

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

96135629

※申請日期：

96.9.21

※IPC 分類：

C07D 403/62 2006.01 A61K 31/437 2006.01
C07D 413/62 2006.01 A61K 31/354 2006.01
C07D 405/04 2006.01 A61K 31/42 2006.01
C07D 417/41 2006.01 A61P 37/42 2006.01
C07D 409/64 2006.01 A61P 25/28 2006.01
A61K 31/4025 2006.01
A61K 31/4196 2006.01
A61K 31/427 2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

調控CB2受體之化合物

COMPOUNDS WHICH MODULATE THE CB2 RECEPTOR

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 13 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 安琪拉 蓓瑞
BERRY, ANGELA
2. 皮耶 法蘭西斯柯 希利洛
CIRILLO, PIER FRANCESCO
3. 金 理察 海齊
HICKEY, EUGENE RICHARD
4. 多莉絲 萊瑟
RIETHER, DORIS
5. 大衛 S. 湯姆森
THOMSON, DAVID S.
6. 莫妮卡 耳曼
ERMANN, MONIKA
7. 詹姆士 艾德華 真肯士
JENKINS, JAMES EDWARD
8. 殷諾森 木胥
MUSHI, INNOCENT
9. 麥爾康 泰勒
TAYLOR, MALCOLM
10. 錢達那 修德胡利
CHOWDHURY, CHANDANA
11. 克里斯多夫 法蘭西斯 帕莫
PALMER, CHRISTOPHER FRANCIS
12. 耐吉 布倫麥爾
BLUMIRE, NIGEL
13. 蕾妮 辛德
ZINDELL, RENEE

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 奧地利 AUSTRIA
5. 英國 U.K.
6. 奧地利 AUSTRIA
7. 英國 U.K.
8. 坦尚尼亞 TANZANIA
9. 英國 U.K.
10. 英國 U.K.
11. 英國 U.K.
12. 英國 U.K.
13. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年09月25日；60/826,819

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於調控CB2受體之新穎化合物及其作為藥物之用途。

【先前技術】

大麻素為存在於大麻(*Cannabis sativa*；亦名marijuana)中之約60種不同化合物之群組，其中大麻酚、大麻二酚及 Δ^9 -四氫大麻酚(THC)為最具代表性之分子。大麻屬(*Cannabis*)之治療性使用可追溯至中國古代且包括對食慾不振、嘔吐、痛性痙攣、月經痛、痙攣至風濕病範圍內之各種疾病之應用。大麻屬使用之悠久歷史引發數種藥物之發展。舉例而言，分別基於THC及其類似物那密濃(nabilone)之Marinol及Cesamet可用作止吐藥及開胃劑。儘管大麻屬之治療性使用具有臨床益處，但受其精神活性效應(包括幻覺、成癮性及依賴性)限制。Mechoulam R，編，*Cannabinoids as Therapeutic Agents*, Boca Raton, FL；CRC Press, 1986提供關於大麻屬醫學用途之評述。

大麻素之生理學效應由至少兩種G-蛋白偶合受體CB1及CB2介導。自動放射照相研究已證明，CB1受體主要表現於中樞神經系統中，尤其在大腦皮質、海馬區、基底神經節及小腦中。其亦較少量地存在於生殖系統及其他外周組織中，包括免疫系統之外周組織。CB1受體調節神經傳遞質自突觸前神經元釋放且據信介導大麻屬之大部分欣快效應及其他中樞神經系統效應，諸如THC誘發性環向強直性

昏厥、活動度不足及體溫過低，在缺失CB1基因之小鼠體內發現該等CB1受體完全不存在(Zimmer等人，Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. (1999) 96:5780-5785.)。

CB2受體幾乎只存在於免疫系統中，在脾臟中密度最大。據估計，CB2在免疫細胞中之表現程度比CB1高約10至100倍。在免疫系統內，CB2存在於各種細胞類型中，包括B細胞、NK細胞、單核細胞、微神經膠質細胞、嗜中性白細胞、T細胞、樹突狀細胞及肥大細胞，此表明多種免疫功能均可經由CB2調控劑來調節(Klein等人，The cannabinoid system and immune system. *J Leukoc Biol* (2003) 74:486-496)。此由在缺乏CB2之小鼠體內不存在THC之免疫調節作用而得以證明(Bicklet等人，Immunomodulation by cannabinoid is absent in mice deficient for the cannabinoid CB2 receptor. *Eur J Pharmacol* (2000) 396:141-149)。CB2選擇性配體已經開發且已測試其在各種炎性背景中之效應。舉例而言，在炎症動物模型中已證明，CB2選擇性促效劑、反向促效劑及拮抗劑可有效抑制炎症(Hanus等人，HU-308: a specific agonist for CB(2), a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. (1999) 96:14228-14233；Ueda等人，Involvement of cannabinoid CB(2) receptor-mediated response and efficacy of cannabinoid CB(2) receptor inverse agonist, JTE-907, in

cutaneous inflammation in mice. *Eur J Pharmacol.* (2005) 520:164-171及Smith等人, The anti-inflammatory activities of cannabinoid receptor ligands in mouse peritonitis models *Eur J Pharmacol.* (2001) 432:107-119)。此外, CB2選擇性促效劑在多發性硬化症動物模型中抑制疾病嚴重程度及痙攣(Baker等人, Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* (2000) 404:84-87; Arevalo-Martin等人, Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis, *J Neurosci.* (2003) 23:2511-2516)。總之, 該等結論證明CB2受體調節劑可用於治療具有炎性成份之醫學病狀。

除炎症外, 已證明CB2促效劑可抑制疼痛及嘔吐。舉例而言, CB2選擇性促效劑減弱由熱刺激或其他刺激所誘發之疼痛反應(Malan等人, CB2 cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception. *Pain.* (2001) 93:239-45及Nackley等人, Selective activation of cannabinoid CB(2) receptors suppresses spinal fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation. *Neuroscience* (2003) 119:747-57)。亦已證明CB2活化抑制神經性疼痛反應(Ibrahim等人, Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2003) 100:10529-33)。最後, 與未在腦中發現CB2之早期資料相比, 最新文章證明CB2以脾中表現

基；羥基及鹵素；

R^2 及 R^3 獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起形成3員至6員環烷基或雜環；

R^4 為氫或甲基；

R^5 為各自視情況獨立地經1至3個選自以下基團之取代基取代之芳基或雜芳基：視情況經1至3個鹵素原子或經雜環基取代之 C_1 - C_6 烷基；視情況經1至3個鹵素原子取代之 C_1 - C_6 烷氧基； C_3 - C_6 環烷基；苯氧基；鹵素；氰基；二甲基胺基 C_1 - C_4 烷基；視情況經1至2個鹵素原子或 C_1 - C_4 烷基取代之苯基，該 C_1 - C_4 烷基視情況經鹵素取代；視情況經1至2個鹵素原子或 C_1 - C_4 烷基取代之噻吩基，該 C_1 - C_4 烷基視情況經鹵素取代；及視情況經1至2個視情況經鹵素取代之 C_1 - C_4 烷基取代之吡啶基；

或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

在第一亞屬態樣中，本發明提供式I化合物，其中：

R^1 為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、四氫吡喃基、雙環(3.3.0)辛烷基、雙環[4.3.0]壬基、苄基或苯乙基，該等基團各自視情況獨立地經1至3個選自以下基團之取代基取代：甲基、乙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡咯啶基(視情況經鹼基、側氧基或甲基磺鹼基取代)、哌啶基(視情況經鹼基、側氧基或甲磺取代)、鹼基、氰基、苯基、側氧基、氟基、氯基、溴基及羥基；

R^2 及 R^3 獨立地為氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、第三丁基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基或四氫吡喃基環；

R^4 為氫；

R^5 為苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并吡唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑基、四氫苯并噁唑基、四氫苯并噻唑基或四氫苯并咪唑基，該等基團各自視情況獨立地經1至3個選自以下基團之取代基取代：視情況經1至3個鹵素原子取代之 C_1 - C_6 烷基；視情況經1至3個鹵素原子取代之 C_1 - C_6 烷氧基； C_3 - C_6 環烷基；苯氧基；鹵素；氰基；二甲基胺基 C_1 - C_4 烷基；視情況經1至2個鹵素原子或 C_1 - C_4 烷基取代之苯基，該 C_1 - C_4 烷基視情況經鹵素取代；視情況經1至2個鹵素原子或 C_1 - C_4 烷基取代之噻吩基，該 C_1 - C_4 烷基視情況經鹵素取代；及視情況經1至2個視情況經鹵素取代之 C_1 - C_4 烷基取代之吡啶基。

在另一亞屬態樣中，本發明提供式I化合物，其中：

R^1 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、四氫吡喃基、雙環(3.3.0)辛烷基或雙環[4.3.0]壬基，該等基團各自視情況獨立地經1至3個選自以下基團之

取代基取代：甲基、乙基、三甲基乙醯基、環丙基、環丁基、環己基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、視情況經甲磺取代之吡咯啉基、氟基、氯基、溴基、側氧基及羥基；

R^2 及 R^3 獨立地為氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、第三丁基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基或四氫吡喃基環；

R^4 為氫；

R^5 為苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并吡唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑基、四氫苯并噁唑基、四氫苯并噻唑基或四氫苯并咪唑基，該等基團各自視情況獨立地經1至3個選自以下基團之取代基取代：視情況經1至3個鹵素原子取代之 C_1 - C_6 烷基；視情況經1至3個鹵素原子取代之 C_1 - C_6 烷氧基； C_3 - C_6 環烷基；苯氧基；鹵素；氟基；二甲基胺基 C_1 - C_4 烷基；視情況經1至2個鹵素原子或 C_1 - C_4 烷基取代之苯基，該 C_1 - C_4 烷基視情況經鹵素取代；視情況經1至2個鹵素原子或 C_1 - C_4 烷基取代之噻吩基，該 C_1 - C_4 烷基視情況經鹵素取代；及視情況經1至2個視情況經鹵素取代之 C_1 - C_4 烷基取代之吡啶基。

在另一亞屬態樣中，本發明提供式I化合物，其中：

R^1 為各自視情況獨立地經1至3個選自以下基團之取代基取代之苄基或苄乙基：甲基、氟基、氯基及溴基。

在另一亞屬態樣中，本發明提供式I化合物，其中：

R^1 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、正丁基、環丙基、環戊基、環己基、環庚基、四氫吡喃基或苄基，該等基團各自視情況經以下基團取代：甲基、三甲基乙醯基、環丙基、環丁基、環己基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、視情況經甲基磺醯基取代之吡咯啉基或氟基；

R^2 及 R^3 獨立地為氫、甲基、異丙基、第三丁基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳一起形成環丙基或環丁基環；

R^4 為氫；

R^5 為苯基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡嗪基、異噁唑基、苯并噁唑基、噻二唑基或噻唑基，該等基團各自視情況獨立地經1至2個選自以下基團之取代基取代：甲基、乙基、第三丁基、新戊基、環己基、三氟甲基或視情況經氟原子取代之苯基。

術語"烷基"或含有任何取代基之烷基(諸如烷氧基或醯基胺基)應理解為分枝或未分枝烷基，較佳為 C_1 - C_6 烷基，且應理解為視情況經部分或完全鹵化。

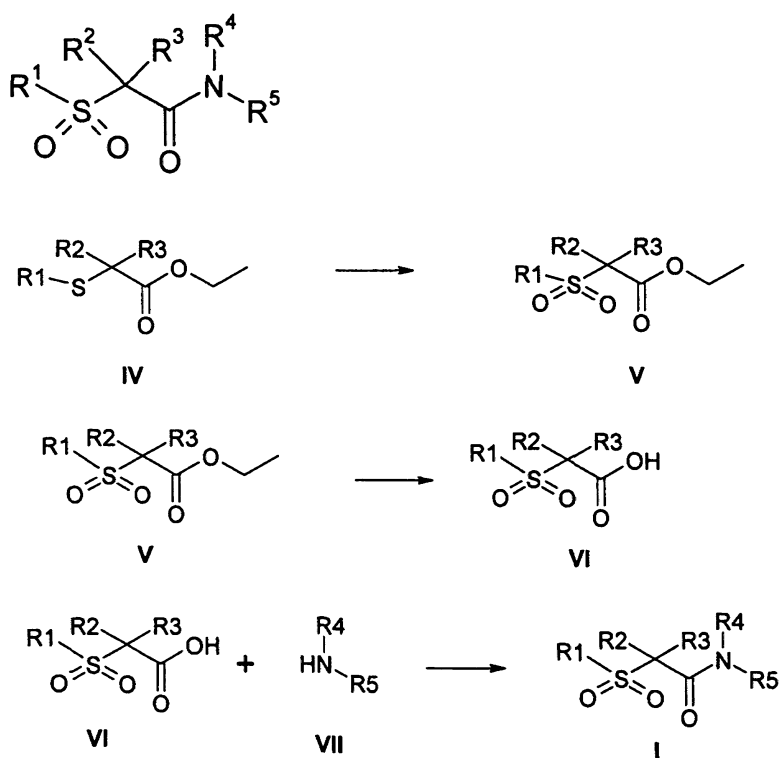
式I化合物可採用以下所述之一般合成方法來製備，該等合成方法亦構成本發明之部分。

一般合成方法

本發明亦提供製備式(I)化合物之方法。在所有方法中，除非另有說明，否則以下各式中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 將具有本文中以上所述之本發明式(I)中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 之含義。最佳反應條件及反應時間可視所用之特定反應

物而變化。除非另有說明，否則溶劑、溫度、壓力及其他反應條件可易於由一般熟習此項技術者選定。具體程序提供於合成實例部分中。通常，若需要，則反應進程可由薄層層析法(TLC)來監控，且中間物及產物可藉由矽膠層析法及/或重結晶法來純化。後續實例為說明性的，且正如熟習此項技術者所認知，對於個別化合物，在無不當實驗之情況下可視需要修改特定試劑或條件。以下方法中所用之起始物質及中間物可市購或易於由熟習此項技術者自市售物質製得。

式(I)化合物可藉由方法A中所說明之方法而合成。

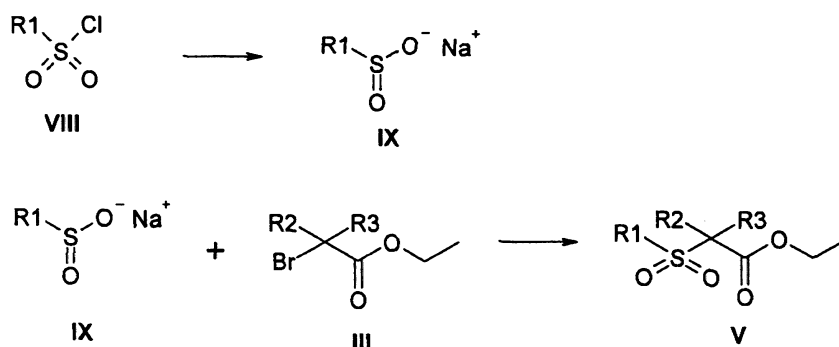


方法 A

如方法A中所說明，在適當鹼之存在下，使式II之硫醇與式III之溴乙酯在適當溶劑中反應，得到式IV之硫醚。使

式IV之硫醚與適當氧化劑反應，得到相應的式V之磺。在諸如氫氧化鋰之適當鹼存在下，在適當溶劑中使式V之磺之酯基水解，得到相應的式VI之酸。使式VI之酸與諸如亞磺醯氯或草醯氯之試劑反應，得到酸氯化物，接著使其在適當鹼之存在下、在適當溶劑中與式VII之胺反應，以得到式(I)化合物。或者，亦可在標準偶合條件下使式VI之酸與式VII之胺偶合，以得到式(I)化合物。該等合成中可利用此項技術中已知之標準肽偶合反應(參見例如 M. Bodanszky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag)。適當偶合條件之實例為：用 EDC、HOBT及鹼(諸如二異丙基乙基胺)處理羧酸於適當溶劑(諸如 DMF)中之溶液，繼而以所要胺處理。藉由此項技術中已知且說明於以下實例中之方法進一步改質式(I)之初始產物可用於製備本發明之其他化合物。

式(I)化合物亦可藉由方法B中所說明之方法而合成。

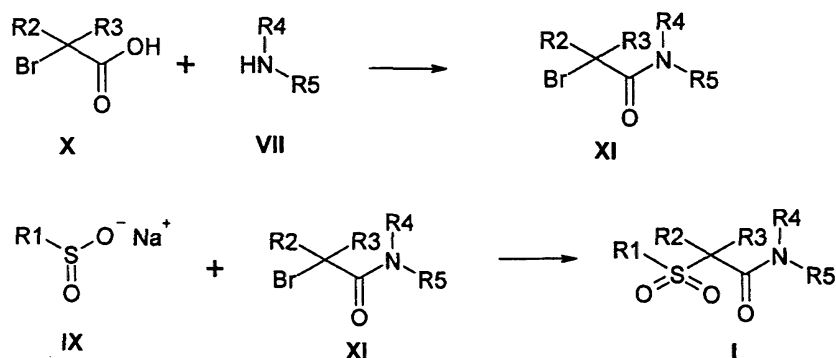


方法 B

如方法B中所示，採用文獻中報導之程序，使式VIII之磺醯氯轉化為相應的式IX之亞磺酸鈉鹽。使式IX之磺與式

III之溴乙酯在適當溶劑中反應，得到式V之磺。使式V之磺經受如方法A中所示之反應順序，以得到式(I)化合物。

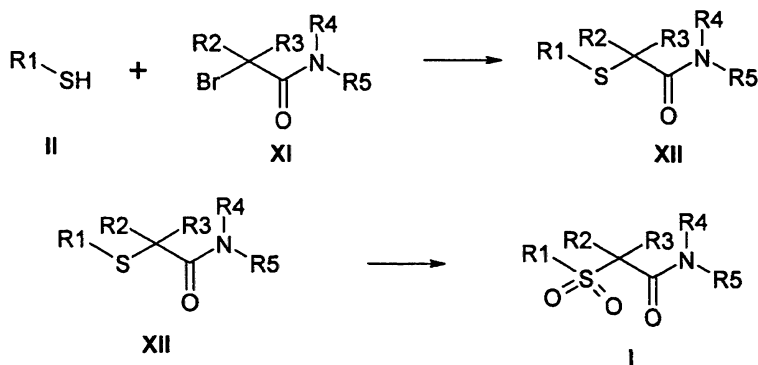
式(I)化合物可藉由方法C中所說明之方法而合成。



方法 C

如方法C中所說明，使式X之酸與諸如亞硫醯氯或草醯氯之試劑反應，得到酸氯化物，接著使其在適當鹼存在下、在適當溶劑中與式VII之胺反應，以得到式(XI)化合物。或者，亦可在標準偶合條件下使式X之酸與式VII之胺偶合，以得到式(XI)化合物。使式XI之醯胺與式IX之亞磺酸鈉鹽在適當鹼存在下、在適當溶劑中反應，得到式(I)化合物。

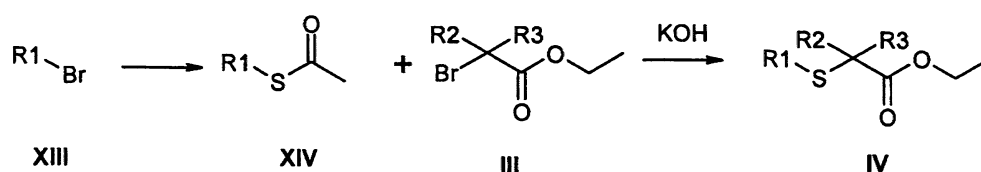
式(I)化合物可藉由方法D中所說明之方法而合成。



方法 D

如方法 A 中所說明，在適當鹼存在下，使式 II 之硫醇與式 XI 之溴醯胺在適當溶劑中反應，得到式 XII 之硫醚。使式 XII 之硫醚與適當氧化劑在適當溶劑中反應，得到式 (I) 化合物。

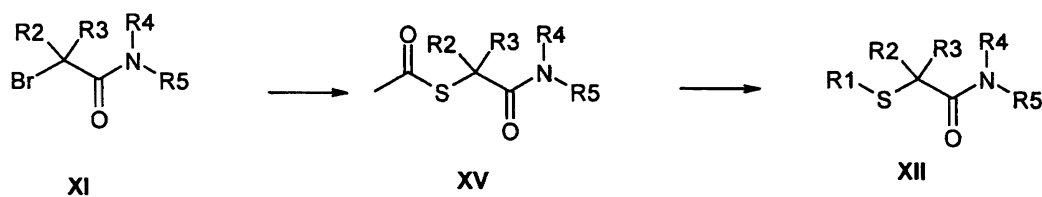
式 (I) 化合物可藉由方法 E 中所說明之方法而合成。



方法 E

使式 XIII 之起始溴化物與諸如硫代乙酸鉀之試劑在適當溶劑中反應，得到式 XIV 之硫代乙酸酯。使硫代乙酸酯 XIV 與式 III 之溴乙酯在適當鹼存在下、在適當溶劑中反應，得到相應的式 IV 之硫烷酸乙酯，藉由方法 A 中所示之步驟順序可將其轉化為式 (I) 化合物。

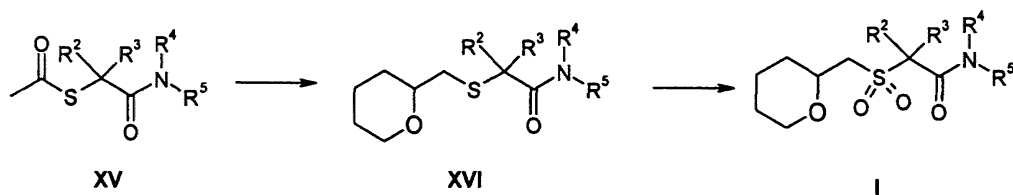
式 (I) 化合物可藉由方法 F 中所說明之方法而合成。



方法 F

使式 XI 之溴醯胺與諸如硫代乙酸鉀之試劑在適當溶劑中反應，得到式 XV 之硫代化合物。使式 XV 之硫代化合物與適當溴化合物在適當鹼存在下、在適當溶劑中反應，得到式 XII 之硫代醯胺，其可如方法 D 轉化為式 (I) 化合物。

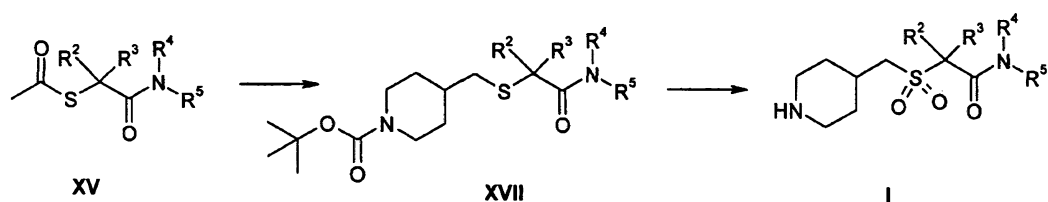
式(I)化合物可藉由方法G中概述之方法而合成。



方法G

使式XV之醯化硫代化合物與溴甲基四氫吡喃在諸如甲醇鈉之適當鹼存在下、在適當溶劑中反應，得到式XVI之中間物。使式XVI之中間物與諸如過氧化氫之適當氧化劑反應，得到式I化合物。

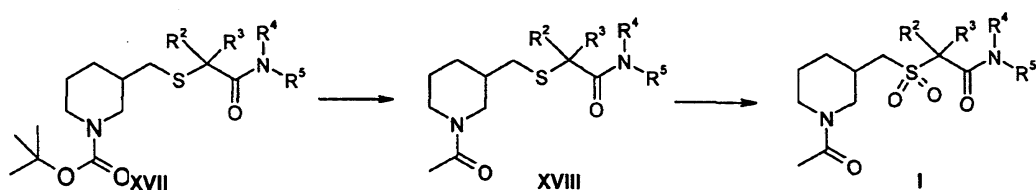
式(I)化合物可藉由方法H中所示之方法而合成。



方法H

如以上所說明，使式XV之醯化硫代化合物與N-Boc-溴甲基哌啶在諸如甲醇鈉之適當鹼存在下、在適當溶劑中反應，得到式XVII之中間物。在酸存在下移除保護基，且在標準反應條件下進行氧化，得到式I化合物。

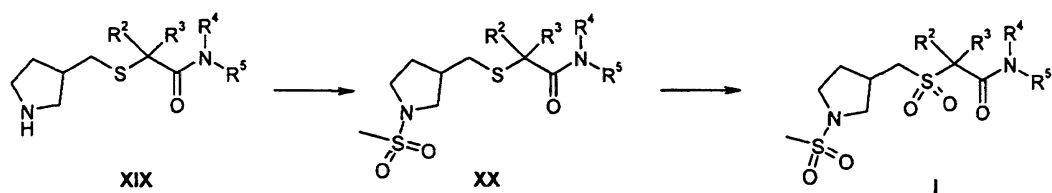
式(I)化合物可藉由方法I中所示之方法而合成。



方法I

如上所概述，用適當之酸使式XVII之經N-Boc保護之哌啶去保護，繼而在適當鹼存在下、用諸如乙酸酐之試劑醯化，得到式XVIII化合物。使式XVIII之中間物與諸如間氯過苯甲酸之適當氧化劑反應，得到式I化合物。

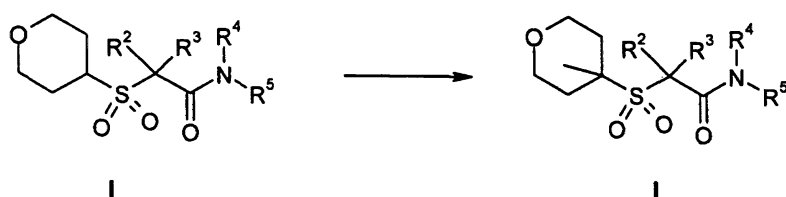
式(I)化合物可藉由方法J中所說明之方法而合成。



方法J

如以上方法J中所概述，使式XIX化合物與甲烷磺醯氯在適當鹼存在下、在適當溶劑中反應，得到式XX之中間物。使式XX之中間物與諸如間氯過苯甲酸之適當氧化劑反應，得到式I化合物。

式(I)化合物可藉由方法K中所說明之方法而合成。



方法K

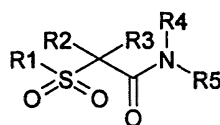
式I化合物可如方法K中所示轉化為式I之另一種化合物。在諸如二異丙基醯胺鋰之適當鹼存在下，用諸如碘甲烷之試劑將式I化合物烷基化，得到式I之甲基化化合物。

實例

藉助於以下實例進一步理解可製備本發明化合物之方

式。

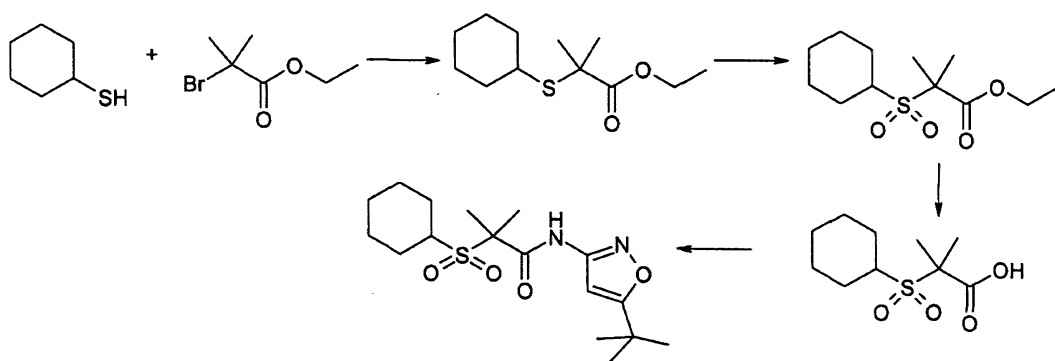
式I化合物之實驗程序



I

方法 A

合成 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺 (表 17 中之實例 1)



步驟 1：合成 2-環己基硫基-2-甲基-丙酸乙酯

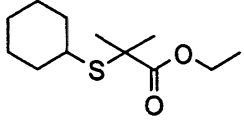
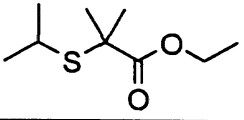
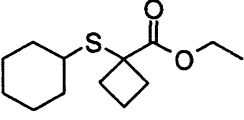
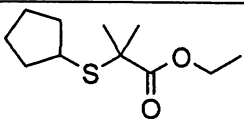
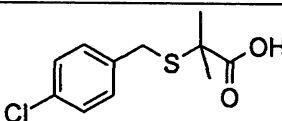
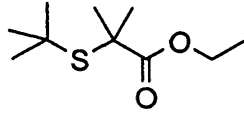
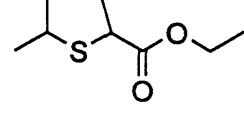
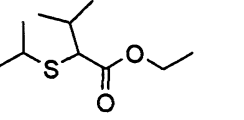
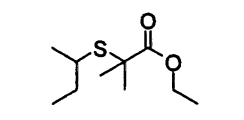
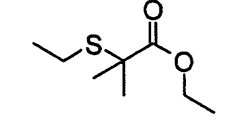
如順應以下參考文獻所述來製備：Brown 等人，*J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3785-3788。

將 1.2 g (21.5 mmol) KOH 顆粒添加至 2.5 g (21.5 mmol) 環己基硫醇於乙醇 (75 mL) 中之溶液中，繼而添加 4.2 g (21.5 mmol) α -溴異丁酸乙酯。將反應加熱至回流歷時 18 小時且接著冷卻至室溫。將固體 (KBr) 過濾分離且用乙醇 (20 mL) 沖洗。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物溶解於 DCM (50 mL) 中。將有機層用水 (2×20 mL) 洗滌。將水性洗液用 DCM (10 mL) 反萃取。將經合併之有機物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下過濾且濃縮，得到 4.15 g 之 2-環己

基 硫 基 -2- 甲 基 - 丙 酸 乙 酯。

根 據 此 程 序 合 成 以 下 硫 醚：

表 1

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	2-環己基硫基-2-甲基-丙酸乙酯	84	231
	2-異丙基硫基-2-甲基-丙酸乙酯	83	191
	1-環己基硫基-環丁烷甲酸乙酯	68	243
	2-環戊基硫基-2-甲基-丙酸乙酯	77	217
	2-(4-氯-苄基硫基)-2-甲基-丙酸	40*	245/247
	2-第三丁基硫基-2-甲基-丙酸乙酯	88	205
	2-異丙基硫基-丙酸乙酯	50	177
	2-異丙基硫基-3-甲基-丁酸乙酯	45	結構由 ¹ H NMR證實
	2-第二丁基硫基-2-甲基-丙酸乙酯	55	205
	2-乙基硫基-2-甲基-丙酸乙酯	44	177

*在反應條件期間發生乙酯之水解

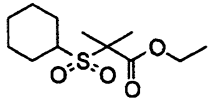
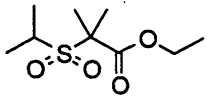
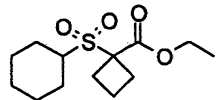
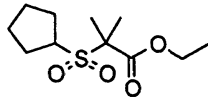
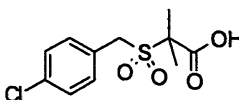
步驟2：合成2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙酸乙酯

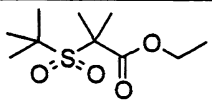
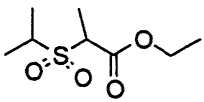
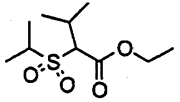
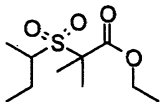
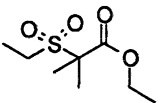
如順應以下參考文獻所述來製備：Aranapakam, V. 等人, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 6255-6269。

將 33.2 g (54 mmol) 單過硫酸氫鉀三聚鹽 (OXONE®) 一次性添加至 4.15 g (18 mmol) 2-環己基磺基-2-甲基-丙酸乙酯於二噁烷/水 (5/1, 40 mL) 中之溶液中。將白色懸浮液在室溫下攪拌 18 小時。將白色固體過濾分離且用二噁烷 (10 mL) 洗滌。將濾液在減壓下濃縮以移除有機溶劑。將所得水溶液用 DCM (3×40 mL) 萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。將濾液在減壓下濃縮以得到 3.47 g 之 2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙酸乙酯。

根據此程序合成以下磺類：

表 2

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙酸乙酯	50	263
	2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙酸乙酯	75	223
	1-環己烷磺醯基-環丁烷甲 酸乙酯	76	275
	2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙酸乙酯	78	249
	2-(4-氯苯基甲烷磺醯基)-2- 甲基-丙酸	81*	277/279, 294/296 [M+H ₂ O ⁺]

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺 基)-丙酸乙酯	86	237
	2-(丙烷-2-磺基)-丙酸乙 酯	99	209
	3-甲基-2-(丙烷-2-磺基)- 丁酸乙酯	100	237
	2-(丁烷-2-磺基)-2-甲基- 丙酸乙酯	77	237
	2-乙烷磺基-2-甲基-丙 酸乙酯	85	209

*2-(4-氯-苄基硫基)-2-甲基-丙酸用於氧化步驟

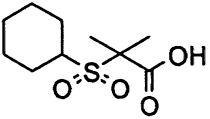
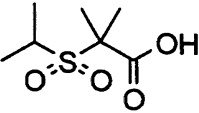
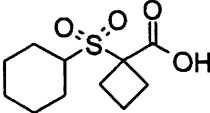
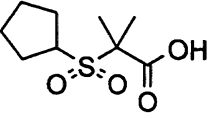
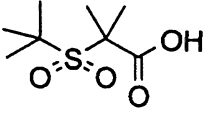
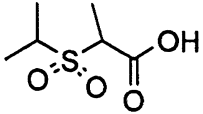
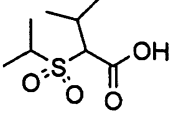
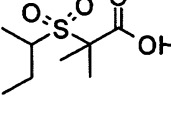
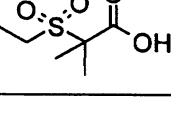
步驟3：合成2-環己烷磺基-2-甲基-丙酸

如順應以下參考文獻所述來製備：Troeger, Uhde., *J. Prakt. Chem.* **1899**, 59, 320-349。

將 1.11 g(26.4 mmol)氫氧化鋰單水合物添加至 3.47 g(13.2 mmol)之2-環己烷磺基-2-甲基-丙酸乙酯於THF/水(4/1, 50 mL)中之溶液中。將反應在室溫下攪拌18小時。將反應進一步用水(20 mL)稀釋且接著用DCM(2×15 mL)洗滌。將鹼性水層於冰浴中冷卻且接著用1 M HCl水溶液酸化至pH 2。將酸性水層用DCM(3×20 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到2.96 g之2-環己烷磺基-2-甲基-丙酸。

根據此程序合成以下酸：

表 3

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙酸	64	258 [M+Na ⁺ +H ⁺]
	2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙酸	92	195,212 [M+H ₂ O ⁺]
	1-環己烷磺醯基-環丁烷甲酸	89	247
	2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙酸	92	221
	2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙酸	69	209,226 [M+H ₂ O ⁺]
	2-(丙烷-2-磺醯基)-丙酸	29	181
	3-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丁酸	32	209
	2-(丁烷-2-磺醯基)-2-甲基-丙酸	78	209, 226 [M+H ₂ O ⁺]
	2-乙烷磺醯基-2-甲基-丙酸	89	198 [M+H ₂ O ⁺]

步驟 4：合成 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

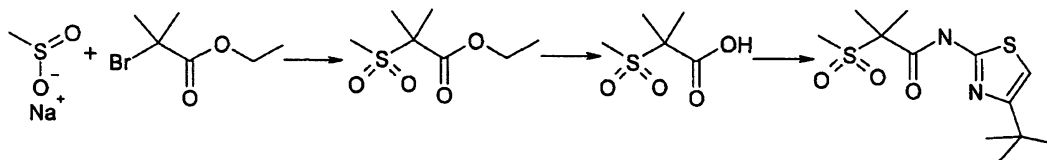
藉由在 80°C 下用亞硫醯氯 (1 mL) 處理 2 小時而達成將 100 mg (0.4 mmol) 2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙酸活化為相應酸氯化物。將反應冷卻至室溫且在減壓下移除過量之亞硫醯氯。

將粗酸氯化物溶解於 DCM(0.5 mL) 中且添加至 67 mg(0.48 mmol)3-胺基-5-第三丁基異噁唑與 N,N-二異丙基乙基胺(83 mL, 0.48 mmol)於 DCM(1 mL)中之溶液中。將反應在室溫下攪拌 18 小時，之後將其蒸乾。將反應混合物用 DCM(4 mL)稀釋且用飽和 NaHCO₃ 水溶液(3 mL)洗滌。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗產物藉由管柱層析(二氧化矽，溶離劑：DCM，0-5% 乙酸乙酯)純化，得到 14 mg 之 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺。

表 17、方法 A 中所列之實例係根據此程序而製備。

方法 B

合成 N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲磺醯基-2-甲基-丙醯胺(表 17 中之實例 51)



步驟 1：合成 2-甲磺醯基-2-甲基-丙酸乙酯

如順應以下參考文獻所述來製備：Faucher, A.-M. 等人, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 19-21；

Binsiti, C. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **2001**, 36, 809-828；

Field, L.；Clark, R.D. *Org. Synth.* **1958**, 38, 62-64；

Troeger；U., *J. Prakt. Chem.* **1899**, 59, 320-349。

將吡啶(6.3 mL)及 α-溴異丁酸乙酯(2.9 mL)添加至 5 g(49

mmol) 甲烷亞硫酸鈉於DMF(50 mL)中之懸浮液中。將反應在50℃下、在氮氣下攪拌18小時。將反應混合物用乙酸乙酯(250 mL)稀釋、用飽和NaHCO₃水溶液(2×100 mL)、2 M HCl水溶液(50 mL)、鹽水(1×50 mL)洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。過濾，在減壓下濃縮，得到3.04 g之2-甲烷磺醯基-2-甲基-丙酸乙酯。

此化合物在LCMS條件下不電離，因此此結構係由¹H-NMR光譜證實：¹H NMR (360 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.33 (3 H, t, *J*=7.1 Hz), 1.66 (6 H, s), 3.06 (3 H, s), 4.28 (2 H, q, *J*=7.1 Hz)。

步驟2：合成2-甲烷磺醯基-2-甲基-丙酸

2-甲烷磺醯基-2-甲基-丙酸一般係如方法A、步驟3中所述來製備：

將270 mg(6.6 mmol)氫氧化鋰單水合物添加至500 mg(2.6 mmol)之2-甲烷磺醯基-2-甲基-丙酸乙酯於THF/水(4/1, 5 mL)中之溶液中。將反應在室溫下攪拌18小時。將反應進一步用水(20 mL)稀釋且接著用DCM(2×15 mL)洗滌。將鹼性水層於冰浴中冷卻且接著用1 M HCl水溶液酸化至pH 2。用異丙醇/氯仿(1/1, 3×20 mL)萃取酸性水層。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到413 mg之2-甲烷磺醯基-2-甲基-丙酸。此化合物在LCMS條件下不電離，因此此結構係由¹H-NMR光譜證實：

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.49 (6 H, s), 3.08 (3

$$H, s) \circ$$

步驟3：合成N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲磺醯基-2-甲
基-丙 醯胺

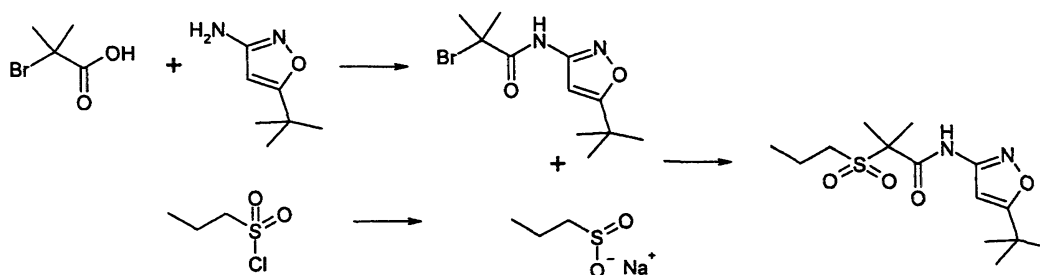
藉由在 80°C 下用亞硫醯氯 (2 mL) 處理 2 小時達成將 97 mg (0.6 mmol) 2-甲硫醯基-2-甲基-丙酸活化為相應酸氯化物。將反應冷卻至室溫且在減壓下移除過量之亞硫醯氯。

將粗酸氯化物溶解於DCM(2 mL)中且添加至91 mg(0.6 mmol)2-胺基-4-第三丁基噻唑與N,N-二異丙基乙基胺(0.13 mL)於DCM(1 mL)中之溶液中。將反應在室溫下攪拌18小時。將反應混合物用DCM稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液(2 mL)、鹽水(2 mL)洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。將濾液過濾且濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(二氧化矽，溶離劑：庚烷，0-20%乙酸乙酯)進一步純化，得到116 mg之N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺。

表 17、方法 B 中所列之實例係根據此程序而製備。

方法 C

合成 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺基)-丙基胺(表 17 中之實例 10)



步驟1：合成1-丙烷亞磺酸鈉鹽

如順應以下參考文獻所述來製備：

Faucher, A.-M.等人，*J. Med. Chem.* **2004**, 47, 19-21。

Binsiti, C. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **2001**, 36, 809-828。

Field, L.; Clark, R.D. *Org. Synth.* **1958**, 38, 62-64。

將 0.23 g(1.6 mmol)1-丙烷磺醯氯添加至 0.26 g(3.2 mmol)NaHCO₃與 0.4 g(3.2 mmol)Na₂SO₃於水(1.5 mL)中之溶液中。將反應在 80℃下加熱3小時。在減壓下移除溶劑。將粗物質懸浮於沸騰乙醇(20 mL)中且過濾移除無機固體。將濾液在減壓下濃縮以得到 0.18 g之1-丙烷亞磺酸鈉鹽。

步驟2：合成2-溴-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺

如順應以下參考文獻所述來製備：Kato A.等人，*Heterocycles* **1999**, 50, 299-308。

藉由在 60℃下用亞硫醯氯(10 mL)處理2小時達成將 5 g(30 mmol)2-溴-2-甲基丙酸活化為相應酸氯化物。將反應冷卻且在減壓下移除過量之亞硫醯氯，以得到相應之酸氯化物。

將此酸氯化物以於DCM(15 mL)中之溶液形式逐滴添加至 4.2 g(30 mmol)3-胺基-5-第三丁基異噁唑與 5.2 mL(30 mmol)N,N-二異丙基乙基胺於DCM(20 mL)中之溶液中。將反應在室溫下攪拌18小時。將反應混合物用飽和NaHCO₃

水溶液 (2×15 mL) 洗滌且將各層分離。將有機層進一步用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗物質藉由乾燥急驟管柱層析 (二氧化矽，溶離劑 DCM，0-20% 乙酸乙酯) 純化，以得到 8.5 g 之 2-溴-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺。

根據此程序合成以下醯胺：

表 4

分子結構	名稱	產率[%]	m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$
	2-溴-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺	97	289/291
	2-溴-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	55	311/313
	2-溴-N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺	51	302/304
	2-溴-2-甲基-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	72	311/313
	2-溴-N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺	68	289/291

步驟 3：合成 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

如順應以下參考文獻所述來製備：

Faucher, A.-M. 等人，*J. Med. Chem.* **2004**, 47, 19-21。

Troeger；Uhde；*J. Prakt. Chem.* **1899**, 59, 320-349。

Binsiti, C. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **2001**, 36, 809-

828。

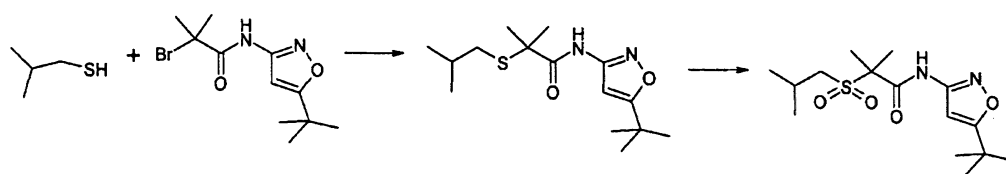
Field, L.; Clark, R.D. *Org. Synth.* **1958**, 38, 62-64。

將 87 mg(0.71 mmol)1-丙烷亞磺酸鈉鹽一次性添加至 160 mg(0.55 mmol)2-溴-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺於 DMF(3 mL)中之溶液中。添加吡啶(48 μ L)且將反應在 50 $^{\circ}$ C 下攪拌 18 小時。將混合物用 1 M HCl 水溶液(1 mL)酸化且用乙醚(3 $\times$ 3 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。將濾液在減壓下濃縮。將粗物質藉由管柱層析(二氧化矽, 溶離劑: 庚烷, 0-20% 乙酸乙酯)純化, 以得到 86 mg 之 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺基)-丙醯胺。

表 17、方法 C 中所列之實例係根據此程序而製備。

方法 D

合成 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺基)-丙醯胺(表 17 中之實例 52)



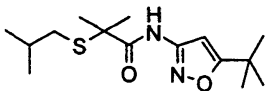
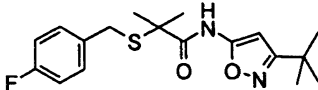
步驟 1: 合成 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-異丁基硫基-2-甲基-丙醯胺

將 37 mg(0.65 mmol)KOH 顆粒添加至 82 μ L(1.31 mmol)2-甲基-1-丙硫醇於乙醇(2 mL)中之經攪拌溶液中, 繼而添加 190 mg(0.65 mmol)2-溴-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺(如方法 B、步驟 2 中所述製備)。將反應混合物加

熱至回流溫度歷時18小時。將反應冷卻至室溫。將固體(KBr)過濾分離且用乙醇(15 mL)沖洗。將濾液在減壓下濃縮以得到160 mg之N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-異丁基硫基-2-甲基-丙醯胺。

根據此程序合成以下醯胺：

表 5

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-異丁基硫基-2-甲基-丙醯胺	83	299
	N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-(4-氟-苄基硫基)-2-甲基-丙醯胺	63	351

步驟 2：合成 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-異丁基硫基-2-甲基-丙醯胺

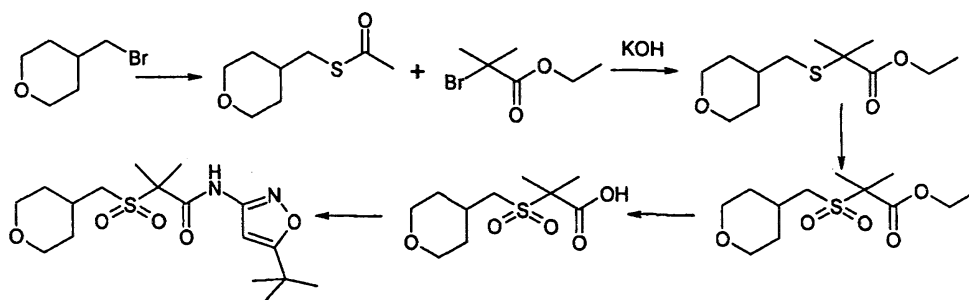
將 0.99 g(1.61 mmol)單過硫酸氫鉀三聚鹽(OXONE®)一次性添加至 160 mg(0.54 mmol)N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-異丁基硫基-2-甲基-丙醯胺於二噁烷/水(5/1, 2.5 mL)中之溶液中。將白色懸浮液在室溫下攪拌18小時。將白色固體過濾分離且用二噁烷(5 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以移除有機溶劑。用 DCM(2×5 mL)萃取所得水溶液。將經合併之有機萃取物用飽和 NaHCO₃ 水溶液(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。將濾液在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由管柱層析(二氧化矽，溶離劑：DCM, 0-10% 乙酸乙酯)純化，以得到 98 mg 之 N-(5-第

三丁基-異噁唑-3-基)-2-異丁基磺醯基-2-甲基-丙醯胺。

表 17、方法 D 中所列之實例係根據此程序而製備。

方法 E

合成 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺(表 17，實例 56)



步驟 1：合成硫代乙酸 S-(四氫-哌喃-4-基甲基)酯

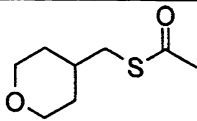
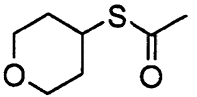
如順應以下參考文獻所述來製備：

Watson, R.J. 等人，*Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 683-685。

將 1.27 g(11.2 mmol) 硫代乙酸鉀添加至 0.97 g(5.4 mmol) 4-溴甲基四氫哌喃於 DMF(9.7 mL) 中之溶液中。將反應在室溫下攪拌 3 小時。添加乙醚(100 mL)且將反應混合物用飽和 NaHCO_3 水溶液(2×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析(二氧化矽，溶離劑：庚烷，10%乙酸乙酯)純化，以得到 0.81 g 硫代乙酸 S-(四氫-哌喃-4-基甲基)酯。

根據此程序合成以下硫代乙酸酯：

表 6

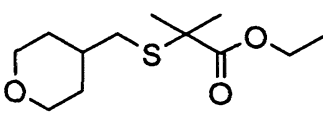
分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	硫代乙酸S-(四氫-哌喃-4-基甲基)酯	86	175
	硫代乙酸S-(四氫-哌喃-4-基)酯	68	161

步驟 2：合成 2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲基硫基)-丙酸乙酯

將 0.86 g (15.2 mmol) 氫氧化鉀於乙醇 (78 mL，脫氣且在氮氣下) 中之溶液添加至 0.81 g (4.66 mmol) 硫代乙酸 S-(四氫-哌喃-4-基甲基) 酯中。將反應在室溫下、在氮氣下攪拌 0.5 小時。接著添加 2.1 mL (14.1 mmol) α -溴異丁酸乙酯，且將反應攪拌 4 小時。過濾移除所得沈澱且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (100 mL) 中且用飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL)、鹽水 (50 mL) 洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。過濾且在減壓下濃縮濾液，繼而對殘餘物進行管柱層析 (二氧化矽，溶離劑：庚烷，0-20% 乙酸乙酯)，得到 0.76 g 之 2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲基硫基)-丙酸乙酯。

根據此程序合成以下乙酯：

表 7

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲基硫基)-丙酸乙酯	66	247

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基硫基)-丙酸乙酯	75	233
	1-(四氫-吡喃-4-基甲基硫基)-環丁烷甲酸乙酯	77	259

步驟3：合成2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺基)-丙酸乙酯

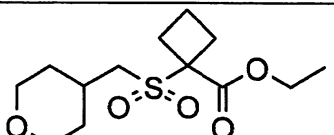
如順應方法A、步驟2所述來製備。

將4.1 g(6.6 mmol)單過硫酸氫鉀三聚鹽(OXONE®)一次性添加至0.76 g(3.1 mmol)2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲基硫基)-丙酸乙酯於二噁烷/水(1/1, 10 mL)中之溶液中。將白色懸浮液在室溫下攪拌1小時。將白色固體過濾分離且用二噁烷(5 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以移除有機溶劑。將所得混合物用DCM(50 mL)及水(5 mL)稀釋。將有機層分離且用飽和NaHCO₃水溶液/鹽水(1/1)混合物(20 mL)洗滌且經Na₂SO₄乾燥。過濾且在減壓下濃縮，得到0.77 g之2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺基)-丙酸乙酯。

根據此程序合成以下磺類：

表 8

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺基)-丙酸乙酯	90	279
	2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-磺基)-丙酸乙酯	84	265

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	1-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-環丁烷甲酸乙酯	60	291

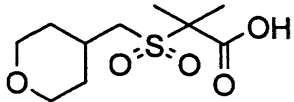
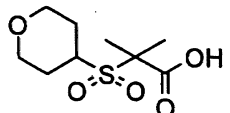
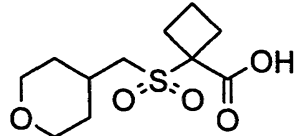
步驟4：合成2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-丙酸

如順應方法A、步驟3所述來製備。

將 228 mg (5.43 mmol) 氫氧化鋰單水合物添加至 769 mg (2.77 mmol) 2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-丙酸乙酯於 THF/水 (1/1, 10 mL) 中之溶液中。將反應在室溫下攪拌 18 小時。將反應在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於水 (10 mL) 中且用乙醚 (2×25 mL) 洗滌。將水層於冰浴中冷卻且接著用 1 M HCl 水溶液酸化至 pH 2。將酸性水層用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取且用異丙醇/氯仿 (3×50 mL) 萃取。將經合併之有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。在減壓下將濾液濃縮，得到 734 mg 之 2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-丙酸。

根據此程序合成以下酸：

表 9

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-丙酸	100	251
	2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-磺醯基)-丙酸	93	237
	1-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-環丁烷甲酸	80	263

步驟5：合成N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

如順應方法A、步驟4所述來製備。

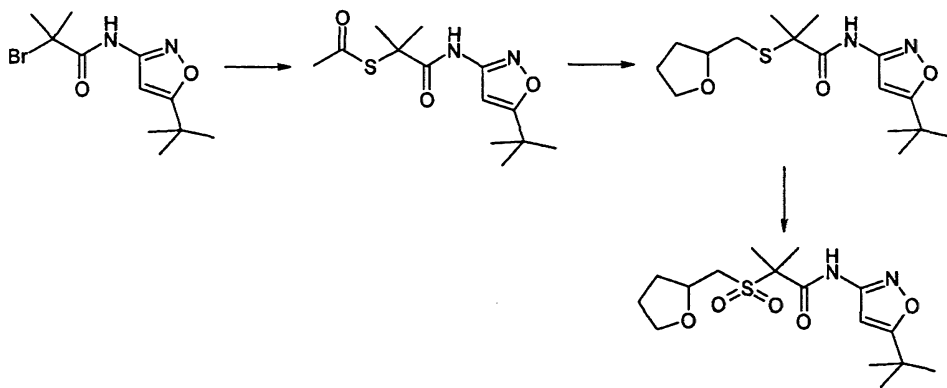
藉由在50°C下用亞硫醯氯(0.4 mL)處理1小時達成將122 mg(0.49 mmol)2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙酸活化為相應之酸氯化物。將反應冷卻至室溫且在減壓下移除過量之亞硫醯氯。

將粗酸氯化物溶解於DCM(2 mL)中且添加至63 mg(0.49 mmol)3-胺基-5-第三丁基異噁唑與N,N-二異丙基乙基胺(145 mL, 0.88 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中。將反應在室溫下攪拌18小時。將反應混合物用DCM(2 mL)稀釋且用飽和NaHCO₃水溶液/鹽水混合物(1/1, 2 mL)洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗產物藉由管柱層析(二氧化矽，溶離劑：庚烷，0-20%乙酸乙酯，接著DCM，0-20%乙酸乙酯)純化，以得到41 mg之N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺。

表17、方法E中所列之實例係根據此程序而製備。

方法F

合成N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺(表17，實例74)



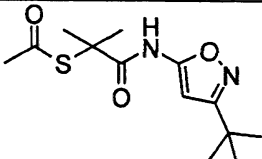
步驟 1：合成硫代乙酸 S-[1-(5-第三丁基-異噁唑-3-基胺甲醯基)-1-甲基-乙基]酯

將 157 mg (1.4 mmol) 硫代乙酸鉀添加至 200 mg (0.69 mmol) 2-溴-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺(如方法 B、步驟 2 中所述製備)於 DMF (3 mL) 中之溶液中。將反應在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物用乙醚 (5 mL) 稀釋且用 2 M HCl 水溶液 (5 mL) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥。過濾且在減壓下濃縮，得到 151 mg 之硫代乙酸 S-[1-(5-第三丁基-異噁唑-3-基胺甲醯基)-1-甲基-乙基]酯。

根據此程序合成以下硫代乙酸酯：

表 10

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	硫代乙酸 S-[1-(5-第三丁基-異噁唑-3-基胺甲醯基)-1-甲基-乙基]酯	76	285
	硫代乙酸 S-[1-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺甲醯基)-1-甲基-乙基]酯	73	298
	硫代乙酸 S-[1-甲基-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺甲醯基)-乙基]酯	62	307

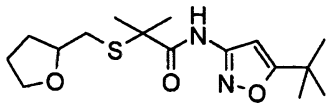
分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	硫代乙酸S-[1-(3-第三丁基-異噁唑-5-基胺甲酰基)-1-甲基-乙基]酯	62	285

步驟2：合成N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲基硫基)-丙醯胺

在室溫下將70 mg(0.42 mmol)2-(溴甲基)四氫呋喃及340 μ L(1.05 mmol)乙醇鈉溶液(21%於乙醇中)添加至100 mg(0.35 mmol)硫代乙酸S-[1-(5-第三丁基-異噁唑-3-基胺甲酰基)-1-甲基-乙基]酯於乙醇(2 mL)中之溶液中。將反應加熱至50°C歷時18小時。將反應混合物在減壓下濃縮且將粗物質藉由管柱層析(二氧化矽，溶離劑：庚烷，0-20%乙酸乙酯)純化，以得到82 mg之N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲基硫基)-丙醯胺。

根據此程序合成以下硫醚：

表 11

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲基硫基)-丙醯胺	71	327

步驟3：合成N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-4-基甲烷磺酰基)-丙醯胺

如順應方法D、步驟2所述來製備。

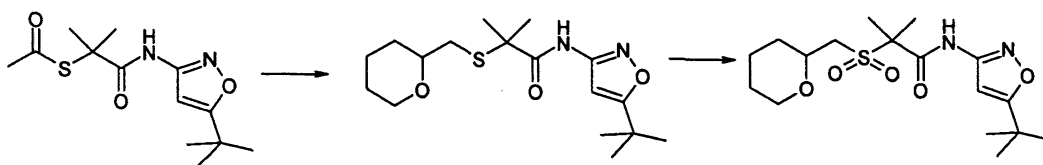
將460 mg(0.75 mmol)單過硫酸氫鉀三聚鹽(OXONE®)一次性添加至82 mg(0.25 mmol)N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-

2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲基硫基)-丙醯胺於二噁烷/水(5/1, 4 mL)中之溶液中。將白色懸浮液在室溫下攪拌3小時。將白色固體過濾分離且用二噁烷(5 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以移除有機溶劑。用DCM(2×5 mL)萃取所得水溶液。將經合併之有機萃取物用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且過濾。將濾液在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由管柱層析(二氧化矽，溶離劑：DCM，0-10%乙酸乙酯)純化，以得到5 mg之N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-4-基甲烷磺基)-丙醯胺。

表17、方法F中所列之實例係根據此程序而製備。

方法G

合成N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺基)-丙醯胺(表17，實例82)



步驟1：合成N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲基硫基)-丙醯胺

在室溫下將126 mg(0.704 mmol)2-(溴甲基)四氫呋喃及76 mg(1.41 mmol)甲醇鈉添加至100 mg(0.352 mmol)硫代乙酸S-[1-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)胺甲醯基]-1-甲基-乙基]酯(根據方法F、步驟1合成)於乙醇(2 mL)中之溶液中。將反應在微波(CEM Discover)內加熱至130℃歷時0.5小時。將

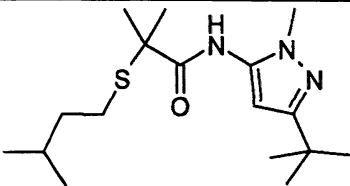
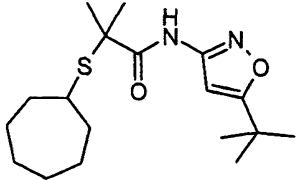
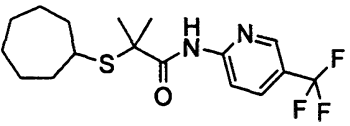
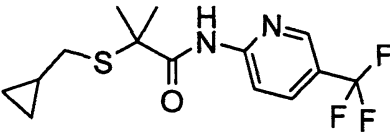
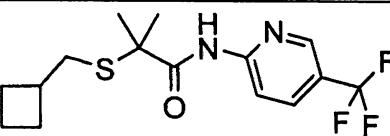
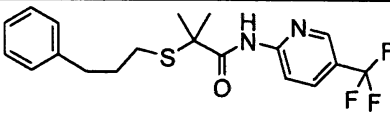
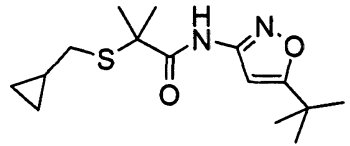
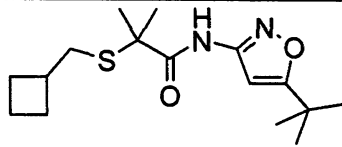
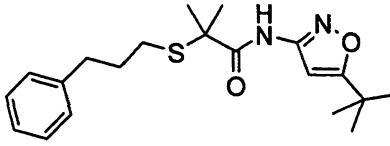
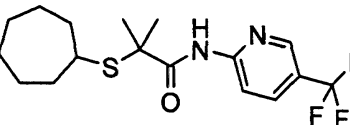
反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DCM(5 ml)中且用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 ml) 洗滌。將有機相乾燥 (Na_2SO_4)，過濾且在減壓下濃縮以得到 119 mg 之 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲基硫基)-丙醯胺。

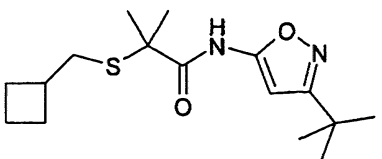
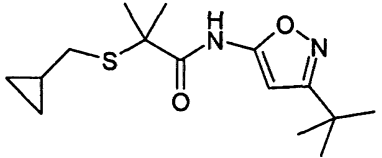
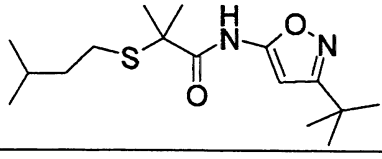
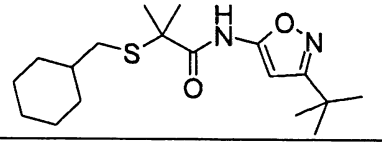
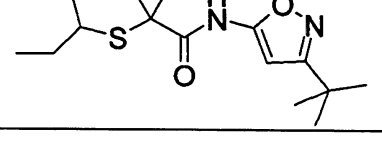
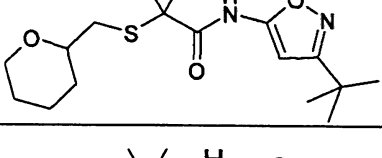
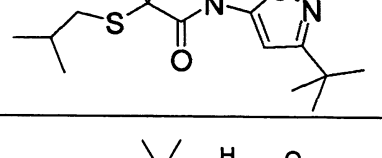
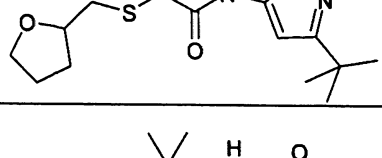
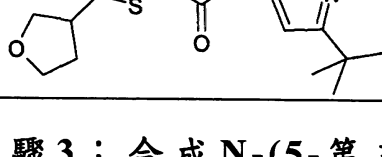
根據此程序合成以下硫醚：

表 12

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲基硫基)-丙醯胺	100	354
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己基甲基硫基-2-甲基-丙醯胺	100	339
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-乙基硫基-2-甲基-丙醯胺	90	271
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-氰基甲基硫基-2-甲基-丙醯胺	96	282
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲基硫基)-丙醯胺	100	341
	N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-(2,2-二甲基-丙基硫基)-2-甲基-丙醯胺	63	326

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環庚基 硫基-2-甲基-丙醯胺	68	352
	N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環己基 甲基硫基-2-甲基-丙醯胺	95	352
	2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基 甲基硫基)-N-(5-三氟甲 基-吡啶-2-基)-丙醯胺	53	349
	2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基 甲基硫基)-N-(5-三氟甲 基-吡啶-2-基)-丙醯胺	54	363
	2-(3,3-二甲基-2-側氧基- 丁基硫基)-2-甲基-N-(5-三 氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯 胺	45	363
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3- 基)-2-(3,3-二甲基-2-側氧 基-丁基硫基)-2-甲基-丙 醯胺	75	341
	N-(5-第三丁基-2-甲基- 2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2- ((S)-5-側氧基-吡咯啶-2- 基甲基硫基)-丙醯胺	85	353
	N-(5-第三丁基-2-甲基- 2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2- ((R)-5-側氧基-吡咯啶-2- 基甲基硫基)-丙醯胺	97	353
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3- 基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁 基硫基)-丙醯胺	70	313

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁基硫基)-丙醯胺	90	326
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環庚基硫基-2-甲基-丙醯胺	89	339
	2-環庚基硫基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	83	361
	2-環丙基甲基硫基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	100	319
	2-環丁基甲基硫基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	97	333
	2-甲基-2-(3-苯基-丙基硫基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	82	383
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙基甲基硫基-2-甲基-丙醯胺	74	297
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丁基甲基硫基-2-甲基-丙醯胺	77	311
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(3-苯基-丙基硫基)-丙醯胺	86	361
	2-環庚基硫基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	83	361

分子結構	名稱	產率[%]	m/z [M+H ⁺]
	N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丁基甲基硫基-2-甲基-丙醯胺	55	311
	N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丙基甲基硫基-2-甲基-丙醯胺	70	297
	N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁基硫基)-丙醯胺	50	313
	N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己基甲基硫基-2-甲基-丙醯胺	50	339
	N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-第二丁基硫基-2-甲基-丙醯胺	73	299
	N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲基硫基)-丙醯胺	75	341
	N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-異丁基硫基-2-甲基-丙醯胺	73	299
	N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲基硫基)-丙醯胺	100	327
	N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-3-基甲基硫基)-丙醯胺	100	327

步驟3：合成N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

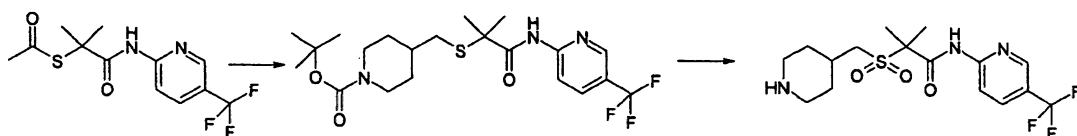
將103 μ L(1.83 mmol)過氧化氫(50%溶液，穩定於水中)

添加至 119 mg (0.365 mmol) N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲基磺基)-丙醯胺於乙酸 (1 mL) 中之溶液中且加熱至 80°C 歷時 50 分鐘。將無色溶液用乙醇 (2 mL) 中止且在減壓下濃縮。將粗物質藉由質譜引發之製備性 LCMS 純化，且將殘餘 TFA 經由 Ambersep 900-OH 樹脂之小柱塞過濾移除，以得到 27 mg 之 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺基)-丙醯胺。

表 17、方法 G 中所列之實例係根據此程序而製備。

方法 H

合成 2-甲基-2-(哌啶-4-基甲烷磺基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺 (表 17，實例 98)



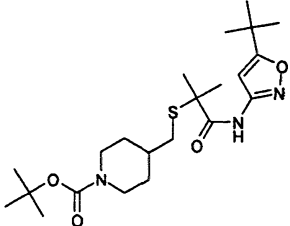
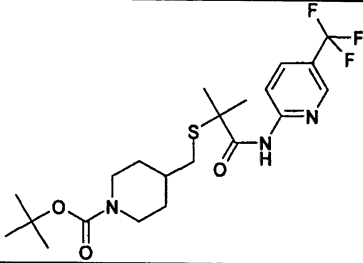
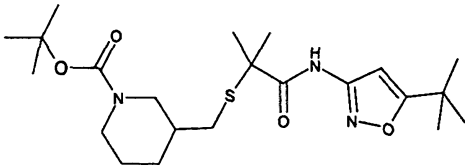
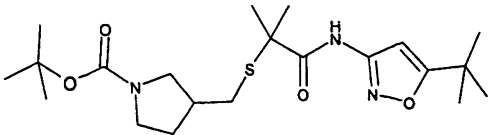
步驟 1：合成 4-[1-甲基-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺甲磺基)-乙基磺基甲基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯

在室溫下將 363 mg (1.31 mmol) 4-溴甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯及 141 mg (2.61 mmol) 甲醇鈉添加至 200 mg (0.654 mmol) 硫代乙酸 S-[1-甲基-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺甲磺基)-乙基]酯 (根據方法 F、步驟 1 合成) 於乙醇 (2 mL) 中之溶液中。將反應在微波 (CEM Discover) 內加熱至 130°C 歷時 0.5 小時。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (4 mL) 中且用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 洗滌。將有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮以得到 375

mg之4-[1-甲基-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺甲鹽基)-乙基硫基甲基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

根據此程序合成以下硫醚：

表 13

分子結構	名稱	產率 [%]	m/z [M+H ⁺]
	4-[1-(5-第三丁基-異噁唑-3-基胺甲鹽基)-1-甲基-乙基硫基甲基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯	89	462 [M+Na ⁺], 340 [M+H ⁺ -C ₅ H ₈ O ₂]
	4-[1-甲基-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺甲鹽基)-乙基硫基甲基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯	100	462 [M+H ⁺], 485 [M+Na ⁺]
	3-[1-(5-第三丁基-異噁唑-3-基胺甲鹽基)-1-甲基-乙基硫基甲基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯	88	462 [M+Na ⁺], 340 [M+H ⁺ -C ₅ H ₈ O ₂]
	3-[1-(5-第三丁基-異噁唑-3-基胺甲鹽基)-1-甲基-乙基硫基甲基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯	30	426 [M+H ⁺], 448 [M+Na ⁺], 326 [M+H ⁺ -C ₅ H ₈ O ₂]

步驟2：合成2-甲基-2-(哌啶-4-基甲烷磺鹽基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

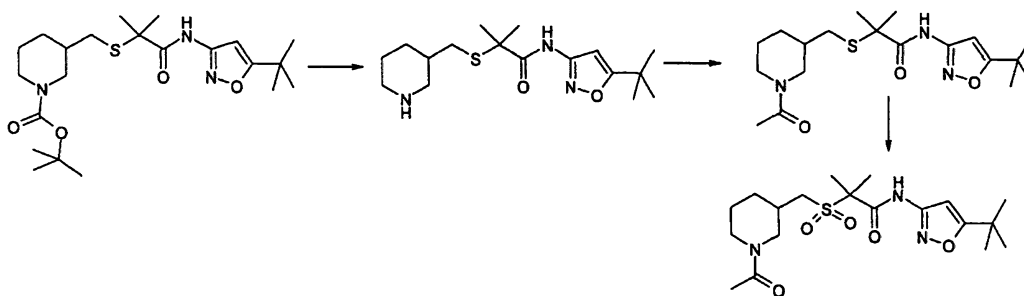
將241 μL(4.26 mmol)過氧化氫(50%溶液，穩定於水中)添加至375 mg(0.81 mmol)4-[1-甲基-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺甲鹽基)-乙基硫基甲基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯於乙酸(1 ml)中之溶液中且加熱至80℃歷時50分鐘。將無色溶液用乙醇(2 mL)中止且在減壓下濃縮。將粗物質用10%

TFA於DCM(5 mL)中之溶液處理16小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物藉由質譜引發之製備性LC純化且將殘餘TFA經由Ambersep 900-OH樹脂之小柱塞過濾移除，以得到24.8 mg之2-甲基-2-(哌啶-4-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺。

表17、方法H中所列之實例係根據此程序而製備。

方法I

合成2-(1-乙醯基-哌啶-3-基甲烷磺醯基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺(實例39，表17)

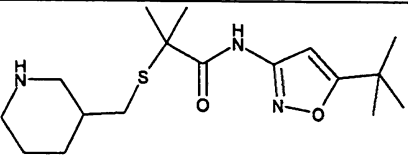
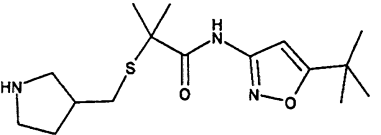


步驟1：合成N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(哌啶-3-基甲基硫基)-丙醯胺

將1.1 mL HCl(於二噁烷中之2 M溶液)添加至288 mg(0.65 mmol)3-[1-(5-第三丁基-異噁唑-3-基胺甲醯基)-1-甲基-乙基硫基甲基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯(根據方法H、步驟1合成)於DCM(5 mL)中之溶液中。將反應在室溫下攪拌16小時。將混合物用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)稀釋，將有機層分離且經Na₂SO₄乾燥。過濾且在減壓下濃縮濾液，得到175 mg之N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(哌啶-3-基甲基硫基)-丙醯胺。

根據此程序合成以下硫醚：

表 14

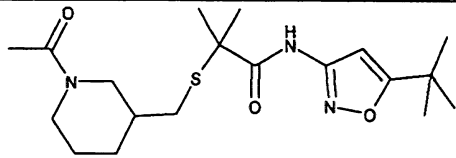
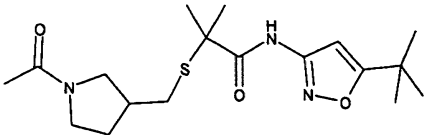
分子結構	名稱	產率 [%]	m/z [M+H ⁺]
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(哌啶-3-基甲基硫基)-丙醯胺	79	340
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(吡咯啉-3-基甲基硫基)-丙醯胺	89	326

● 步驟 2：合成 2-(1-乙醯基-哌啶-3-基甲基硫基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺

將 175 mg(0.52 mmol)N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(哌啶-3-基甲基硫基)-丙醯胺於 0.18 mL(1.04 mmol)N,N-二異丙基乙基胺及乙酸酐(1.5 mL)中之溶液在微波(CEM discover)內加熱至 100℃ 歷時 0.5 小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於 DCM(5 mL)中且用飽和 NaHCO₃ 水溶液(5 mL)洗滌。將有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾
● 且在減壓下濃縮濾液，以得到 183 mg 之 2-(1-乙醯基-哌啶-3-基甲基硫基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

根據此方法合成以下醯胺：

表 15

分子結構	名稱	產率 [%]	m/z [M+H ⁺]
	2-(1-乙硫基-哌啶-3-基甲基硫基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺	92	382
	2-(1-乙硫基-吡咯啶-3-基甲基硫基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺	80	368

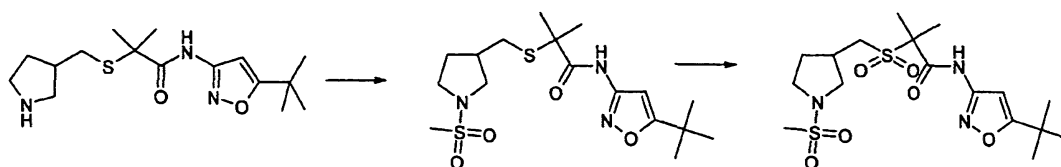
步驟3：合成2-(1-乙硫基-哌啶-3-基甲烷磺基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺

將 123 mg(0.72 mmol) 間氯過氧苯甲酸添加至 183 mg(0.48 mmol)2-(1-乙硫基-哌啶-3-基甲基硫基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺於 DCM(5 mL)中之溶液中。將反應在室溫下攪拌直至反應完成。接著將 774 mg(2.4 mmol)胺基亞甲基聚苯乙烯添加至反應中且將混合物震盪 18 小時。將樹脂過濾分離且用 DCM 沖洗。將濾液在減壓下濃縮且藉由質譜引發之製備性 LCMS(在中性 pH 值下)純化，以得到 34 mg 之 2-(1-乙硫基-哌啶-3-基甲烷磺基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺。

表 17、方法 I 中所列之實例係根據此程序而製備。

方法 J

合成 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺基-吡咯啶-3-基)丙醯胺(表 17，實例 127)



步驟 1：合成 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-基甲基硫基)-2-甲基-丙醯胺

將 0.16 mL (2.11 mmol) 甲烷磺醯氯添加至 172 mg (0.52 mmol) N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(吡咯啉-3-基甲基硫基)-丙醯胺 (根據方法 I、步驟 1 製備) 及 0.18 mL (1.04 mmol) N,N-二異丙基乙基胺於 THF 中之溶液中。將反應在微波內加熱至 90°C 歷時 0.5 小時。將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (5 mL) 中且用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 洗滌。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，以得到 168 mg 之 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-基甲基硫基)-2-甲基-丙醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

根據此方法合成以下磺醯胺：

表 16

分子結構	名稱	產率 [%]	m/z [M+H ⁺]
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡啶-3-基甲基硫基)-2-甲基-丙醯胺	73	418
	N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-基甲基硫基)-2-甲基-丙醯胺	78	404

步驟 2：合成 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯

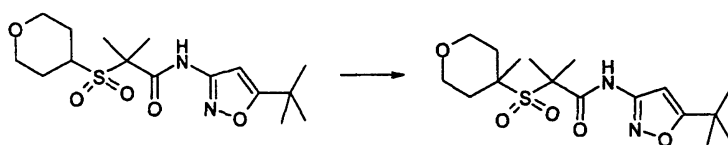
基-吡咯啉-3-基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

將 107 mg(0.63 mmol) 間氯過氧苯甲酸添加至 168 mg(0.41 mmol)N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-基甲基硫基)-2-甲基-丙醯胺於 DCM(5 mL)中之溶液中。將反應在室溫下攪拌直至反應完成。接著將 672 mg(2.08 mmol)胺基亞甲基聚苯乙烯添加至反應中且將混合物震盪 18 小時。將樹脂過濾分離且用 DCM 沖洗。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由質譜引發之製備性 LCMS(在中性 pH 值下)純化，以得到 37 mg 之 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺。

表 17、方法 J 中所列之實例係根據此程序而製備。

方法 K

合成 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(4-甲基-四氫-吡喃-4-磺醯基)-丙醯胺(表 17，實例 100)

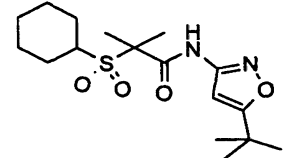
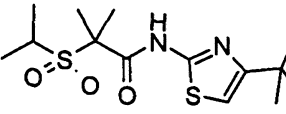
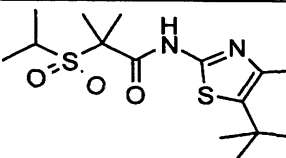
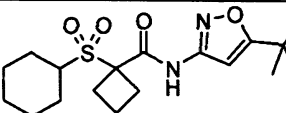
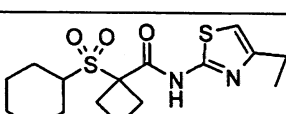
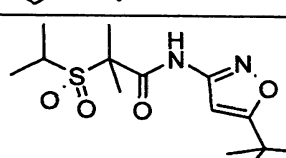
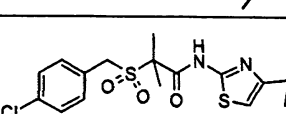


在 -78°C 下、在氮氣氛下將 0.8 mL(1.4 mmol)二異丙基醯胺鋰(於 THF/庚烷/乙苯中之 1.8 M 溶液)添加至 202 mg(0.56 mmol)N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-磺醯基)-丙醯胺(根據方法 E 製備)於無水 THF(10 mL)中之溶液中，且將反應在 -78°C 下攪拌 0.5 小時。接著一次性添加 0.1 mL(1.6 mmol)碘甲烷，且在 -78°C 下再持續攪拌 0.5 小

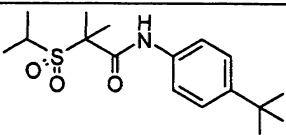
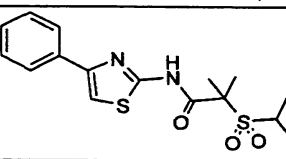
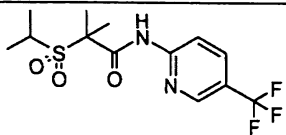
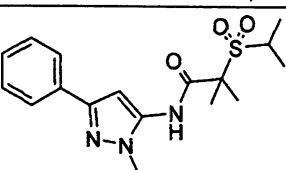
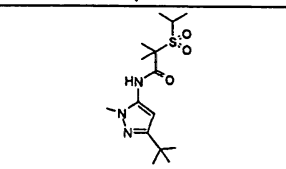
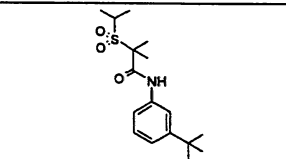
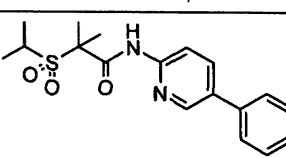
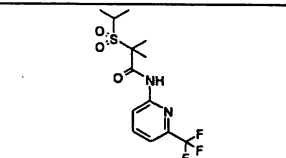
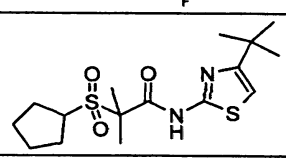
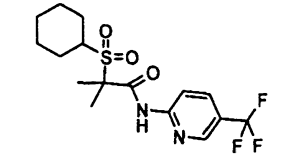
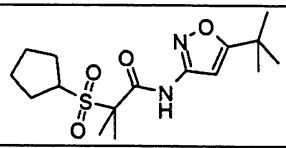
時，之後將反應溫至室溫。在室溫下18小時後，藉由添加飽和NH₄Cl水溶液(25 mL)來中止反應。用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取混合物。將有機萃取物合併，經Na₂SO₄乾燥且過濾。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由質譜引發之製備性LCMS純化，以得到31 mg之N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(4-甲基-四氫-呋喃-4-磺基)-丙酰胺。

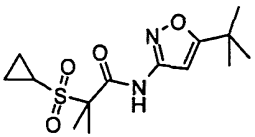
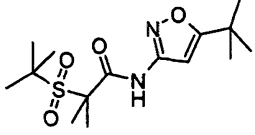
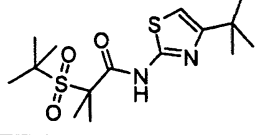
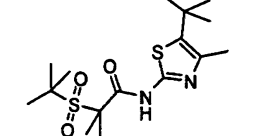
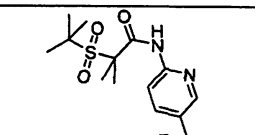
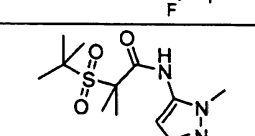
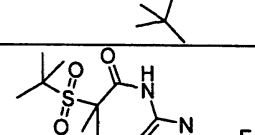
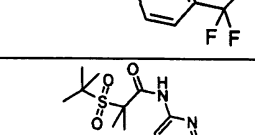
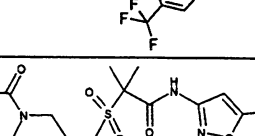
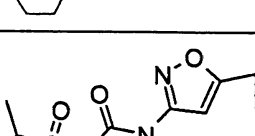
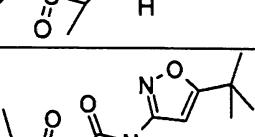
表 17、方法K中所列之實例係根據此程序而製備。

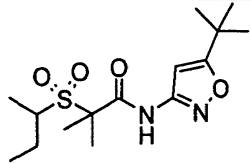
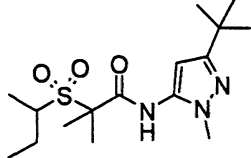
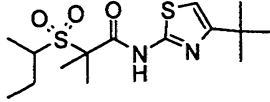
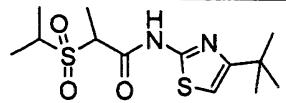
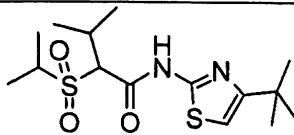
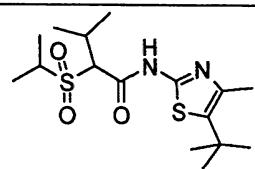
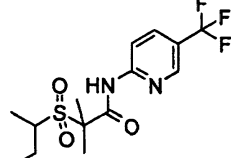
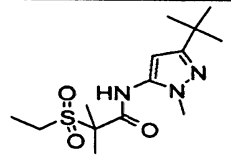
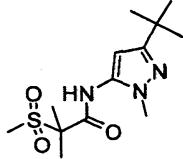
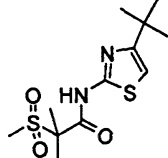
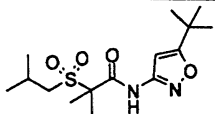
表 17：實例

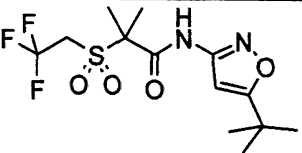
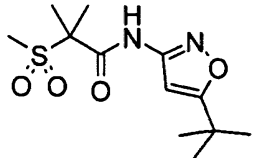
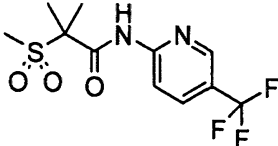
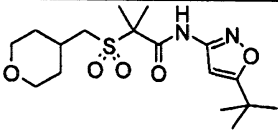
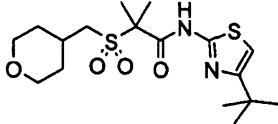
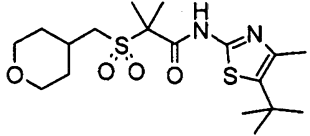
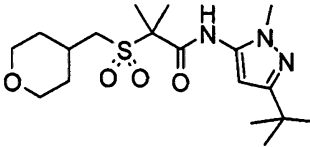
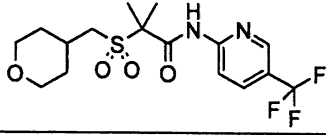
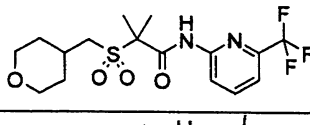
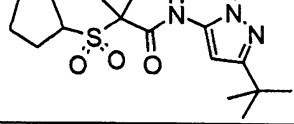
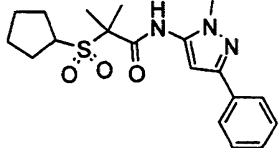
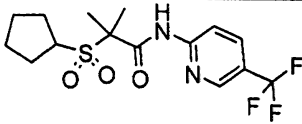
#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
1		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己烷磺基-2-甲基-丙酰胺	357	A
2		N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺基)-丙酰胺	333	A
3		N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺基)-丙酰胺	347	A
4		1-環己烷磺基-環丁烷甲酸(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-醯胺	369	A
5		1-環己烷磺基-環丁烷甲酸(4-第三丁基-噻唑-2-基)-醯胺	385	A
6		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺基)-丙酰胺	317	A
7		N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-(4-氯-苯基)甲磺基-2-甲基-丙酰胺	415/417	A

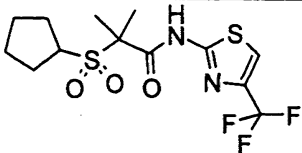
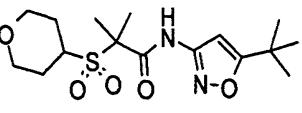
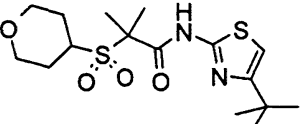
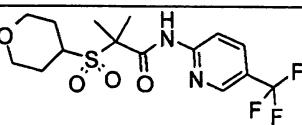
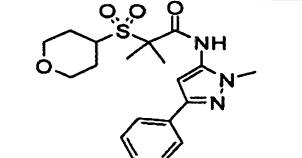
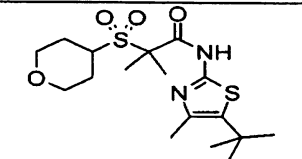
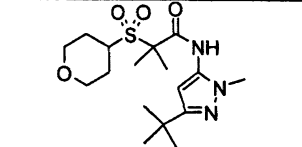
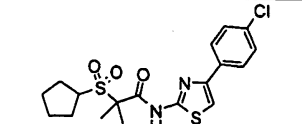
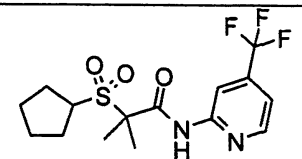
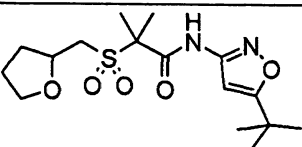
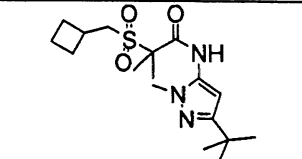
#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
8		N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺	429/431	A
9		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺	399/401	A
10		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	317	C
11		2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	339	A
12		2-甲基-N-萘-2-基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	320.25	A
13		2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(4,5,6,7-四氫-苯并噻唑-2-基)-丙醯胺	331.35	A
14		2-甲基-N-(2-甲基-5-噻吩-2-基-2H-吡唑-3-基)-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	356.21	A
15		N-異喹啉-3-基-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	321.27	A
16		2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-丙醯胺	345.13	A
17		N-苯并噻唑-2-基-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	327.23	A
18		N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	333	A
19		2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-喹啉-3-基-丙醯胺	321.36	A

#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
20		N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	326.27	A
21		2-甲基-N-(4-苯基-噻唑-2-基)-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	353.26	A
22		2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	339.23	A
23		2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	350.33	A
24		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	330.29	A
25		N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	326.27	A
26		2-甲基-N-(5-苯基-吡啶-2-基)-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	347.31	A
27		2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	339.18	A
28		N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	359	A
29		2-環己烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	379	A
30		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	343	A

#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
31		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	315	C
32		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	331	A
33		N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	347	A
34		N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	361	A
35		2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	353	A
36		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡嗪-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	344	A
37		2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	353	A
38		2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-N-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	353	A
39		2-(1-乙醯基-吡啶-3-基)甲烷磺醯基-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺	414	I
40		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	303	A
41		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-3-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丁醯胺	331	A

#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
42		2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺	331	A
43		2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺	344	A
44		2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-丙醯胺	347	A
45		N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	319	A
46		N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-3-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丁醯胺	347	A
47		N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-3-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丁醯胺	361	A
48		2-(丁烷-2-磺醯基)-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	353	A
49		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-乙烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	316	A
50		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	302	B
51		N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	305	B
52		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	331	D

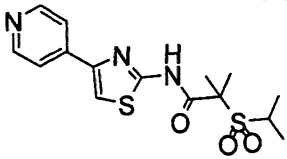
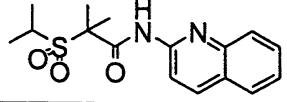
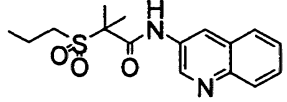
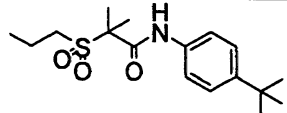
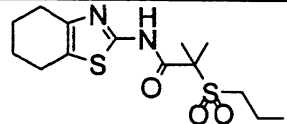
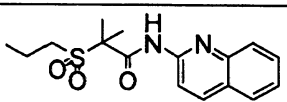
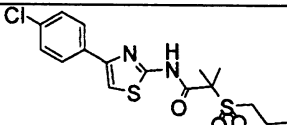
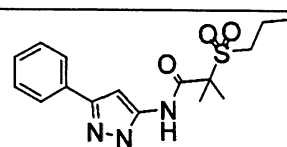
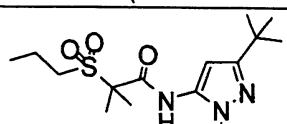
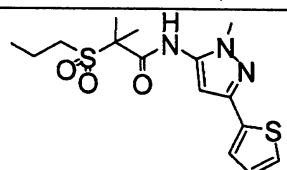
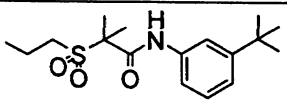
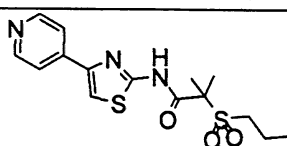
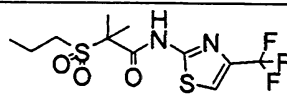
#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
53		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙烷磺醯基)-丙醯胺	357	B
54		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	289	B
55		2-甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	311	B
56		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	373	E
57		N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	389	E
58		N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	403	E
59		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	386	E
60		2-甲基-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	395	E
61		2-甲基-2-(四氫嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	395	E
62		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	356	A
63		2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-丙醯胺	376	A
64		2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	365	A

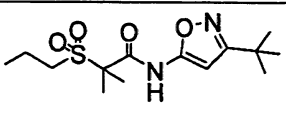
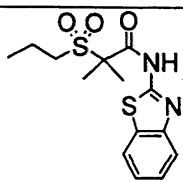
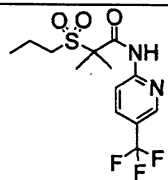
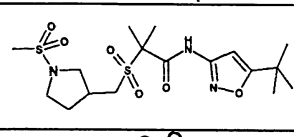
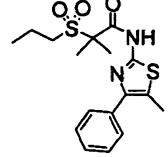
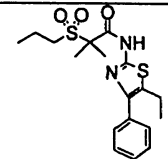
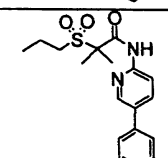
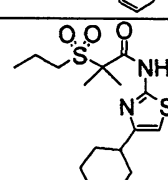
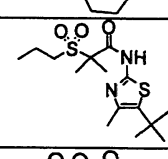
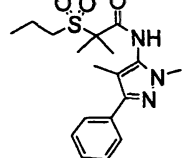
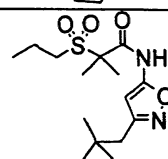
#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
65		2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(4-三 氟甲基-噻唑-2-基)-丙醯胺	371	A
66		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲 基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙 醯胺	359	E
67		N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲 基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙 醯胺	375	E
68		2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)- N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯 胺	381	E
69		2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡 唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-磺醯 基)-丙醯胺	392	E
70		N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2- 基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺 醯基)-丙醯胺	389	E
71		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑- 3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4- 磺醯基)-丙醯胺	372	E
72		N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-環 戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	413/415	A
73		2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(4-三 氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	365	A
74		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲 基-2-(四氫-呋喃-2-基)甲烷磺醯 基)-丙醯胺	359	F
75		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑- 3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲 基-丙醯胺	356	F

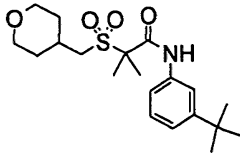
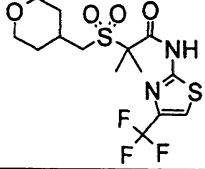
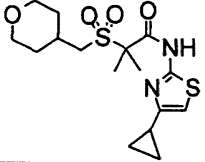
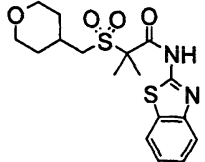
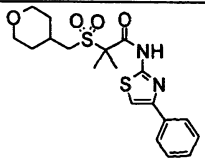
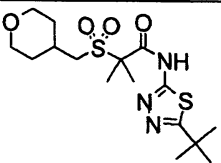
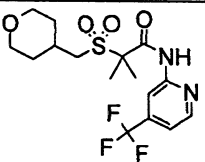
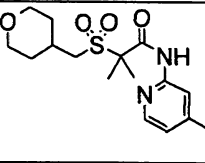
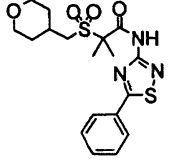
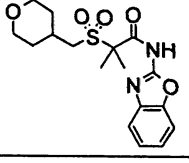
#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
76		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-(己烷-3-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺	372	F
77		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	357	A
78		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-嘓喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	386	G
79		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	371	G
80		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-乙烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	303	G
81		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-氰基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	314	G
82		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-嘓喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	373	G
83		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-(2,2-二甲基-丙烷-1-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺	358	G
84		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	384	G
85		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	384	G
86		2-甲基-2-(四氫-嘓喃-2-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	381	G

#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
87		2-甲基-2-(四氫-呷喃-2-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	395	G
88		2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	395	G
89		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺	373	G
90		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-((S)-5-側氧基-吡咯啶-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	385	G
91		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-((R)-5-側氧基-吡咯啶-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	385	G
92		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺	345	G
93		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺	358	G
94		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	371	G
95		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(吡啶-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	372	H
96		2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	393	G
97		2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	367	G
98		2-甲基-2-(吡啶-4-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	394	H

#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
99		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(4-甲基-4-氫-咪喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	372	G
100		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(4-甲基-4-氫-咪喃-4-磺醯基)-丙醯胺	373	K
101		2-環庚烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	393	G
102		2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	351	G
103		2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	365	G
104		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	329	G
105		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	343	G
106		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(3-苯基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	393	G
107		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	317	A
108		N-[4-(4-氯-苯基)-噁唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	387/389	A
109		2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(4-吡啶-3-基-噁唑-2-基)-丙醯胺	354	A
110		2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(4-吡啶-2-基-噁唑-2-基)-丙醯胺	354	A

#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
111		2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(4-吡啶-4-基-噻唑-2-基)-丙醯胺	354	A
112		2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-喹啉-2-基-丙醯胺	321	A
113		2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-喹啉-3-基-丙醯胺	321	A
114		N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	326	A
115		2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(4,5,6,7-四氫-苯并噻唑-2-基)-丙醯胺	331	A
116		2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-喹啉-2-基-丙醯胺	321	A
117		N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	387/389	A
118		2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	350	A
119		N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	330	A
120		2-甲基-N-(2-甲基-5-噻吩-2-基-2H-吡唑-3-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	356	A
121		N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	326	A
122		2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(4-吡啶-4-基-噻唑-2-基)-丙醯胺	354	A
123		2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-丙醯胺	345	A

#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
124		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	317	A
125		N-苯并噻唑-2-基-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	327	A
126		2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	339	A
127		N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-基)甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺	436	J
128		2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	367	A
129		N-(5-乙基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	381	A
130		2-甲基-N-(5-苯基-吡啶-2-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	347	A
131		N-(4-環己基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	359	A
132		N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	347	A
133		N-(2,4-二甲基-5-苯基-2H-吡啶-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	364	A
134		N-[3-(2,2-二甲基-丙基)-異噁唑-5-基]-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	331	A

#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
135		N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	382	E
136		2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-丙醯胺	401	E
137		N-(4-環丙基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	373	E
138		N-苯并噻唑-2-基-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	383	E
139		2-甲基-N-(4-苯基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	409	E
140		N-(5-第三丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	390	E
141		2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	395	E
142		N-(4-乙基-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	355	E
143		2-甲基-N-(5-苯基-[1,2,4]噻二唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	410	E
144		N-苯并噁唑-2-基-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	367	E

#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
145		2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	423	E
146		N-(5-乙基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	437	E
147		N-(4-環己基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	415	E
148		2-甲基-N-(3-丙基-異噁唑-5-基)-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	359	E
149		N-(5-異丙基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-甲基-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	372	E
150		N-(2,4-二甲基-5-苯基-2H-吡啶-3-基)-2-甲基-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	420	E
151		N-[3-(2,2-二甲基-丙基)-異噁唑-5-基]-2-甲基-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	387	E
152		2-甲基-N-萆-1-基-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	376	E
153		2-甲基-N-(5-甲基-吡啶-2-基)-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	341	E
154		2-甲基-N-喹啉-3-基-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	377	E
155		2-甲基-2-(四氫-嘓喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(3-三氟甲基-苯基)-丙醯胺	394	E

#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
156		N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	382	E
157		2-甲基-N-喹啉-2-基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	377	E
158		N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	443	E
159		2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(4-三氟甲基-苯基)-丙醯胺	394	E
160		2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	406	E
161		N-異喹啉-3-基-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	377	E
162		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	373	E
163		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	359	E
164		N-(5-第三丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	360	A
165		2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-丙醯胺	363	A
166		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	343	G

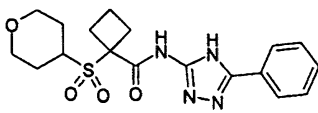
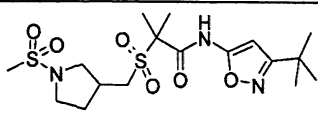
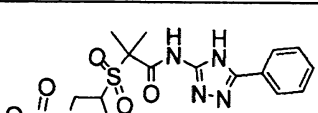
#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
167		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	329	G
168		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺	345	G
169		2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	393	E
170		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	343	A
171		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	371	G
172		2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺	331	G
173		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	373	G
174		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	331	G
175		1-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-環丁烷甲酸(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-醯胺	385	E
176		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-(4-氟-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺	383	D
177		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	359	G
178		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-3-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	359	G
179		1-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-環丁烷甲酸(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-醯胺	373	E

#	分子結構	名稱	m/z [M+H ⁺]	方法
180		2-甲基-N-(4-吡啶-3-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	410	E
181		2-甲基-N-(4-吡啶-2-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	410	E
182		2-甲基-N-(4-吡啶-4-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	410	E
183		N-[4-(4-氟-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	427	E
184		N-(3-異丙基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	359	E
185		2-甲基-N-(3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	410	E

以下化合物亦可根據上述程序製備：

表 18：實例

#	分子結構	名稱
186		1-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-環丁烷甲酸(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-醯胺
187		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-3-磺醯基)-丙醯胺
188		1-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-環丁烷甲酸(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-醯胺
189		2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

190		1-(四氫-吡喃-4-磺醯基)-環丁烷甲酸(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-醯胺
191		N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-基)甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺
192		2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-磺醯基)-2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-丙醯胺

評估生物學特性

式I化合物之生物學特性係採用下述檢測法來評估。

A. 人類 CB1 及 CB2 受體結合：

實驗方法：

CB2膜係經購買者且獲自經人類CB2受體cDNA穩定轉染之HEK293 EBNA細胞(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences)。自經人類CB1受體及Gal6 cDNA穩定共轉染之HEK細胞分離出CB1膜。使膜製劑在室溫下、在不含牛血清白蛋白之檢測緩衝液中與閃爍珠粒(Ysi-聚-L-離胺酸SPA珠粒, GE Healthcare)結合歷時4小時, 該檢測緩衝液含有50 mM Tris(pH 7.5)、2.5 mM EDTA、5 mM MgCl₂、0.8% 脂肪酸。未結合之膜藉由在檢測緩衝液中洗滌來移除。將膜-珠粒混合物以每孔15 μg膜(CB2)或每孔2.5 μg(CB1)及每孔1 mg SPA珠粒之量添加至96孔檢測板中。將化合物最終以0.25% DMSO 1×10⁻⁵ M至1×10⁻¹⁰ M範圍內之劑量-反應濃度添加至膜-珠粒混合物中。在1.5 nM(CB2)或2.5 nM(CB1)之最終濃度下, 經由添加³H-CP55940(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences)引發競爭反應。將反應

在室溫下培育18小時且經由TopCount NXT板讀取器讀數。在1.25 μ M Win 55212(Sigma)不存在及存在下測定總結合及非特異性結合。各化合物之IC50值係採用XLFit 4.1四參數邏輯模型、作為將放射性標記配體與受體之特異性結合抑制50%之化合物之濃度來計算。採用Cheng-Prusoff方程式將IC50值換算為抑制常數(Ki)值。

B. CB2R介導之對cAMP合成之調控：

根據以下實驗方法，對本發明之化合物評價其CB2促效活性或反向促效活性。推測藉由上述結合檢測證明與CB2結合、但未由此檢測證明對cAMP合成呈現經CB2R介導之調控作用的化合物為CB2拮抗劑。

實驗方法：

將表現人類CB2R之CHO細胞(Euroscreen)以每孔5000個細胞之密度接種於384孔板中且在37°C下培育隔夜。移除培養基後，細胞以於刺激緩衝液中稀釋之測試化合物處理，該緩衝液含有1 mM IBMX、0.25% BSA及10 μ M毛喉素(Forskolin)。檢測物在37°C下培育30分鐘。將細胞溶解且使用DiscoverX-XS cAMP套組、遵照製造商說明方案量測cAMP濃度。在此情況下，促效劑將使毛喉素誘發cAMP之產生減弱，而反向促效劑使毛喉素誘發cAMP之產生進一步增加。促效劑之EC50如下計算。與1 μ M CP55940抑制cAMP之程度相比，毛喉素所產生之cAMP之最大量定義為100%。各測試化合物之EC50值作為毛喉素刺激之cAMP合成被抑制50%時之濃度來測定。採用四參數邏輯模型

(XLfit 4.0之模型205)分析數據。

C. CB1R介導之對cAMP合成之調控：

根據以下實驗方法，對本發明之化合物評價其CB1促效活性或反向促效活性。推測藉由上述結合檢測證明與CB1結合、但未由此檢測證明對cAMP合成呈現經CB1R介導之調控作用的化合物為CB1拮抗劑。

實驗方法：

將表現人類CB1R之CHO細胞(Euroscreen)以每孔5000個細胞之密度接種於384孔板中且在37°C下培育隔夜。移除培養基後，細胞以於刺激緩衝液中稀釋之測試化合物處理，該緩衝液含有1 mM IBMX、0.25% BSA及10 μ M毛喉素。檢測物在37°C下培育30分鐘。將細胞溶解且使用DiscoverX-XS cAMP套組、遵照製造商說明方案量測cAMP濃度。在此情況下，促效劑將使毛喉素誘發cAMP之產生減弱，而反向促效劑使毛喉素誘發cAMP之產生進一步增加。促效劑之EC₅₀如下計算。與1 μ M CP55940抑制cAMP之程度相比，毛喉素所產生之cAMP之最大量定義為100%。各測試化合物之EC₅₀值作為毛喉素刺激之cAMP合成被抑制50%時之濃度來測定。採用四參數邏輯模型(XLfit 4.0之模型205)分析數據。

具有促效活性之化合物

名稱	CB2 EC ₅₀ [nM]
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	0.2
N-(5-第三丁基-4-甲基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	25.8
1-環己烷磺醯基-環丁烷甲酸(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-醯胺	0.5

名稱	CB2 EC ₅₀ [nM]
1-環己烷磺醯基-環丁烷甲酸(4-第三丁基-噻唑-2-基)-醯胺	11.7
N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺	12.1
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺	16.6
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	61.9
N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	19.2
N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	19.0
2-環己烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	11.8
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	2.4
N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	61.1
N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	10.7
2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺	18.7
2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-丙醯胺	14.4
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	44.6
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	4.5
N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	23.0
N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	0.2
2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	72.3
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺	0.7
N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺	12.4
2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	62.4
N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺	0.3
N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	1.5
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	70.5
N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	33.0
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	0.0
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	0.6
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	0.2
N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	6.5
N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	23.8
2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	41.5

名稱	CB2 EC ₅₀ [nM]
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺	39.8
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺	0.2
N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺	15.4
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	0.1
2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	15.4
2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	19.9
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(4-甲基-四氫-呔喃-4-磺醯基)-丙醯胺	9.4
2-環庚烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	7.1
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	34.3
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	3.4
N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺	44.9
N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	12.3
N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	13.0
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	89.7
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啶-3-基)甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺	44.1
2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	52.2
N-(5-乙基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	10.8
N-(4-環己基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	31.1
N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	7.2
N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(四氫-呔喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺	14.3
N-苯并噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-呔喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺	27.9
2-甲基-N-(4-苯基-噻唑-2-基)-2-(四氫-呔喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺	7.1
2-甲基-N-(5-苯基-[1,2,4]噻二唑-3-基)-2-(四氫-呔喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺	17.6
2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-(四氫-呔喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺	2.5
N-(5-乙基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-呔喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺	2.0
N-(4-環己基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-呔喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺	8.3
N-[3-(2,2-二甲基-丙基)-異噁唑-5-基]-2-甲基-2-(四氫-呔喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺	74.3
2-甲基-N-喹啉-3-基)-2-(四氫-呔喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺	86.0
N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(四氫-呔喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺	3.3
2-甲基-N-喹啉-2-基)-2-(四氫-呔喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺	5.8
N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-呔喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺	2.2
N-異喹啉-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呔喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺	99.1

名稱	CB2 EC ₅₀ [nM]
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	4.0
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺	0.1
N-(5-第三丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	18.6
2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-丙醯胺	3.8
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	3.7
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	12.5
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺	0.04
2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	1.7
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	0.9
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺	0.1
2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺	3.3
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	0.2
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺	1.6
1-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-環丁烷甲酸(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-醯胺	6.2
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-(4-氟-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺	17.0
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	31.5
N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-3-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	18.5
N-(3-第二丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	20.0
N-[4-(4-氟-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺	5.5

經由使用上述檢測，發現以下化合物呈現促效活性且因此尤其適用於治療疼痛以及治療炎症。

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

1-環己烷磺醯基-環丁烷甲酸(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-醯胺

1-環己烷磺醯基-環丁烷甲酸(4-第三丁基-噁唑-2-基)-醯胺
N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噁唑-2-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-N-萘-2-基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(4,5,6,7-四氫-苯并噁唑-2-基)-丙醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-5-噁吩-2-基-2H-吡唑-3-基)-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-異喹啉-3-基-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-苯并噁唑-2-基-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-喹啉-3-基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-苯基-噻唑-2-基)-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環己烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙胺

2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺基)-N-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙胺

2-(1-乙基-哌啶-3-基)甲磺基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-3-甲基-2-(丙烷-2-磺基)-丁胺

2-(丁烷-2-磺基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙胺

2-(丁烷-2-磺基)-N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-丙胺

2-(丁烷-2-磺基)-N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-2-甲基-丙胺

N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-2-(丙烷-2-磺基)-丙胺

N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-3-甲基-2-(丙烷-2-磺基)-丁胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噁唑-2-基)-3-甲基-2-(丙烷-2-磺基)-丁胺

2-(丁烷-2-磺基)-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-乙基磺基-2-甲基-丙胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲磺基-2-甲

基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲
烷磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲
烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-
基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌
喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡
啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(6-三氟甲基-吡
啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環戊烷磺醯基-2-
甲基-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-
丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-丙醯胺
 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺
 N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲
 烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-(己烷-3-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-乙烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-氟基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-(2,2-二甲基-丙烷-1-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-((S)-5-側

氧基-吡咯啉-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-甲基-2-((R)-5-側

氧基-吡咯啉-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(哌啶-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(哌啶-4-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(4-甲基-四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

2-環庚烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(3-苯基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噁唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(4-吡啶-3-基-噁唑-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(4-吡啶-2-基-噁唑-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(4-吡啶-4-基-噁唑-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-喹啉-2-基-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-喹啉-3-基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(4,5,6,7-四氫-苯并噁唑-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-喹啉-2-基-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-5-噻吩-2-基-2H-吡唑-3-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(4-吡啶-4-基-噻唑-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-苯并噻唑-2-基-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啶-3-基)甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-乙基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-吡啶-2-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-環己基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(2,4-二甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-[3-(2,2-二甲基-丙基)-異噁唑-5-基]-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-丙醯胺

N-(4-環丙基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-苯并噻唑-2-基-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-苯基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(4-乙基-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-[1,2,4]噻二唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基
 甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-苯并噁唑-2-基-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-
 丙醯胺

2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲
 烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-乙基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲
 烷磺醯基)-丙醯胺

N-(4-環己基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺
 醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(3-丙基-異噁唑-5-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺
 醯基)-丙醯胺

N-(5-異丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-
 4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(2,4-二甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌
 喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-[3-(2,2-二甲基-丙基)-異噁唑-5-基]-2-甲基-2-(四氫-哌
 喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-萘-1-基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-甲基-吡啶-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯
 基)-丙醯胺

2-甲基-N-喹啉-3-基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙
 醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(3-三氟甲基-苯

基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-喹啉-2-基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(4-三氟甲基-苯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-異喹啉-3-基-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-

丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

1-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-環丁烷甲酸(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-(4-氟-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-3-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第二丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲

烷磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氟-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-吡啶-3-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-吡啶-2-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-吡啶-4-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-異丙基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺。

上述化合物中，以下者為較佳：

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

1-環己烷磺醯基-環丁烷甲酸(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環己烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-3-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丁醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-3-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丁醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯

基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-(己烷-3-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基)甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-環庚烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙

醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噁唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-喹啉-2-基-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-喹啉-3-基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-喹啉-2-基-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噁唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-苯并噁唑-2-基-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-基)甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噁唑-2-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-乙基-4-苯基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-

丙 醯 胺

N-(4-環己基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-[3-(2,2-二甲基-丙基)-異噁唑-5-基]-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-苯并噻唑-2-基-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-苯基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-[1,2,4]噻二唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-乙基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(4-環己基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(3-丙基-異噁唑-5-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-[3-(2,2-二甲基-丙基)-異噁唑-5-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-喹啉-3-基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(3-三氟甲基-苯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-喹啉-2-基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(4-三氟甲基-苯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

1-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-環丁烷甲酸(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-(4-氟-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-3-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第二丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氟-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-吡啶-3-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-吡啶-2-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-吡啶-4-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺。

上述化合物中，以下者為最佳：

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

1-環己烷磺醯基-環丁烷甲酸(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-環己烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺
醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁
烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙
醯胺

2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙
醯胺

2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-
基)-丙醯胺

2-環庚烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-
丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-
丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噁唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙
醯胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噁唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙
醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙
醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啶-3-
基)甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-(丙烷-1-磺基)-
丙胺

N-(5-乙基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺基)-
丙胺

N-(4-環己基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺基)-丙胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺基)-
丙胺

N-苯并噻唑-2-基-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺基)-
丙胺

2-甲基-N-(5-苯基-[1,2,4]噻二唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基
甲烷磺基)-丙胺

2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲
烷磺基)-丙胺

N-(5-乙基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲
烷磺基)-丙胺

N-[3-(2,2-二甲基-丙基)-異噁唑-5-基]-2-甲基-2-(四氫-哌
喃-4-基甲烷磺基)-丙胺

2-甲基-N-喹啉-3-基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺基)-丙
胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺
基)-丙胺

2-甲基-N-喹啉-2-基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺基)-丙
胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲

烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲
烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯
基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲
基-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-丙
醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-
丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-
丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺
醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基
甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-
丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙
醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲
烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

1-(四氫-呋喃-4-基甲烷磺醯基)-環丁烷甲酸(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-(4-氟-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-3-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第二丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氟-苯基)-噁唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-呋喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺。

治療性用途

如上述檢測所證明，本發明之化合物適用於調控CB2受體功能。根據此事實，該等化合物在治療由CB2受體功能介導之疾病狀態及病狀或由調控CB2受體功能而得益之疾病狀態及病狀中具有治療性用途。

由於本發明之化合物調控CB2受體功能，因此其具有極其有用之消炎活性及免疫抑制活性且其可作為藥物、尤其以如下所述之醫藥組合物形式用於患者中以供治療疾病狀態及病狀。

如上所述，作為CB2促效劑之彼等化合物亦可用於治療

疼痛。

本發明之促效劑、拮抗劑及反向促效劑化合物可作為藥物用於患者中以供治療以下伴有炎性過程之疾病狀態或適應症：

(i) 肺病：例如哮喘、支氣管炎、過敏性鼻炎、肺氣腫、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、飼鴿病、農夫肺、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘(包括過敏性哮喘(異位性或非異位性)以及運動誘發性支氣管收縮、職業性哮喘、病毒或細菌加重型哮喘、其他非過敏性哮喘及"氣喘幼兒症候群")、肺塵埃沈著症(包括礬土肺、煤肺、石棉肺、石末肺、駝鳥毛塵肺、鐵塵肺、矽肺、煙塵肺及棉屑肺)；

(ii) 風濕病或自體免疫病或肌肉骨骼疾病：所有形式之風濕病，尤其類風濕性關節炎、急性風濕熱及風濕性多肌痛；反應性關節炎；風濕性軟組織病；其他起因之炎性軟組織病；退行性關節病(關節病)之關節炎症狀；腱炎、滑囊炎、骨關節炎、損傷性關節炎；任何起因之膠原性疾病，例如全身性紅斑狼瘡、硬皮症、多肌炎、皮肌炎、休格連氏症候群(Sjögren syndrome)、斯蒂爾病(Still disease)、費爾替氏症候群(Felty syndrome)；及骨質疏鬆症及其他骨骼再吸收疾病；

(iii) 過敏性疾病：所有形式之過敏性反應，例如血管神經病性水腫；枯草熱；蟲咬；對藥物、血液衍生物、造影劑等之過敏性反應；過敏性休克(重度過敏)；蕁麻疹

疹；血管神經病性水腫；及接觸性皮炎；

(IV) 血管疾病：結節性全身動脈炎、結節性多動脈炎、結節性動脈周炎、顱動脈炎、韋格納肉芽腫病(Wegner granulomatosis)、巨細胞關節炎、動脈粥樣硬化、再灌注損傷及結節性紅斑；

(v) 皮膚病：例如皮炎、牛皮癬；曬傷、燒傷、濕疹；

(vi) 腎病：例如腎病症候群；及所有類型之腎炎，例如絲球體腎炎；胰腺炎；

(vii) 肝病：例如急性肝細胞碎解；各種起因(例如病毒、毒物、藥物所誘發)之急性肝炎；及慢性侵入性及/或慢性間歇性肝炎；

(viii) 胃腸疾病：例如炎性腸病、大腸急躁症、局部性腸炎(克羅恩氏病(Crohn's disease))、潰瘍性結腸炎；胃炎；口瘡性潰瘍、乳糜瀉、局部性回腸炎、胃食道逆流病；

(ix) 神經保護作用：例如，在治療中風後神經變性；心跳驟停；肺旁路；外傷性腦損傷；脊髓損傷或類似方面；

(x) 眼病：過敏性角膜炎、葡萄膜炎或虹膜炎；結膜炎；瞼炎；視神經炎；脈絡膜炎；青光眼及交感性眼炎；

(xi) 耳、鼻及喉(ENT)範圍內之疾病：例如耳鳴；過敏性鼻炎或枯草熱；起因於接觸性皮炎、感染等之外耳炎；及中耳炎；

(xii) 神經疾病：例如，腦水腫，尤其與腫瘤相關之腦水腫；多發性硬化症；急性腦脊髓炎；腦膜炎；急性脊髓損傷；外傷；癡呆病，尤其退行性癡呆病(包括老年性癡呆、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)；帕金森氏病(Parkinson's disease)及庫賈氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)；亨爾頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、皮克氏病(Pick's disease)；運動神經元疾病)、血管型癡呆(包括多發梗塞性癡呆)以及與顱內佔位性病變、感染及相關病狀(包括HIV感染)相關聯之癡呆；格雷巴列症候群(Guillain-Barre syndrome)；重症肌無力、中風及各種形式之發作，例如點頭痙攣；

(xiii) 血液病：後天性溶血性貧血；再生不良性貧血及特發性血小板減少症；

(xiv) 腫瘤疾病：急性淋巴細胞性白血病；霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、惡性淋巴瘤；淋巴肉芽腫病；淋巴肉瘤；實體惡性腫瘤；大範圍癌轉移；

(xv) 內分泌疾病：內分泌眼病；內分泌免疫眼眶病；甲狀腺中毒危象；亞急性甲狀腺炎(Thyroiditis de Quervain)；橋本甲狀腺炎(Hashimoto thyroiditis)；巴塞多氏病(Morbus Basedow)；肉芽腫性甲狀腺炎；淋巴瘤性甲狀腺腫；及格雷夫氏症(Graves disease)；I型糖尿病(胰島素依賴型糖尿病)；

(xvi) 器官及組織移植及移植物抗宿主疾病；

(xvii) 嚴重休克狀態，例如膿毒性休克、過敏性休克及

全身性炎症反應症候群(SIRS)；

(xviii) 急性疼痛，諸如牙痛、圍術期疼痛、手術後疼痛、外傷性疼痛、肌肉疼痛、燒傷皮膚疼痛、曬傷、三叉神經痛、曬傷；胃腸道或子宮痙攣、絞痛；

(xix) 內臟疼痛，諸如與以下疾病相關聯之疼痛：慢性骨盆痛、胰腺炎、消化性潰瘍、間質性膀胱炎、腎絞痛、心絞痛、痛經、月經、婦科疼痛、大腸急躁症(IBS)、非潰瘍性消化不良、非心臟胸痛、心肌缺血；

(xx) 神經性疼痛，諸如下背痛、非疱疹性神經痛、疱疹後神經痛、糖尿病性神經病變、神經損傷、後天性免疫缺乏症候群(AIDS)相關之神經性疼痛、頭顱外傷、疼痛性外傷性單神經病、毒素及化療誘發之疼痛、幻肢痛、疼痛性多神經病、丘腦性疼痛症候群、中風後疼痛、中樞神經系統損傷、手術後疼痛、殘肢痛、反覆性運動痛、乳房切除術後症候群誘發之疼痛、多發性硬化症、神經根撕脫、開胸術後症候群、神經性疼痛相關聯之痛覺過敏及觸摸痛；

(xxi) 由諸如以下病症誘發或與以下病症相關聯之炎性/感覺接受性疼痛：骨關節炎、類風濕性關節炎、風濕性疾病、肌腱滑膜炎、痛風、外陰炎、肌筋膜疼痛(肌肉損傷、肌肉纖維疼痛)、肌腱炎、骨關節炎、青少年關節炎、脊椎炎、痛風性關節炎、牛皮癬關節炎、肌肉骨骼疼痛、肌肉纖維疼痛、挫傷及扭傷、交感神經維持型疼痛、肌炎、與偏頭痛相關聯之疼痛、牙痛、流感及其

他病毒感染，諸如感冒、風濕熱、全身性紅斑狼瘡；

(xxii) 由諸如以下腫瘤誘發或與以下腫瘤相關聯之癌症疼痛：淋巴細胞性白血病；霍奇金氏病、惡性淋巴瘤；淋巴肉芽腫病；淋巴肉瘤；實體惡性腫瘤；大範圍癌轉移；

(xxiii) 頭痛，諸如群集性頭痛、有及無前兆之偏頭痛、緊張型頭痛、具有不同起因之頭痛、頭痛症(包括預防性應用及急性應用)；

(xxiv) 其他多種疾病狀態或病狀，包括經皮冠狀動脈成形術後之再狹窄、急性及慢性疼痛、動脈粥樣硬化、再灌注損傷、充血性心臟衰竭、心肌梗塞、燙傷、外傷繼發性多器官損傷、壞死性小腸結腸炎及與血液透析、白細胞去除及粒細胞輸注相關聯之症候群、類肉瘤病、牙齦炎、發熱、起因於與燒傷、挫傷或骨折相關聯之外傷的水腫、腦水腫及血管性水腫、糖尿病，諸如糖尿病性血管病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、與胰島炎相關聯之後毛細血管抵抗性或糖尿病性症狀(例如高血糖症、多尿症、蛋白尿及亞硝酸鹽及胰舒血管素泌尿性排出增強)。

其他適應症包括：癲癇症、膿毒性休克(例如抗血容量減少劑及/或抗低血壓劑)、癌症、敗血症、骨質疏鬆症、良性前列腺肥大及膀胱過度活動症、搔癢症、白斑病、普通胃腸病症、呼吸時內臟運動性障礙、生殖泌尿區、胃腸區或血管區創傷、燒傷、組織損傷及手術後發燒、與疥瘡相關聯之症候群。

除適用於人類治療外，該等化合物亦適用於獸醫學治療伴侶動物、外來動物及農耕動物，包括哺乳動物、齧齒動物及類似動物。

對於治療上述疾病及病狀而言，本發明化合物之治療有效劑量一般在每公斤體重每劑量約0.01 mg至約100 mg之範圍內，較佳在每公斤體重每劑量約0.1 mg至約20 mg之範圍內。舉例而言，對於投藥至體重為70公斤者而言，本發明化合物之劑量範圍為每劑量約0.7 mg至約7000 mg，較佳每劑量約7.0 mg至約1400 mg。需要對日常劑量進行某種程度之優化以確定最佳給藥量及模式。活性成份可一天投與1至6次。

組合療法

該等化合物亦可與以下化合物一起用於組合療法：

非類固醇消炎藥(NSAID)，包括COX-2抑制劑，諸如丙酸衍生物(阿明洛芬(alminoprofen)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、布氯酸(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、芬護芬(fenhufen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、咪洛芬(mioprofen)、萘普生(naproxen)、噁丙嗪(oxaprozin)、吡丙芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、舒洛芬(suprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)及硫噁洛芬(tioxaprofen)、乙酸衍生物(吲哚美辛(indomethacin)、阿西美辛(acemetacin)、阿氯芬酸(alclofenac)、環氯節酸(clidanac)、雙氯芬酸

(diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬替酸(fentiazac)、呋羅芬酸(furofenac)、異丁芬酸(ibufenac)、伊索克酸(isoxepac)、奧克品酸(oxpinac)、舒林酸(sulindac)、硫平酸(tiopinac)、托美汀(tolmetin)、齊多美辛(zidometacin)及佐美酸(zomepirac))、芬那酸(fenamic acid)衍生物(甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)及托芬那酸(tolfenamic acid))、聯苯-羧酸衍生物、昔康類(oxicams)(伊索昔康(isoxicam)、美洛昔康(meloxicam)、吡羅昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)及替諾昔康(tenoxicam))、水楊酸鹽類(乙醯水楊酸、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine))及吡唑酮類(pyrazolones)(阿紫丙脞(apazone)、苯哌龍(bezpiperlylon)、非潑拉酮(feprazone)、莫非布宗(mofebutazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)、苯基丁氮酮(phenylbutazone))以及考昔類(coxibs)(塞來考昔(celecoxib)、伐力考昔(valecoXID)、羅非考昔(rofecoxib)及依託考昔(etoricoxib))；

鴉片劑受體促效劑，諸如嗎啡(morphine)、丙氧芬(propoxyphene；Darvon)、曲馬多(tramadol)、丁丙諾啡(buprenorphin)；

鈉通道阻斷劑，諸如痛癢寧(carbamazepine)、美西律(mexiletine)、拉莫三嗪(lamotrigine)、普瑞巴林(pregabalin)、特丁質(tectin)、NW-1029、CGX-1002；

N型鈣離子通道阻斷劑，諸如齊考諾肽(Ziconotide)、

NMED-160、SPI-860；

血清素能及去甲腎上腺素能調控劑，諸如SR-57746、帕羅西汀(paroxetine)、度洛西汀(duloxetine)、可樂定(clonidine)、阿米替林(amitriptyline)、西酞普蘭(citalopram)；

皮質類固醇，諸如倍他米松(betamethasone)、布地縮松(budesonide)、可的松(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、氫化可的松(hydrocortisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、潑尼龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)及曲安西龍(triamcinolone)；

組織胺 H1 受體拮抗劑，諸如溴苯那敏(bromopheniramine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、右氯菲安明(dexchlorpheniramine)、曲普利啶(triprolidine)、氯馬斯汀(clemastine)、苯海拉明(diphenhydramine)、二苯拉林(diphenylpyraline)、曲吡那敏(tripelennamine)、羥嗪(hydroxyzine)、甲二嗪(methdiazine)、異丙嗪(promethazine)、阿利馬嗪(trimeprazine)、阿紮他定(azatadine)、塞庚啶(cyproheptadine)、安他唑啉(antazoline)、非尼那敏(pheniramine)、吡拉明(pyrilamine)、阿司咪唑(astemizole)、特非那定(terfenadine)、氯雷他定(loratadine)、西替利嗪(cetirizine)、地氯雷他定(desloratadine)、非索非那定(fexofenadine)及左西替利嗪(levocetirizine)；

組織胺 H2 受體拮抗劑，諸如西咪替丁(cimetidine)、法莫替丁(famotidine)及雷尼替丁(ranitidine)；

質子泵抑制劑，諸如奧美拉唑(omeprazole)、潘多拉唑(pantoprazole)及埃索美拉唑(esomeprazole)；

白細胞三烯拮抗劑及5-脂肪加氧酶抑制劑，諸如紮魯司特(zafirlukast)、孟魯司特(montelukast)、普倫司特(pranlukast)及齊留通(zileuton)；

局部麻醉劑，諸如氨溴索(ambroxol)、利多卡因(lidocaine)；

VR1促效劑及拮抗劑，諸如NGX-4010、WL-1002、ALGRX-4975、WL-10001、AMG-517；

煙鹼酸乙醯膽鹼受體促效劑，諸如ABT-202、A-366833、ABT-594；BTG-102、A-85380、CGX1204；

P2X3受體拮抗劑，諸如A-317491、ISIS-13920、AZD-9056；

NGF促效劑及拮抗劑，諸如RI-724、RI-1024、AMG-819、AMG-403、PPH 207；

NK1及NK2拮抗劑，諸如DA-5018、R-116301；CP-728663、ZD-2249；

NMDA拮抗劑，諸如NER-MD-11、CNS-5161、EAA-090、AZ-756、CNP-3381；

鉀通道調控劑，諸如CL-888、ICA-69673、瑞替加濱(retigabine)；

GABA調控劑，諸如那考沙胺(lacosamide)；

血清素能及去甲腎上腺素能調控劑，諸如SR-57746、帕羅西汀、度洛西汀、可樂定、阿米替林、西酞普蘭、氟立

班絲胺(flibanserin)；及

與抗偏頭痛藥(如舒馬曲坦(sumatriptan)、佐米曲坦(zolmitriptan)、那拉曲坦(naratriptan)、依來曲坦(eletriptan))之組合。

一般投藥法及醫藥組合物

當本發明之化合物用作醫藥品時，其通常以醫藥組合物之形式投藥。該等組合物可採用醫藥技術中熟知之程序來製備且包含本發明之至少一種化合物。本發明之化合物亦可單獨或與佐劑組合投藥，該等佐劑可增強本發明化合物之穩定性、在某些實施例中促進含有其之醫藥組合物之投藥、提供增強之溶解作用或分散作用、增強之抑制活性、提供輔助療法及類似作用。本發明之化合物可獨立地使用或與本發明之其他活性物質協同使用，亦視情況與其他藥理活性物質協同使用。一般而言，本發明之化合物不僅以治療有效量或醫藥有效量投與，而且為診斷性目的或其他目的起見，以較低之量投與。

本發明之化合物可採用任何已認可之醫藥組合物投藥方式、以純形式或以適當之醫藥組合物形式進行投藥。因此，例如，可以固體、半固體、凍乾粉末或液體劑型之形式(諸如錠劑、栓劑、丸劑、彈性軟膠囊及硬明膠膠囊、散劑、溶液、懸浮液或氣霧劑或類似形式)，較佳以適於簡單投與準確劑量之單位劑型，經口、經頰(例如舌下)、經鼻、非經腸、局部、經皮、經陰道或經直腸投藥。醫藥組合物通常將包括習知之醫藥載劑或賦形劑以及作為活性

劑之本發明化合物，且另外可包括其他醫療劑、醫藥劑、載劑、佐劑、稀釋劑、媒劑或其組合。該等醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或添加劑以及製備適於多種投藥方式之醫藥組合物之方法已為熟習此項技術者所熟知。現行技術例如由以下文獻明示：*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，A. Gennaro（編），Lippincott Williams & Wilkins, 2000；*Handbook of Pharmaceutical Additives*, Michael & Irene Ash（編），Gower, 1995；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A.H. Kibbe（編），American Pharmaceutical Ass'n, 2000；H.C. Ansel及N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*，第5版，Lea及Febiger, 1990；各文獻以全文引用的方式併入本文中，以更好地描述現行技術。

正如熟習此項技術者所料，用於特定醫藥調配物中之本發明化合物的形式應選擇具有為有效調配所需之適當物理特徵(例如水溶性)的形式。

適於經頰(舌下)投藥之醫藥組合物包括：口含劑，其在調味基質(通常為蔗糖與阿拉伯膠或黃蓍)中包含本發明之化合物；及片劑，其在惰性基質(諸如明膠與甘油或蔗糖與阿拉伯膠)中包含該化合物。

適於非經腸投藥之醫藥組合物包含本發明化合物之無菌水性製劑。儘管該等製劑亦可藉助於皮下、肌肉內或皮內注射實現投藥，但較佳以靜脈內方式投藥。可注射醫藥調

配物通常以可注射無菌鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、油性懸浮液或此項技術中已知之其他可注射載劑為基質，且通常製備成無菌且與血液等張之形式。因此，可注射醫藥調配物可以於無毒非經腸之可接受之稀釋劑或溶劑(包括1,3-丁二醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉溶液、不揮發性油類(諸如合成性單甘油酯或二甘油酯)、脂肪酸(諸如油酸)及類似物)中之無菌可注射溶液或懸浮液之形式提供。該等可注射醫藥調配物係使用適當之分散劑或定型劑及懸浮劑、根據已知技術來調配。可注射組合物通常含有0.1至5% w/w之本發明化合物。

適於經口投與該等化合物之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒。對於該經口投藥，含有本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物藉由併入有任何常用賦形劑(諸如醫藥級之甘露糖醇、乳糖、澱粉、預膠凝化澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石粉、纖維素醚衍生物、葡萄糖、明膠、蔗糖、檸檬酸鹽、沒食子酸丙酯及類似賦形劑)而形成。如此項技術中所熟知，該等固體醫藥調配物可包括可使得藥物藉由多種機制延時或持續傳遞至胃腸道之調配物，該等機制包括但不限於：基於小腸之pH變化自劑型之pH敏感性釋放；錠劑或膠囊之緩慢腐蝕；基於調配物之物理特性而滯留於胃中；劑型與腸道黏膜內襯之生物黏附；或酶促活性藥物自劑型中釋放。

適於經口投與化合物之液體劑型包括乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑，該等劑型視情況在載劑(諸如

水、鹽水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇及類似載劑)中含有醫藥佐劑。該等組合物亦可含有額外佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

該等化合物之局部劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑、眼膏、滴眼劑或滴耳劑、浸漬型敷劑及氣霧劑，且可含有適當之習知添加劑，諸如防腐劑、促進藥物滲透之溶劑，以及軟膏及乳膏形式之潤膚劑。視一般醫學考量而定，局部施藥可為每日一次或一次以上。此外，本發明之化合物較佳可經由局部使用適當之鼻內媒劑、以鼻內形式投與。該等調配物亦可含有具有相容性之習知載劑，諸如乳膏或軟膏基質以及用於洗劑之乙醇或油醇。該等載劑可佔調配物之約1%直至約98%，其更通常佔調配物之高達約80%。

亦可能經皮投藥。適於經皮投藥之醫藥組合物可以調適為與受者之表皮保持長時間緊密接觸之離散貼片形式提供。對於以經皮傳遞系統之形式投藥而言，在整個給藥方案期間，劑量投藥當然為連續的而非間歇性的。適當地，該等貼片於視情況經緩衝之水溶液中含有溶解及/或分散於黏接劑或分散於聚合物中之本發明化合物。活性化合物之適當濃度為約1%至35%，較佳為約3%至15%。

對於吸入投藥而言，本發明之化合物可方便地以氣霧劑噴霧之形式、自無需氣體推進劑之泵浦噴霧器傳遞，或經由使用適當推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、四氟乙烷、七氟丙烷、二氧化碳或其他適當

氣體)而自加壓藥包或霧化器傳遞。在任何情況下，氣霧劑噴霧劑量單位可藉由提供傳遞經計量之量的閥來測定，以便使所得劑量計量型吸入器(MDI)用於以可再生且可控方式投與本發明之化合物。該等吸入器、噴霧器或霧化器裝置於先前技術中已知，例如PCT國際公開案第WO 97/12687號(尤其為其圖6，其為商用RESPIMAT®噴霧器之基礎)；WO 94/07607；WO 97/12683；及WO 97/20590，可據此參考該等公開案，且各公開案以全文引用的方式併入本文中。

經直腸投藥可使用單位劑量栓劑而實現，在該等單位劑量栓劑中，化合物與低熔融性水溶性或不溶性固體(諸如脂肪、可可脂、甘油化明膠、氫化植物油、各種分子量之聚乙二醇混合物或聚乙二醇之脂肪酸酯或類似物)混合。活性化合物一般為通常佔約0.05至10重量%之次要組份，剩餘為基質組份。

在上述所有醫藥組合物中，本發明之化合物係用可接受之載劑或賦形劑調配。就與組合物中之其他成份相容而言，所用載劑或賦形劑當然必須為可接受的，且必須對患者無害。載劑或賦形劑可為固體或液體，或兩者，且較佳與本發明之化合物一起調配成單位劑量組合物，例如可含有0.05重量%至95重量%活性化合物之錠劑。該等載劑或賦形劑包括惰性填充劑或稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、崩解劑、溶解延緩劑、再吸收促進劑、吸收劑及著色劑。適當黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖類(諸如葡萄糖或 β -乳

糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃耆膠或褐藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及類似物。潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及類似物。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及類似物。

醫藥學上可接受之載劑及賦形劑包括以上所有添加劑及類似物。

醫藥調配物之實例

A.錠劑	
組份	每錠劑之量(mg)
活性物質	100
乳糖	140
玉米澱粉	240
聚乙烯吡咯啉酮	15
硬脂酸鎂	5
總計	500

將細磨之活性物質、乳糖及一些玉米澱粉混合在一起。將混合物篩分，接著用聚乙烯吡咯啉酮之水溶液濕潤，捏合，濕法造粒且乾燥。將顆粒、剩餘玉米澱粉及硬脂酸鎂篩分且混合在一起。將混合物壓縮以製成具有適當形狀及尺寸之錠劑。

B.錠劑	
組份	每錠劑之量(mg)
活性物質	80
乳糖	55
玉米澱粉	190
聚乙烯吡咯啉酮	15
硬脂酸鎂	2
微晶纖維素	35
羧甲基澱粉鈉	23
總計	400

將經細磨之活性物質、一些玉米澱粉、乳糖、微晶纖維素及聚乙烯吡咯啉酮混合在一起，將混合物篩分且與剩餘玉米澱粉及水一起加工以形成顆粒，將其乾燥且篩分。添加羧甲基澱粉鈉及硬脂酸鎂且混合，且將混合物壓縮以形成具有適當尺寸之錠劑。

C.包衣錠劑	
組份	每錠劑之量(mg)
活性物質	5
乳糖	30
玉米澱粉	41.5
聚乙烯吡咯啉酮	3
硬脂酸鎂	0.5
總計	90

將活性物質、玉米澱粉、乳糖及聚乙烯吡咯啉酮充分混合且用水濕潤。將濕塊推擠穿過一具有1 mm目徑之篩網，在約45°C下乾燥且接著使顆粒通過同一篩網。在將硬脂酸鎂混入後，在製錠機中壓製成具有6 mm直徑之凸形錠劑核心。將由此所製成之錠劑核心以已知方式塗覆以基本上由糖及滑石粉組成之塗層。將所製成之包衣錠劑用蠟拋光。

D.膠囊	
組份	每膠囊之量(mg)
活性物質	50
玉米澱粉	268.5
硬脂酸鎂	1.5
總計	320

將活性物質與玉米澱粉混合且用水濕潤。將濕塊篩分且乾燥。將乾顆粒篩分且與硬脂酸鎂混合。將所製成之混合物填入尺寸為1之硬明膠膠囊內。

E.安瓿溶液	
組份	每安瓿之量
活性物質	50 mg
氯化鈉	50 mg
注射用水	5 mL

將活性物質在水固有 pH 下或視情況在 pH 5.5 至 6.5 下溶解於水中，且添加氯化鈉以使其具等張性。將所獲得之溶液無熱原過濾且將濾液在無菌條件下移入安瓿中，接著將其滅菌且融合密封。安瓿含有 5 mg、25 mg 及 50 mg 活性物質。

F.栓劑	
組份	每栓劑之量(mg)
活性物質	50
固體脂肪	1650
總計	1700

將硬脂肪熔融。在 40°C 下將經研磨之活性物質均勻分散於其中。將混合物冷卻至 38°C 且傾入經稍微冷卻之栓劑模具中。

G.計量氣霧劑	
組份	量
活性物質	0.005
脫水山梨糖醇三油酸酯	0.1
單氯三氯甲烷與二氯二氯甲烷 (2:3)	補足至100之量

用計量閥將懸浮液移入習知之氣霧劑容器中。較佳地，每次噴霧傳遞 50 µl 懸浮液。若需要，亦可計量更高劑量（例如 0.02 重量%）之活性物質。

H.用於吸入之散劑	
組份	量
活性物質	1.0 mg
乳糖單水合物	補足至25 mg之量

I.用於吸入之散劑	
組份	量
活性物質	2.0 mg
乳糖單水合物	補足至25 mg之量

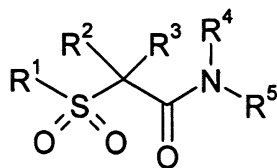
J.用於吸入之散劑	
組份	量
活性物質	1.0 mg
乳糖單水合物	補足至5 mg之量

K.用於吸入之散劑	
組份	量
活性物質	2.0 mg
乳糖單水合物	補足至5 mg之量

在實例H、I、J及K中，用於吸入之散劑係以普通方式、藉由將個別成份混合在一起而製備。

五、中文發明摘要：

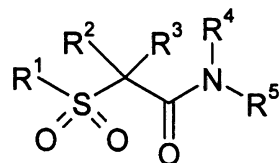
本發明揭示式(I)化合物：



本發明之化合物結合至CB2受體且為CB2受體之促效劑、拮抗劑或反向促效劑，且可用於治療炎症。此外，作為促效劑之化合物亦可用於治療疼痛。

六、英文發明摘要：

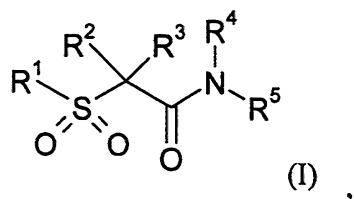
Compounds of formula (I)



are disclosed. Compounds according to the invention bind to and are agonists, antagonists or inverse agonists of the CB2 receptor, and are useful for treating inflammation. Those compounds which are agonists are additionally useful for treating pain.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



其中：

R^1 為 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、3-10 員飽和雜環、苄基或苯乙基，該等基團各自視情況獨立地經 1-3 個選自以下基團之取代基取代：視情況經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-10} 烷基； C_{3-10} 環烷基；視情況經醯基、側氧基或甲碲取代之 3-10 員飽和雜環；醯基；氰基；苯基；側氧基；羥基及鹵素；

R^2 及 R^3 獨立地為氫或 C_1-C_6 烷基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起形成 3 員至 6 員環烷基或雜環；

R^4 為氫或甲基；

R^5 為各自視情況獨立地經 1 至 3 個選自以下基團之取代基取代之芳基或雜芳基：視情況經 1 至 3 個鹵素原子或經雜環基取代之 C_1-C_6 烷基；視情況經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷氧基； C_3-C_6 環烷基；苯氧基；鹵素；氰基；二甲基胺基 C_1-C_4 烷基；視情況經 1 至 2 個鹵素原子或 C_1-C_4 烷基取代之苯基，該 C_1-C_4 烷基視情況經鹵素取代；視情況經 1 至 2 個鹵素原子或 C_1-C_4 烷基取代之噻吩基，該 C_1-C_4 烷基視情況經鹵素取代；及視情況經 1 至 2 個視情況

經鹵素取代之 C_1 - C_4 烷基取代之吡啶基；

或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中：

R^1 為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、四氫哌喃基、雙環(3.3.0)辛烷基、雙環[4.3.0]壬基、苜基或苯乙基，該等基團各自視情況獨立地經1至3個選自以下基團之取代基取代：甲基、乙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吡咯啶基(視情況經鹼基、側氧基或甲基磺鹼基取代)、哌啶基(視情況經鹼基、側氧基或甲磺取代)、鹼基、氰基、苯基、側氧基、氟基、氯基、溴基及羥基；

R^2 及 R^3 獨立地為氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、第三丁基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基或四氫哌喃基環；

R^4 為氫；

R^5 為苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并吡唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑基、四氫苯并噁唑基、四氫苯并噻唑基或四氫苯并咪唑基，該等基團各自視情況獨立地經1至3個選自以下基團之取代基取代：視情況經1至3個

鹵素原子取代之 C_1 - C_6 烷基；視情況經1至3個鹵素原子取代之 C_1 - C_6 烷氧基； C_3 - C_6 環烷基；苯氧基；鹵素；氰基；二甲基胺基 C_1 - C_4 烷基；視情況經1至2個鹵素原子或 C_1 - C_4 烷基取代之苯基，該 C_1 - C_4 烷基視情況經鹵素取代；視情況經1至2個鹵素原子或 C_1 - C_4 烷基取代之噻吩基，該 C_1 - C_4 烷基視情況經鹵素取代；及視情況經1至2個視情況經鹵素取代之 C_1 - C_4 烷基取代之吡啶基。

3. 如請求項2之化合物，其中：

R^1 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、四氫吡喃基、雙環(3.3.0)辛烷基或雙環[4.3.0]壬基，該等基團各自視情況獨立地經1至3個選自以下基團之取代基取代：甲基、乙基、三甲基乙醯基、環丙基、環丁基、環己基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、視情況經甲磺取代之吡咯啶基、氟基、氯基、溴基、側氧基及羥基；

R^2 及 R^3 獨立地為氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、第三丁基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基或四氫吡喃基環；

R^4 為氫；

R^5 為苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、苯并

噁唑基、苯并吡唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑基、四氫苯并噁唑基、四氫苯并噻唑基或四氫苯并咪唑基，該等基團各自視情況獨立地經1至3個選自以下基團之取代基取代：視情況經1至3個鹵素原子取代之 C_1 - C_6 烷基；視情況經1至3個鹵素原子取代之 C_1 - C_6 烷氧基； C_3 - C_6 環烷基；苯氧基；鹵素；氰基；二甲基胺基 C_1 - C_4 烷基；視情況經1至2個鹵素原子或 C_1 - C_4 烷基取代之苯基，該 C_1 - C_4 烷基視情況經鹵素取代；視情況經1至2個鹵素原子或 C_1 - C_4 烷基取代之噻吩基，該 C_1 - C_4 烷基視情況經鹵素取代；及視情況經1至2個視情況經鹵素取代之 C_1 - C_4 烷基取代之吡啶基。

4. 如請求項3之化合物，其中：

R^1 為各自視情況獨立地經1至3個選自以下基團之取代基取代之苄基或苯乙基：甲基、氟基、氯基及溴基。

5. 如請求項3之化合物，其中：

R^1 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、正丁基、環丙基、環戊基、環己基、環庚基、四氫吡喃基或苄基，該等基團各自視情況經以下基團取代：甲基、三甲基乙醯基、環丙基、環丁基、環己基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、吡咯啉基(視情況經甲基磺醯基取代)或氯基；

R^2 及 R^3 獨立地為氫、甲基、異丙基、第三丁基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳一起形成環丙基或環丁基環；

R^4 為氫；

R^5 為苯基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡唑基、異噁唑基、苯并噻唑基、噻二唑基或噻唑基，該等基團各自視情況獨立地經1至2個選自以下基團之取代基取代：甲基、乙基、第三丁基、新戊基、環己基、三氟甲基或視情況經氟原子取代之苯基。

6. 一種化合物，其係選自：

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

1-環己烷磺醯基-環丁烷甲酸(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-醯胺

1-環己烷磺醯基-環丁烷甲酸(4-第三丁基-噻唑-2-基)-醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-
丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙
醯胺

2-甲基-N-萘-2-基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(4,5,6,7-四氫-苯并噁唑-2-
基)-丙醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-5-噁吩-2-基-2H-吡唑-3-基)-2-(丙烷-2-
磺醯基)-丙醯胺

N-異喹啉-3-基-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-苯并噁唑-2-基-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙
醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-喹啉-3-基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-苯基-噁唑-2-基)-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(丙烷-2-磺醯
基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-
磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙
醯胺

N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯

胺

2-環己烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-N-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-(1-乙醯基-哌啶-3-基)甲烷磺醯基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-3-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丁醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-

丙 醯 胺

2-(丁 烷-2-磺 醯 基)-N-(5-第 三 丁 基-2-甲 基-2H-吡 啶-3-基)-2-甲 基-丙 醯 胺

2-(丁 烷-2-磺 醯 基)-N-(4-第 三 丁 基-噻 唑-2-基)-2-甲 基-丙 醯 胺

N-(4-第 三 丁 基-噻 唑-2-基)-2-(丙 烷-2-磺 醯 基)-丙 醯 胺

N-(4-第 三 丁 基-噻 唑-2-基)-3-甲 基-2-(丙 烷-2-磺 醯 基)-丁 醯 胺

N-(5-第 三 丁 基-4-甲 基-噻 唑-2-基)-3-甲 基-2-(丙 烷-2-磺 醯 基)-丁 醯 胺

2-(丁 烷-2-磺 醯 基)-2-甲 基-N-(5-三 氟 甲 基-吡 啶-2-基)-丙 醯 胺

N-(5-第 三 丁 基-2-甲 基-2H-吡 啶-3-基)-2-乙 烷 磺 醯 基-2-甲 基-丙 醯 胺

N-(5-第 三 丁 基-2-甲 基-2H-吡 啶-3-基)-2-甲 烷 磺 醯 基-2-甲 基-丙 醯 胺

N-(4-第 三 丁 基-噻 唑-2-基)-2-甲 烷 磺 醯 基-2-甲 基-丙 醯 胺

N-(5-第 三 丁 基-異 噁 唑-3-基)-2-甲 基-2-(2-甲 基-丙 烷-1-磺 醯 基)-丙 醯 胺

N-(5-第 三 丁 基-異 噁 唑-3-基)-2-甲 基-2-(2,2,2-三 氟 -乙 烷 磺 醯 基)-丙 醯 胺

N-(5-第 三 丁 基-異 噁 唑-3-基)-2-甲 烷 磺 醯 基-2-甲 基-丙 醯 胺

N-(5-第 三 丁 基-異 噁 唑-3-基)-2-甲 基-2-(四 氫 -哌 喃-4-基

甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲
烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-
4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌
喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡
啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(6-三氟甲基-吡
啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環戊烷磺醯基-
2-甲基-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-
基)-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯
胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-丙醯
胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺
醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯
基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-

基)-丙醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-(己烷-3-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-乙烷磺醯基-2-甲基-丙醯

胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-氰基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-(2,2-二甲基-丙烷-1-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-((S)-5-側氧基-吡咯啶-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-((R)-5-側氧基-吡咯啶-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-

磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(哌啶-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(哌啶-4-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(4-甲基-四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

2-環庚烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲

基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(3-苯基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噁唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(4-吡啶-3-基-噁唑-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(4-吡啶-2-基-噁唑-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-(4-吡啶-4-基-噁唑-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-喹啉-2-基-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-喹啉-3-基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(4,5,6,7-四氫-苯并噁唑-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-喹啉-2-基-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噁唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(丙烷-1-磺醯

基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-5-噻吩-2-基-2H-吡唑-3-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(4-吡啶-4-基-噻唑-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-苯并噻唑-2-基-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲磺醯基-吡咯啶-3-基)甲磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-乙基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-吡啶-2-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-環己基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺
基)-丙酰胺

N-(2,4-二甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-
磺基)-丙酰胺

N-[3-(2,2-二甲基-丙基)-異噁唑-5-基]-2-甲基-2-(丙烷-1-
磺基)-丙酰胺

N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺
基)-丙酰胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺基)-N-(4-三氟甲基-噻
唑-2-基)-丙酰胺

N-(4-環丙基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷
磺基)-丙酰胺

N-苯并噻唑-2-基-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺基)-
丙酰胺

2-甲基-N-(4-苯基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺
基)-丙酰胺

N-(5-第三丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌
喃-4-基甲烷磺基)-丙酰胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺基)-N-(4-三氟甲基-吡
啶-2-基)-丙酰胺

N-(4-乙基-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺
基)-丙酰胺

2-甲基-N-(5-苯基-[1,2,4]噻二唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-
基甲烷磺基)-丙酰胺

N-苯并噁唑-2-基-2-甲基-2-(四氢-哌喃-4-基甲烷磺酰基)-
丙酰胺

2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噁唑-2-基)-2-(四氢-哌喃-4-基
甲烷磺酰基)-丙酰胺

N-(5-乙基-4-苯基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(四氢-哌喃-4-基
甲烷磺酰基)-丙酰胺

N-(4-环己基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(四氢-哌喃-4-基甲烷
磺酰基)-丙酰胺

2-甲基-N-(3-丙基-异噁唑-5-基)-2-(四氢-哌喃-4-基甲烷
磺酰基)-丙酰胺

N-(5-异丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氢-哌
喃-4-基甲烷磺酰基)-丙酰胺

N-(2,4-二甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氢-哌
喃-4-基甲烷磺酰基)-丙酰胺

N-[3-(2,2-二甲基-丙基)-异噁唑-5-基]-2-甲基-2-(四氢-哌
喃-4-基甲烷磺酰基)-丙酰胺

2-甲基-N-萘-1-基-2-(四氢-哌喃-4-基甲烷磺酰基)-丙酰胺

2-甲基-N-(5-甲基-吡啶-2-基)-2-(四氢-哌喃-4-基甲烷磺
酰基)-丙酰胺

2-甲基-N-喹啉-3-基-2-(四氢-哌喃-4-基甲烷磺酰基)-丙酰
胺

2-甲基-2-(四氢-哌喃-4-基甲烷磺酰基)-N-(3-三氟甲基-苯
基)-丙酰胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(四氢-哌喃-4-基甲烷磺酰

基)-丙醯胺

2-甲基-N-喹啉-2-基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(4-三氟甲基-苯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-異喹啉-3-基-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-

磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

1-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-環丁烷甲酸(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-(4-氟-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-3-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第二丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氟-苯基)-噁唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基

甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-吡啶-3-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-吡啶-2-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-吡啶-4-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-異丙基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺及

2-甲基-N-(3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

7. 一種化合物，其係選自：

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

1-環己烷磺醯基-環丁烷甲酸(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-

甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氯-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環己烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙

烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-2-甲基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-3-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丁醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噁唑-2-基)-3-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-丁醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯

胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-(己烷-3-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲

基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-2-基
甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-
2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯
基-2-甲基-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-吡喃-2-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡
啶-2-基)-丙醯胺

2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-N-(5-三
氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁
烷-1-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-
磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-
丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙
醯胺

2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-
丙醯胺

2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-
2-基)-丙醯胺

2-環庚烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯

胺

2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-
丙醯胺

2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-
丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲
基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲
基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-
丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-
丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-N-喹啉-2-基-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-喹啉-3-基-丙醯胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-N-喹啉-2-基-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-
丙醯胺

N-(3-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-
丙醯胺

N-苯并噻唑-2-基-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啶-3-

基 甲 烷 磺 基)-2-甲 基 -丙 基 胺

2-甲 基 -N-(5-甲 基 -4-苯 基 -噻 唑 -2-基)-2-(丙 烷 -1-磺 基)-丙 基 胺

N-(5-乙 基 -4-苯 基 -噻 唑 -2-基)-2-甲 基 -2-(丙 烷 -1-磺 基)-丙 基 胺

N-(4-環 己 基 -噻 唑 -2-基)-2-甲 基 -2-(丙 烷 -1-磺 基)-丙 基 胺

N-(5-第 三 丁 基 -4-甲 基 -噻 唑 -2-基)-2-甲 基 -2-(丙 烷 -1-磺 基)-丙 基 胺

N-[3-(2,2-二 甲 基 -丙 基)-異 噁 唑 -5-基]-2-甲 基 -2-(丙 烷 -1-磺 基)-丙 基 胺

N-苯 并 噻 唑 -2-基 -2-甲 基 -2-(四 氫 -哌 喃 -4-基 甲 烷 磺 基)-丙 基 胺

2-甲 基 -N-(4-苯 基 -噻 唑 -2-基)-2-(四 氫 -哌 喃 -4-基 甲 烷 磺 基)-丙 基 胺

N-(5-第 三 丁 基 -[1,3,4]噻 二 唑 -2-基)-2-甲 基 -2-(四 氫 -哌 喃 -4-基 甲 烷 磺 基)-丙 基 胺

2-甲 基 -N-(5-苯 基 -[1,2,4]噻 二 唑 -3-基)-2-(四 氫 -哌 喃 -4-基 甲 烷 磺 基)-丙 基 胺

2-甲 基 -N-(5-甲 基 -4-苯 基 -噻 唑 -2-基)-2-(四 氫 -哌 喃 -4-基 甲 烷 磺 基)-丙 基 胺

N-(5-乙 基 -4-苯 基 -噻 唑 -2-基)-2-甲 基 -2-(四 氫 -哌 喃 -4-基 甲 烷 磺 基)-丙 基 胺

N-(4-環 己 基 -噻 唑 -2-基)-2-甲 基 -2-(四 氫 -哌 喃 -4-基 甲 烷

磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(3-丙基-異噁唑-5-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-[3-(2,2-二甲基-丙基)-異噁唑-5-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-喹啉-3-基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(3-三氟甲基-苯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-喹啉-2-基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(4-三氟甲基-苯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-

丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

1-(四氫-哌喃-4-基)甲烷磺醯基)-環丁烷甲酸(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-(4-氟-苯基)甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基

甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-3-基
甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第二丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基
甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氟-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基
甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-吡啶-3-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲
烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(4-吡啶-2-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲
烷磺醯基)-丙醯胺及

2-甲基-N-(4-吡啶-4-基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲
烷磺醯基)-丙醯胺

或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

8. 一種化合物，其係選自：

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙
醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-2-磺
醯基)-丙醯胺

1-環己烷磺醯基-環丁烷甲酸(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-
醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-(4-氟-苯基甲烷磺醯
基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氟-苯基甲烷磺醯基)-

2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-
丙醯胺

N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙
醯胺

2-環己烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯
胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙
醯胺

N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺
醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙
烷-2-磺醯基)-丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-
丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-2-甲基-丙
醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-
磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基
甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲
烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噁唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-

4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-

2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-2-側氧基-丁烷-1-磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環庚烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-環庚烷磺醯基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-2-磺醯基)-

丙 醯 胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙 醯 胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-
丙 醯 胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-
丙 醯 胺

N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-
基 甲烷磺醯基)-2-甲基-丙 醯 胺

2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-(丙烷-1-磺醯基)-
丙 醯 胺

N-(5-乙基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-
丙 醯 胺

N-(4-環己基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺醯基)-丙 醯
胺

N-(5-第三丁基-4-甲基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(丙烷-1-磺
醯基)-丙 醯 胺

N-苯并噻唑-2-基-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基 甲烷磺醯基)-
丙 醯 胺

2-甲基-N-(5-苯基-[1,2,4]噻二唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-
基 甲烷磺醯基)-丙 醯 胺

2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-(四氫-哌喃-4-基
甲烷磺醯基)-丙 醯 胺

N-(5-乙基-4-苯基-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基
甲烷磺醯基)-丙 醯 胺

N-[3-(2,2-二甲基-丙基)-異噁唑-5-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-喹啉-3-基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(4-第三丁基-苯基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-喹啉-2-基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

N-(5-第三丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-環戊烷磺醯基-2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丁基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環丙基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺醯基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環戊烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-環己基甲烷磺醯基-2-甲基-丙醯胺

2-(丁烷-2-磺醯基)-N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-丙醯胺

1-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-環丁烷甲酸(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-(4-氟-苯基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-2-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-3-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

N-(3-第二丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺及

N-[4-(4-氟-苯基)-噁唑-2-基]-2-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-丙醯胺

或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

9. 一種化合物，其係選自：

1-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-環丁烷甲酸(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-呋喃-3-磺醯基)-丙醯胺

1-(四氫-哌喃-4-基甲烷磺醯基)-環丁烷甲酸(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-丙醯胺

1-(四氫-哌喃-4-磺醯基)-環丁烷甲酸(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-醯胺

N-(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-基甲烷磺醯基)-2-甲基-丙醯胺及

2-(1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-磺醯基)-2-甲基-N-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-丙醯胺

或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

10. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1之化合物。

11. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造供治療動物受檢者之CB2受體介導型疾病或病狀之藥物。

12. 如請求項11之用途，其中該CB2受體介導型疾病或病狀係選自由炎性疾病及自體免疫疾病組成之群。

13. 如請求項11之用途，其中該CB2受體介導型疾病或病狀

為疼痛。

14. 如請求項11之用途，其中該CB2受體介導型疾病或病狀為肺病、風濕病、自體免疫病、肌肉骨骼疾病、過敏性疾病、過敏反應、血管病、皮膚病、腎病、肝病、胃腸病、神經變性眼病、耳鼻喉病、神經疾病、血液病、腫瘤、內分泌疾病、器官及組織移植及移植物抗宿主疾病、嚴重休克狀態、急性疼痛、內臟疼痛、胃腸道或子宮痙攣、絞痛、神經性疼痛、炎性及感覺接受性疼痛、癌症疼痛、頭痛、再狹窄、動脈粥樣硬化、再灌注損傷、充血性心臟衰竭、心肌梗塞、燙傷、外傷繼發性多器官損傷、壞死性小腸結腸炎及與血液透析、白細胞去除及粒細胞輸注相關聯之症候群、類肉瘤病、牙齦炎及發熱。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

