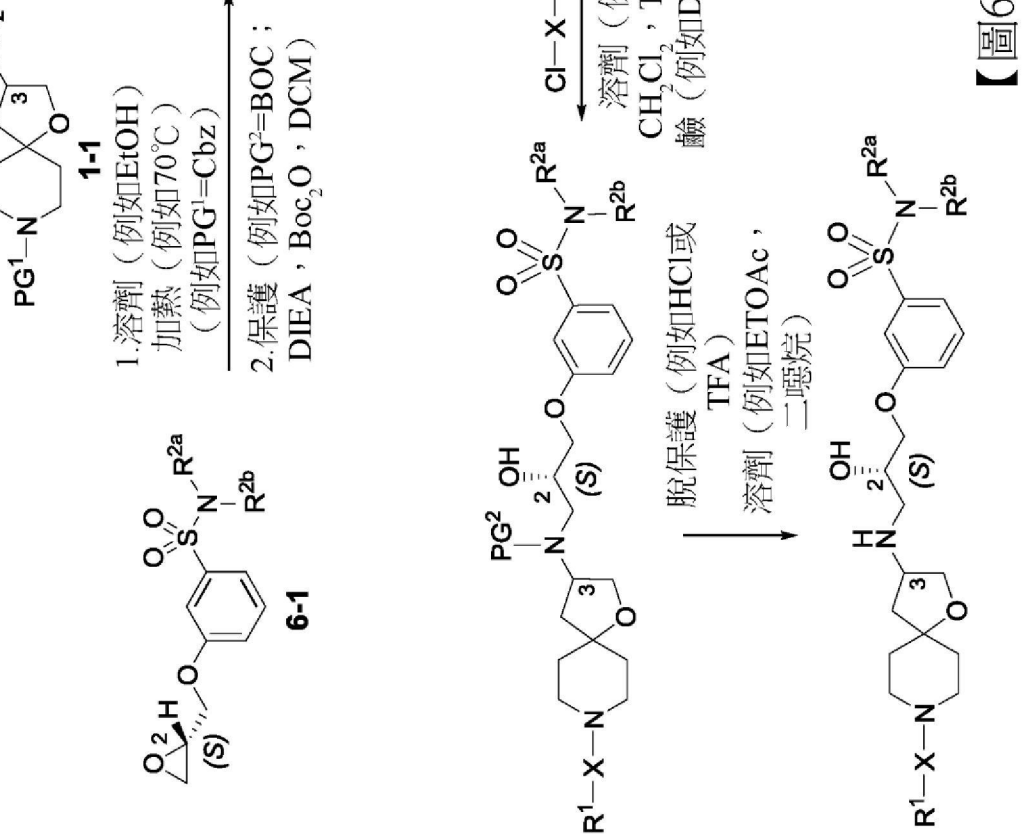
【圖4】

用於製備本發明化合物之通用合成流程



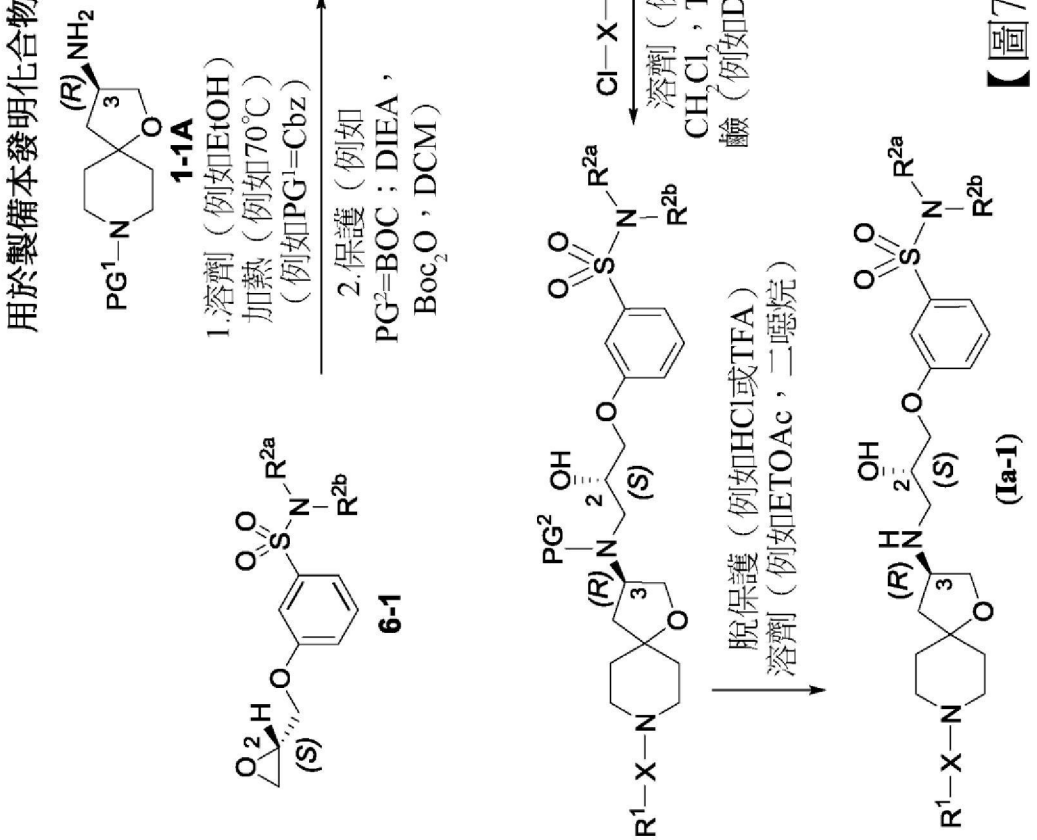
【圖5】

用於製備本發明化合物之通用合成流程



【圖6】

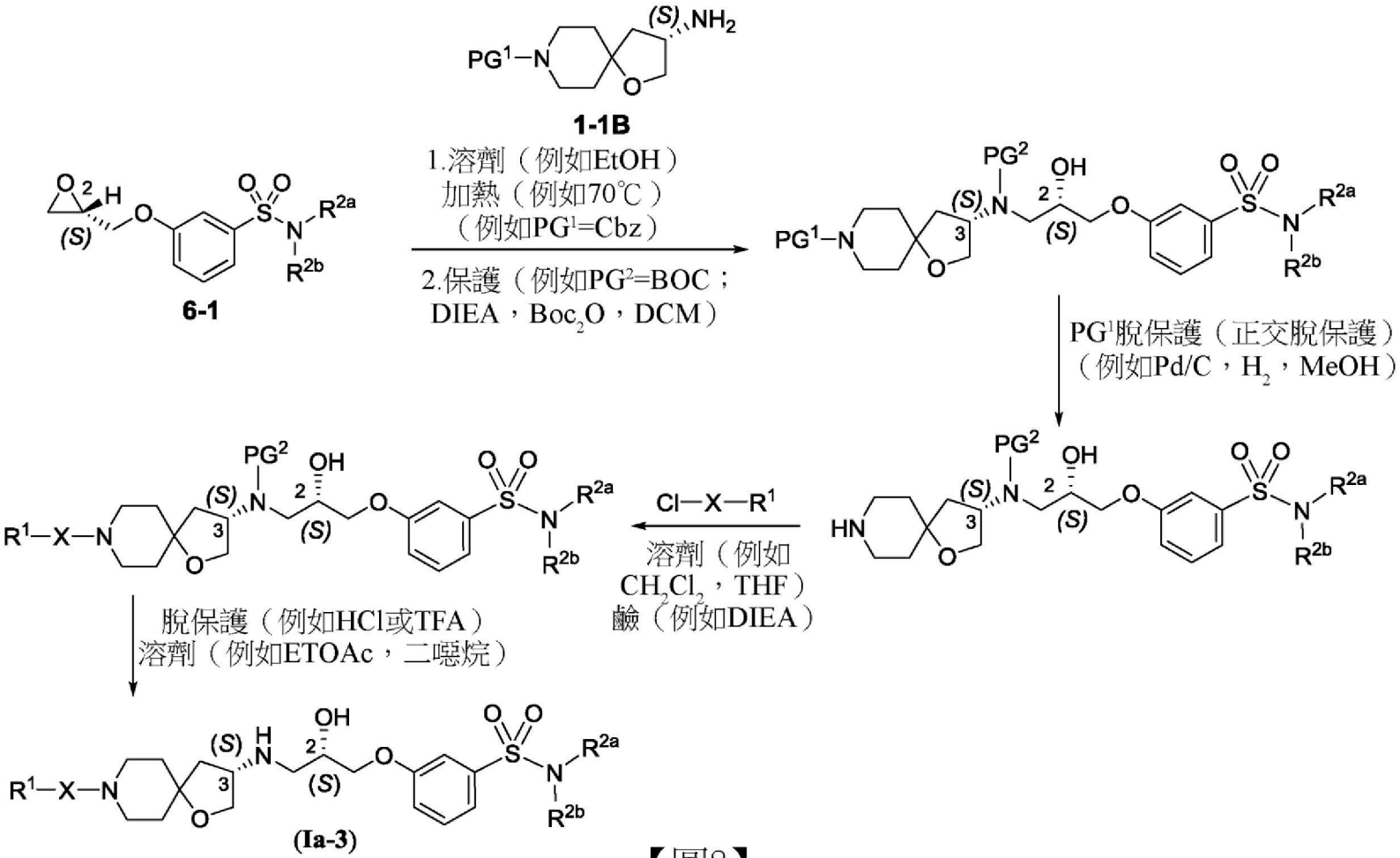
用於製備本發明化合物之通用合成流程



【圖7】

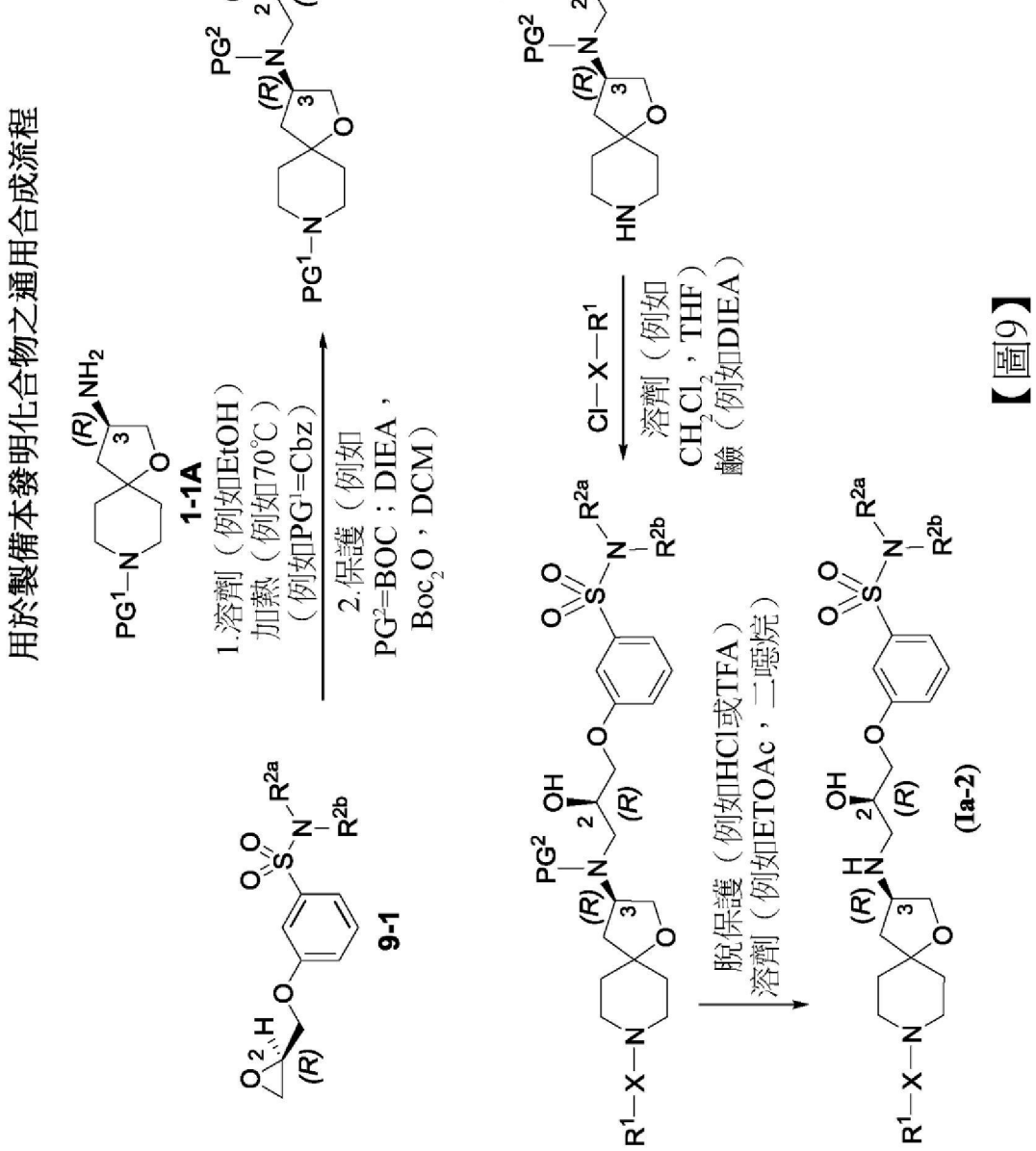
C217586DA.pdf
107143855
表單編號 A0202
第 8 頁，共 21 頁(發明圖式)
1083086924-0

用於製備本發明化合物之通用合成流程



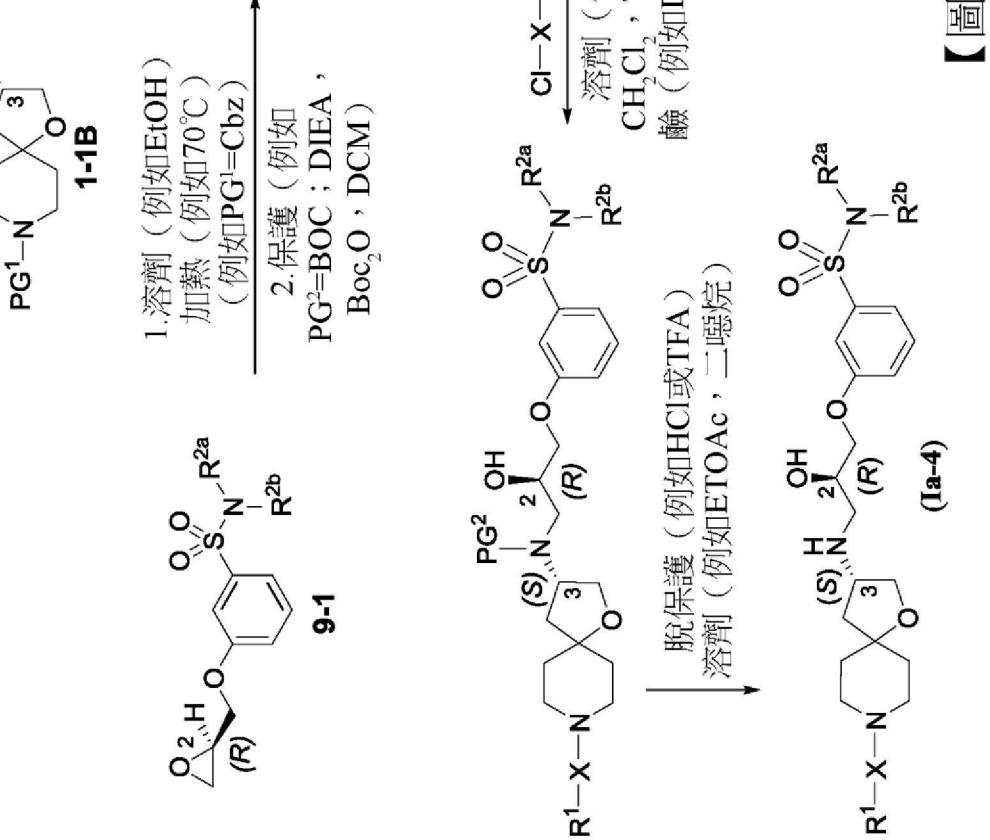
【圖8】

用於製備本發明化合物之通用合成流程



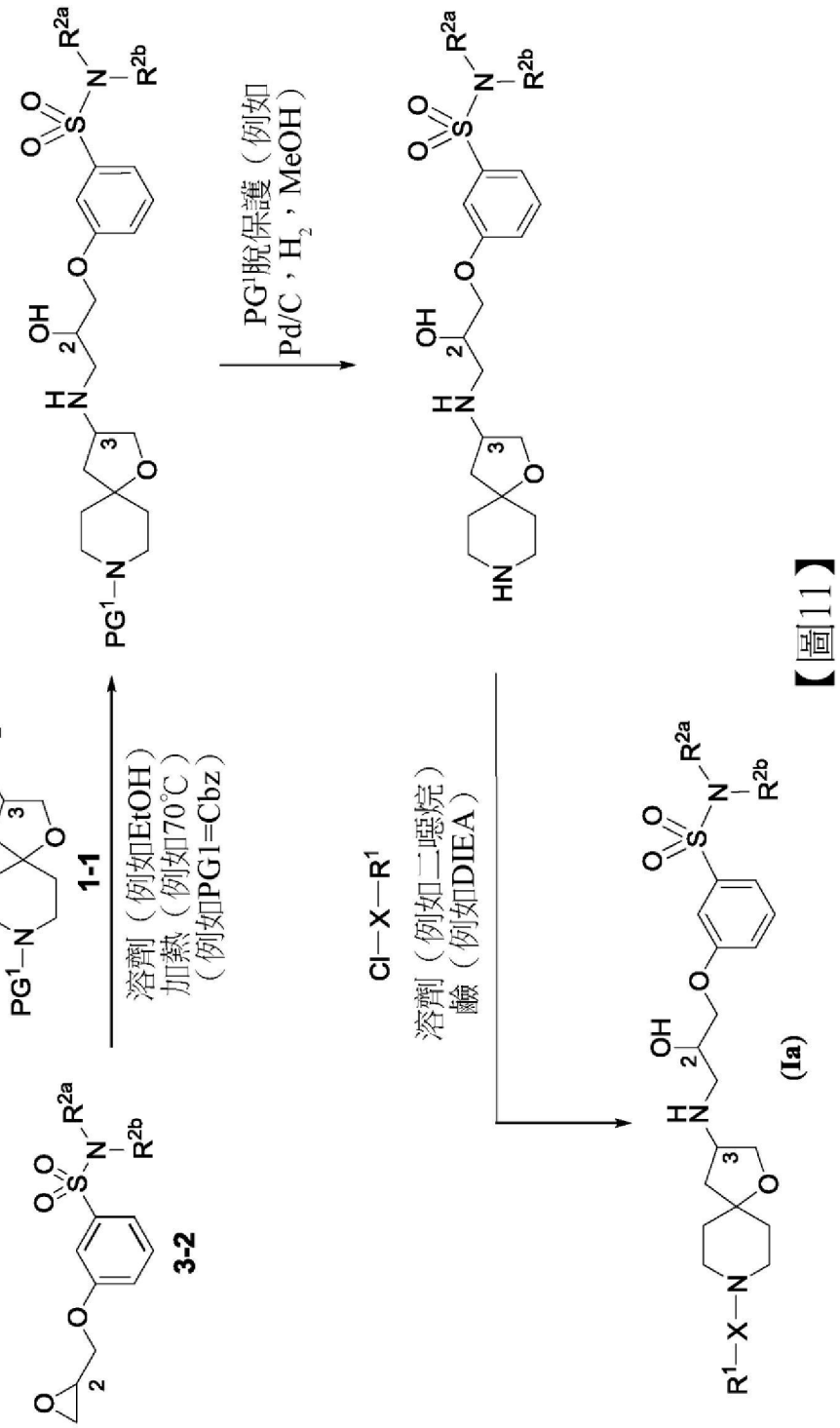
【圖9】

用於製備本發明化合物之通用合成流程



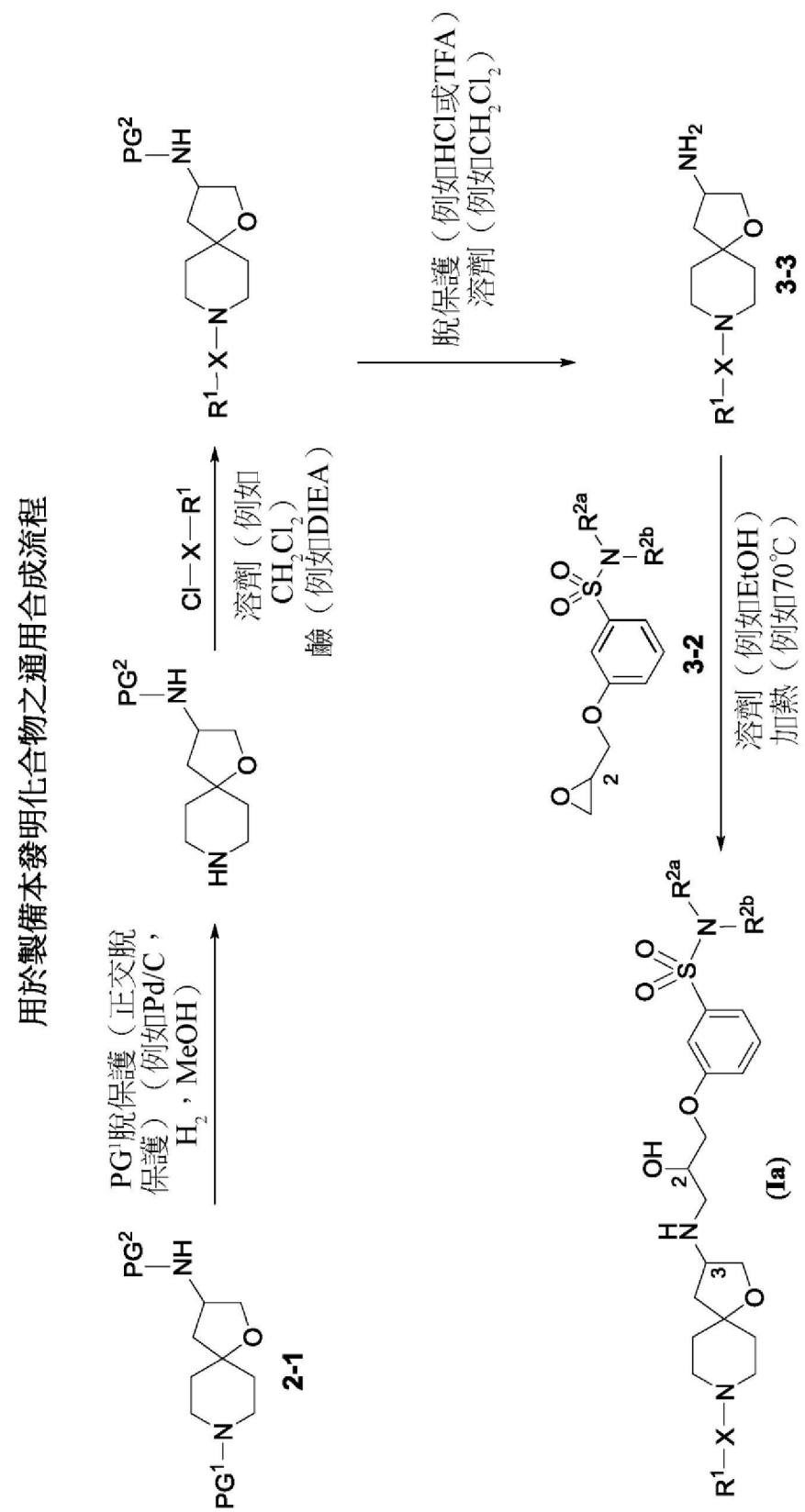
【圖10】

用於製備本發明化合物之通用合成流程



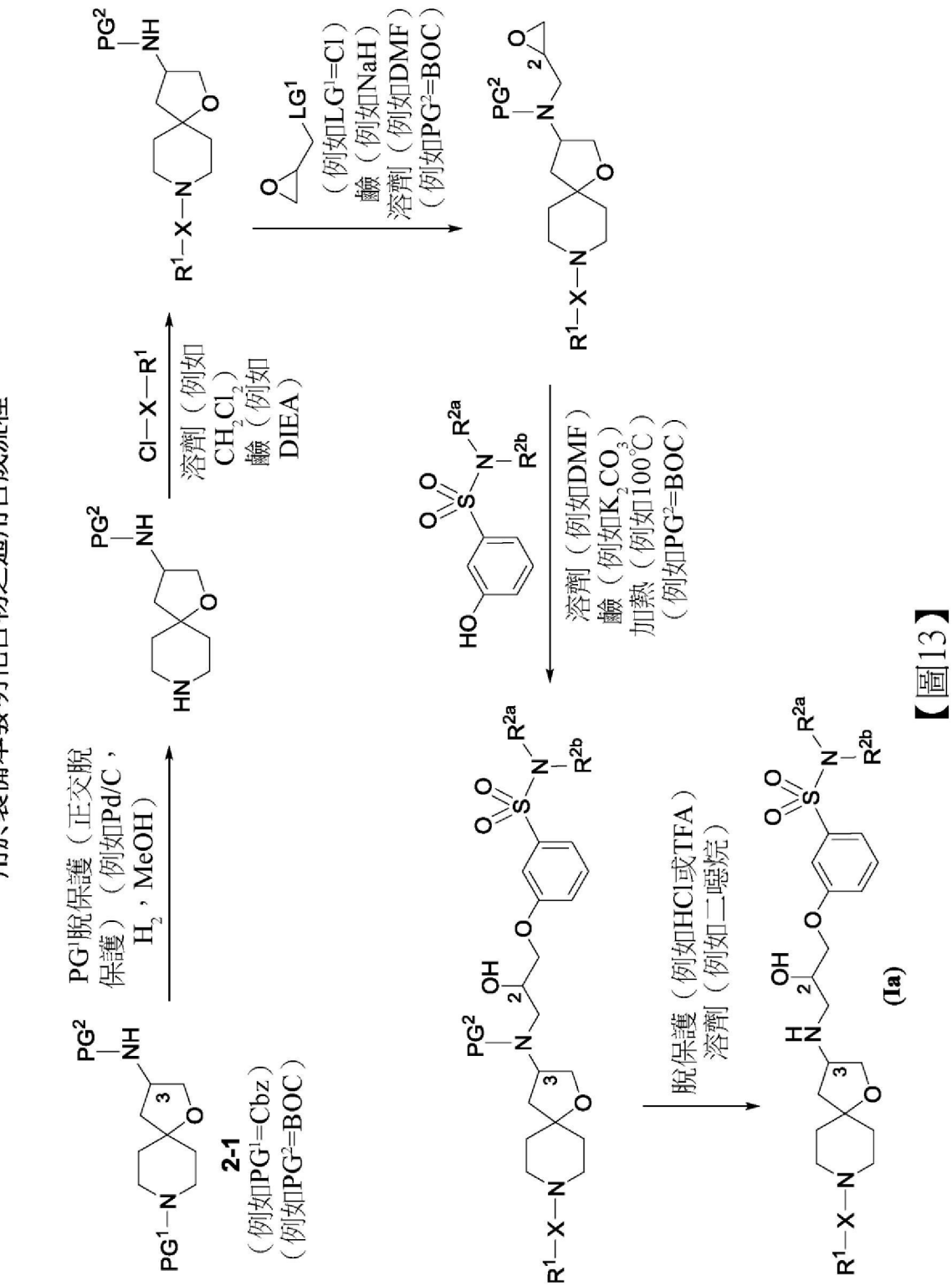
【圖11】

用於製備本發明化合物之通用合成流程



【圖12】

用於製備本發明化合物之通用合成流程



【圖13】

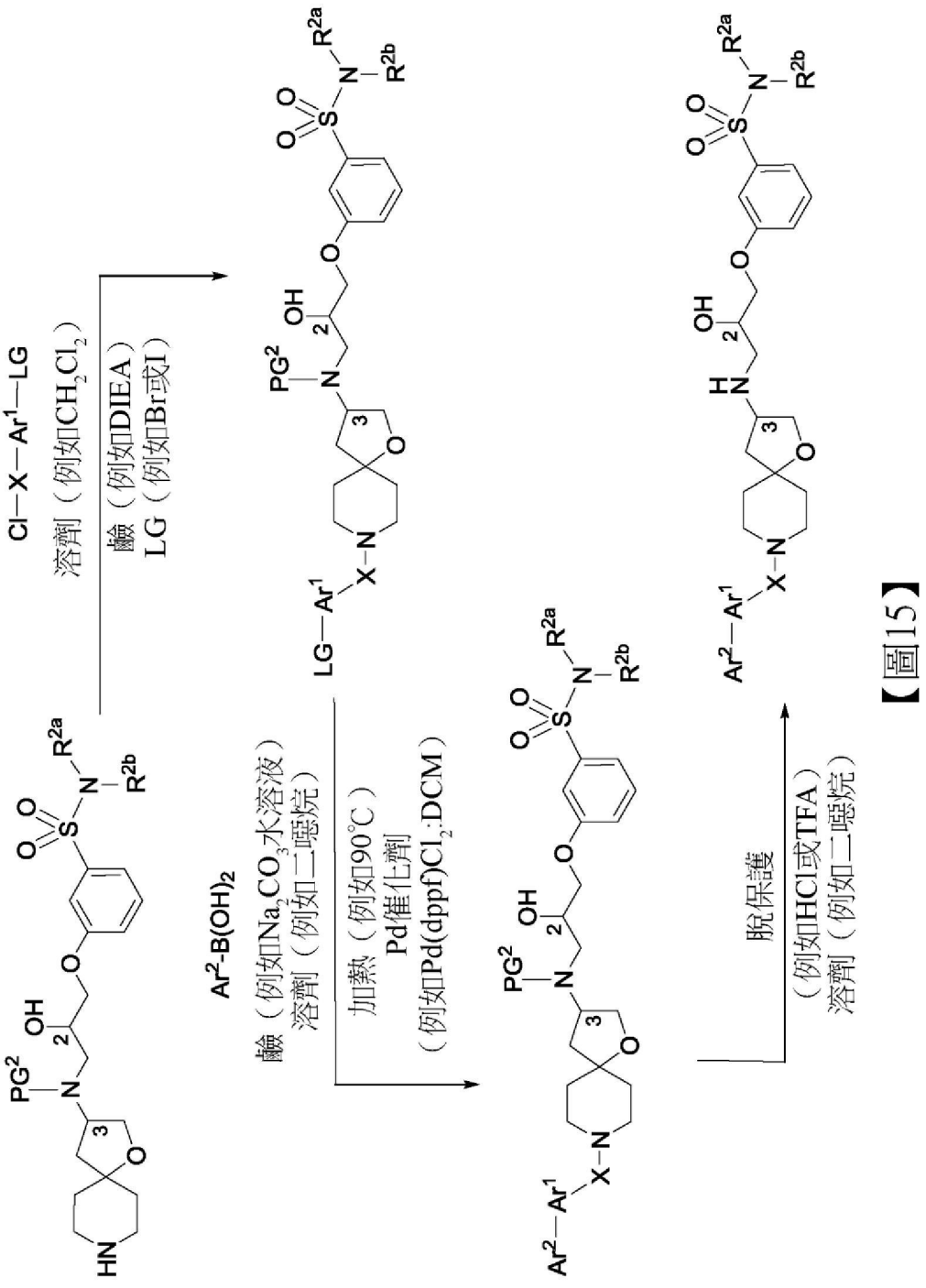
用於製備本發明化合物之通用合成流程

(Ia)
其中X=$-SO_2-$

(Ia)
其中X=不存在

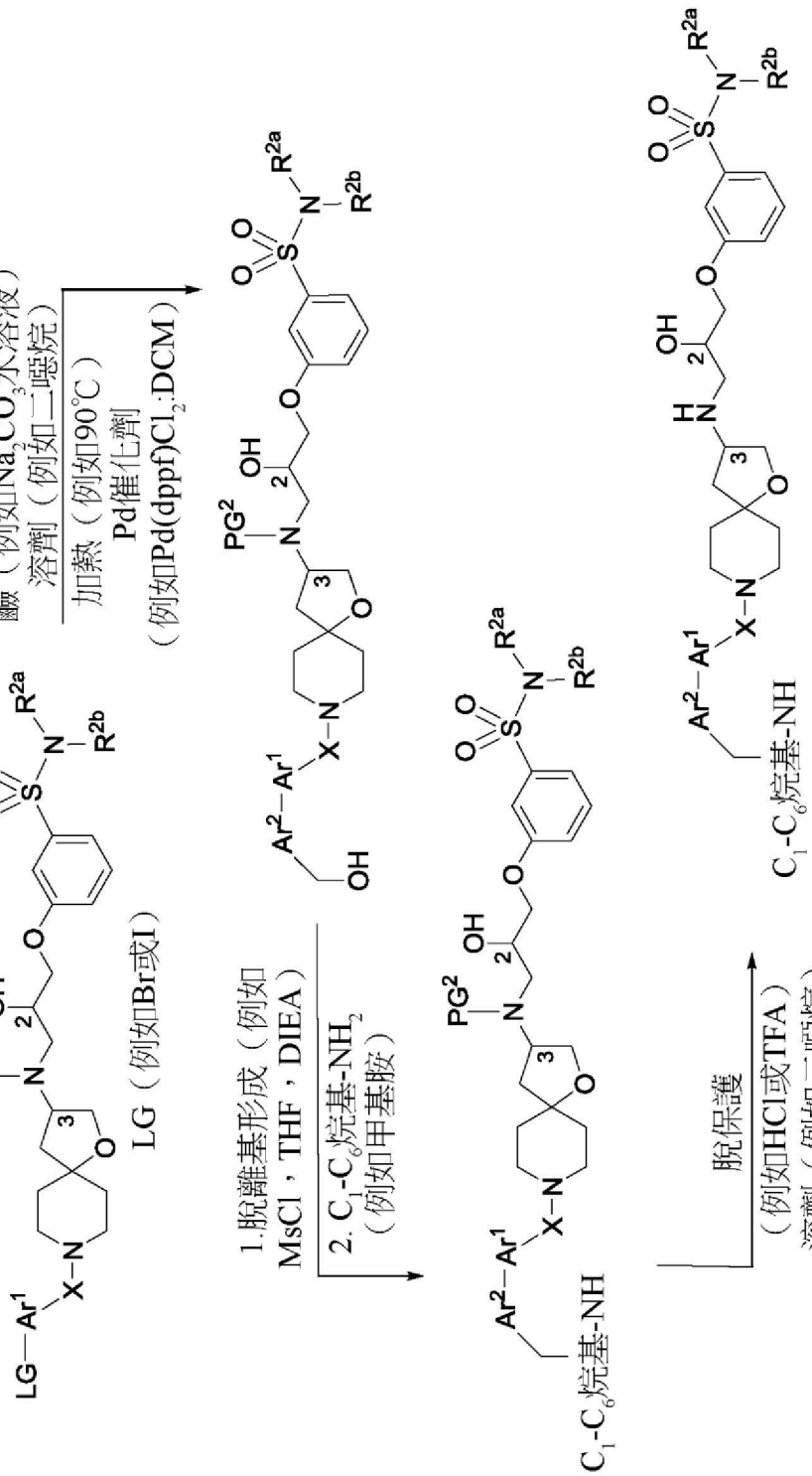
【圖14】

用於製備某些式（Ia）化合物之通用合成流程



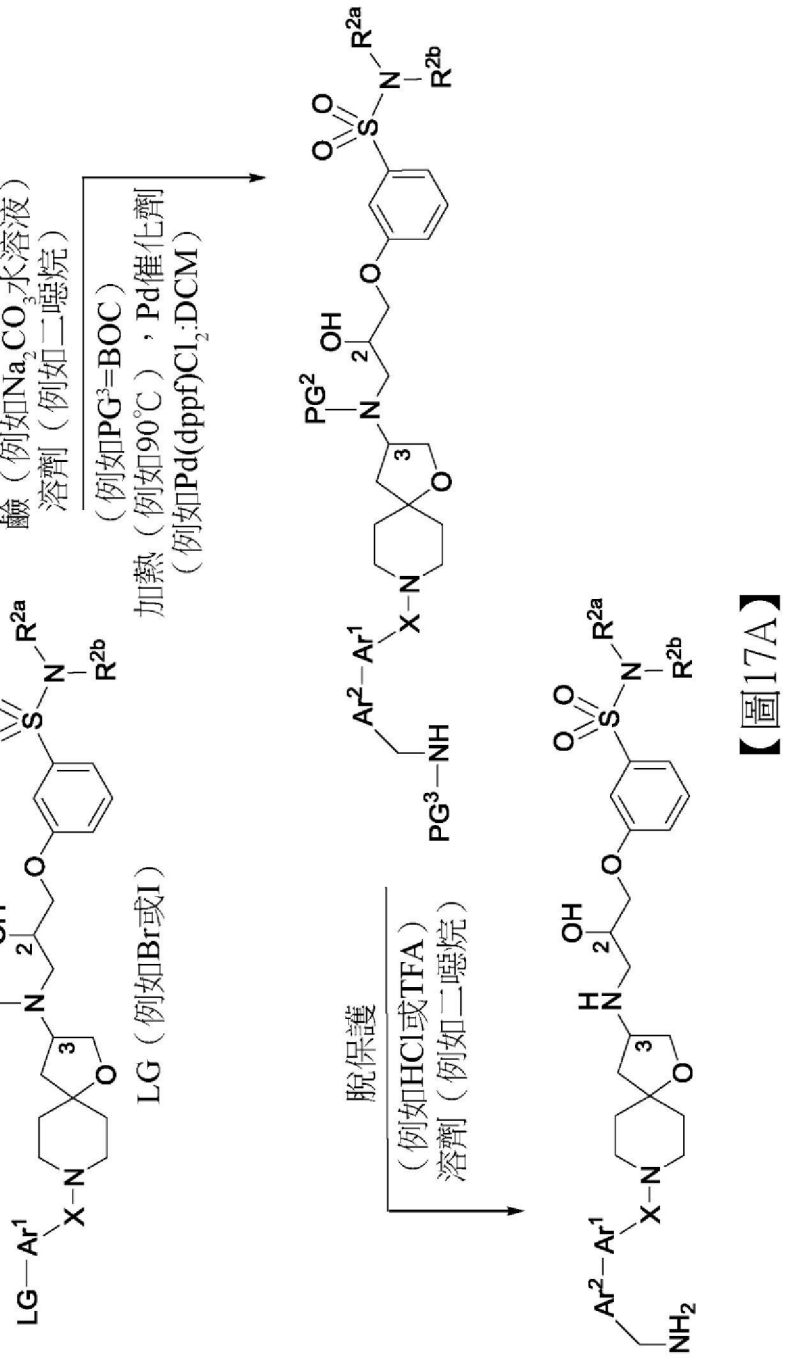
【圖15】

用於製備某些式（Ia）化合物之通用合成流程



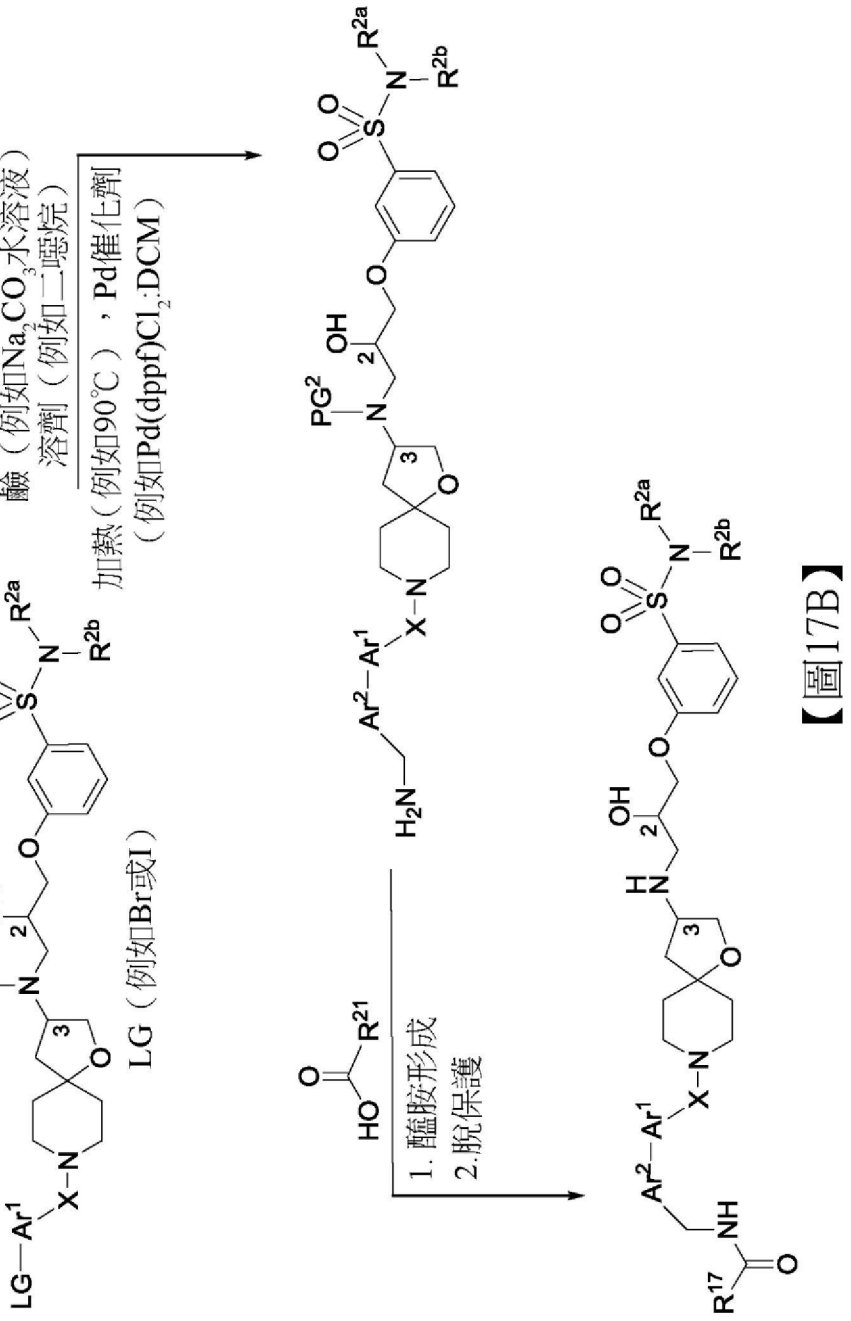
【圖16】

用於製備某些式（Ia）化合物之通用合成流程



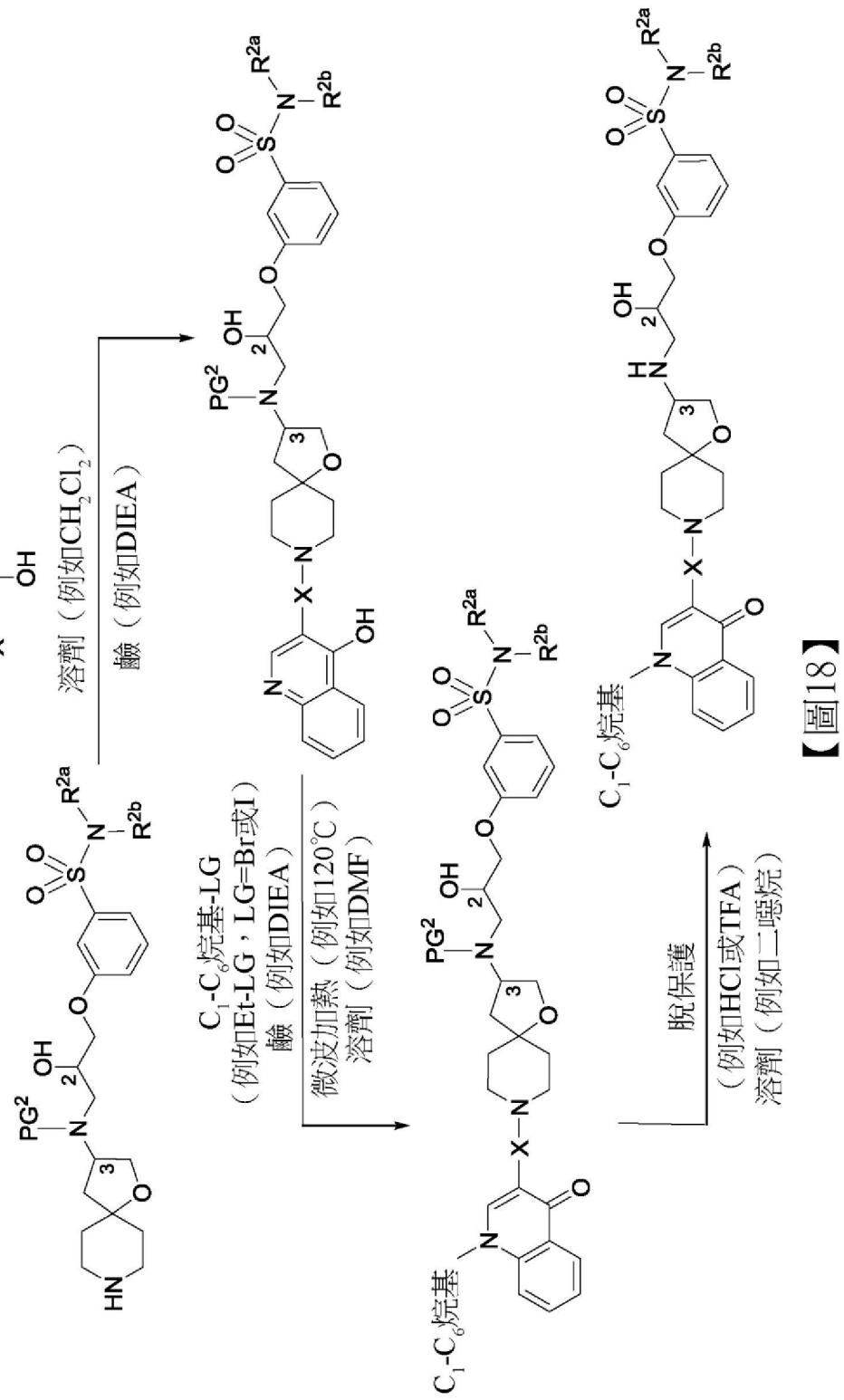
【圖17A】

用於製備某些式（Ia）化合物之通用合成流程



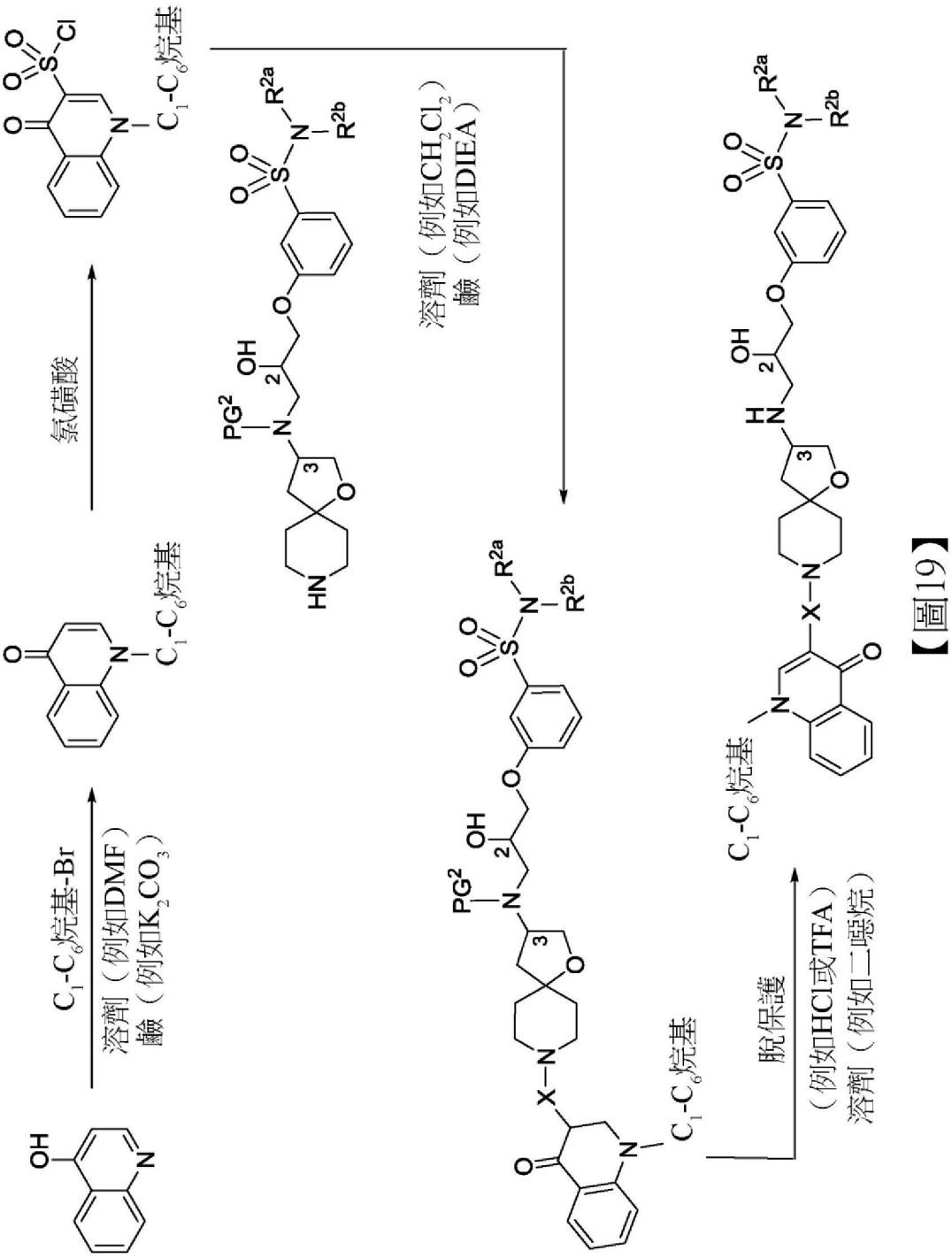
【圖17B】

用於製備某些式（Ia）化合物之通用合成流程

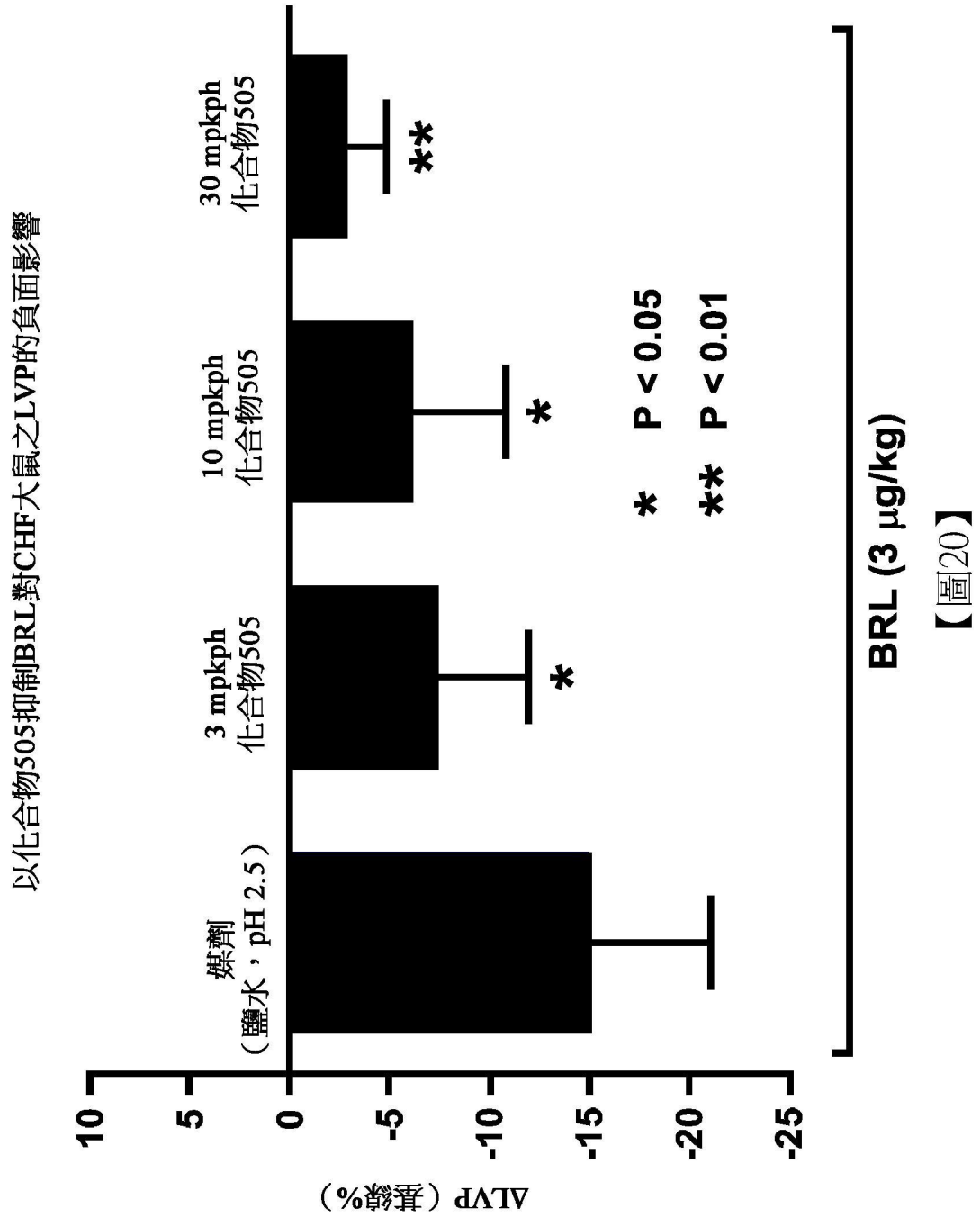


【圖18】

用於製備某些式（Ia）化合物之通用合成流程



【圖19】


以化合物505抑制BRL對CHF大鼠之LVP的負面影響
媒劑（鹽水，pH 2.5）
3 mpkph 化合物505
10 mpkph 化合物505
30 mpkph 化合物505
* P < 0.05
** P < 0.01
BRL (3 μg/kg)
ΔLVP（基線%）
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-25

【圖20】