

(21) 申請案號：112111047

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 24 日

(51) Int. Cl.:

C07D417/14 (2006.01)

C07D491/08 (2006.01)

C07D487/08 (2006.01)

C07D471/08 (2006.01)

C07D513/08 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/5386 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61K31/547 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2022/03/28 美國

63/362,036

(71) 申請人：美商尼坎醫療公司 (美國) NIKANG THERAPEUTICS, INC. (US)  
美國

(72) 發明人：婁 焱 LOU, YAN (US)

(74) 代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

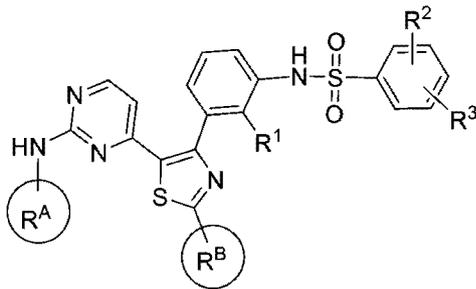
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：56 項 圖式數：0 共 249 頁

(54) 名稱

作為週期蛋白依賴性激酶 2 抑制劑的磺醯胺基衍生物

(57) 摘要

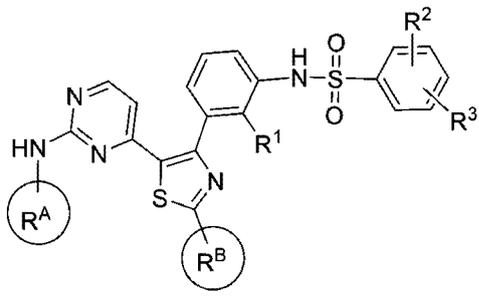
本揭露提供了某些磺醯胺基衍生物，其係具有式 (I) 的週期蛋白依賴性激酶 2 (CDK2) 抑制劑：



(I)

其用於治療可藉由抑制 CDK2 治療的疾病。還提供了含有此類化合物的藥物組成物以及用於製備此類化合物之方法。

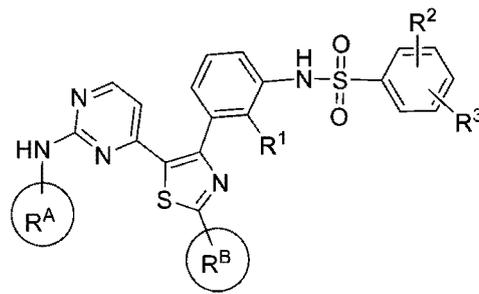
The present disclosure provides certain sulfonamido derivatives that are Cyclin-dependent kinase 2 (CDK2) inhibitors of Formula (I):



(I)

for the treatment of diseases treatable by inhibition of CDK2. Also provided are pharmaceutical compositions containing such compounds and processes for preparing such compounds.

特徵化學式：



(I)

## 【發明摘要】

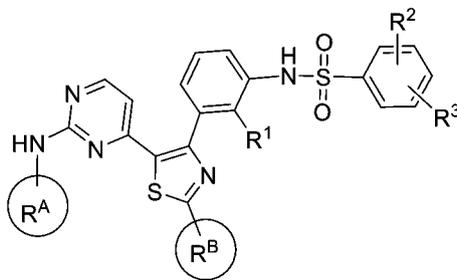
【中文發明名稱】 作為週期蛋白依賴性激酶2抑制劑的磺醯胺基衍生物

【英文發明名稱】 SULFONAMIDO DERIVATIVES AS CYCLIN-

DEPENDENT KINASE 2 INHIBITORS

【中文】

本揭露提供了某些磺醯胺基衍生物，其係具有式 (I) 的週期蛋白依賴性激酶2 (CDK2) 抑制劑：

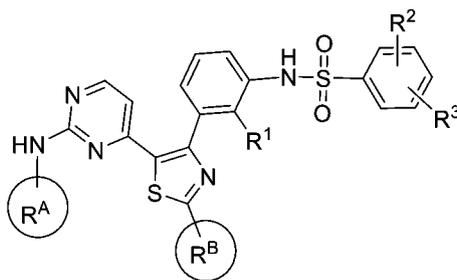


(I)

其用於治療可藉由抑制CDK2治療的疾病。還提供了含有此類化合物的藥物組成物以及用於製備此類化合物之方法。

【英文】

The present disclosure provides certain sulfonamido derivatives that are Cyclin-dependent kinase 2 (CDK2) inhibitors of Formula (I):



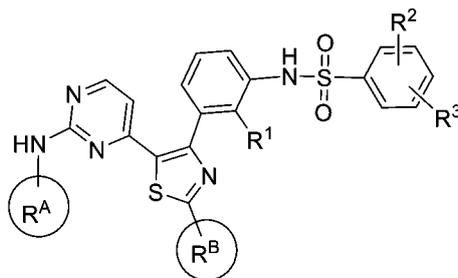
(I)

for the treatment of diseases treatable by inhibition of CDK2. Also provided are pharmaceutical compositions containing such compounds and processes for preparing such compounds.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



(I)

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為週期蛋白依賴性激酶2抑制劑的磺醯胺基衍生物

【英文發明名稱】 SULFONAMIDO DERIVATIVES AS CYCLIN-

DEPENDENT KINASE 2 INHIBITORS

### 【技術領域】

【0001】 本揭露提供了某些磺醯胺基衍生物，其係週期蛋白依賴性激酶2（CDK2）抑制劑，並且因此可用於治療藉由抑制CDK2可治療的疾病。還提供了含有此類化合物的藥物組成物以及用於製備此類化合物之方法。

### 【先前技術】

【0002】 週期蛋白依賴性激酶（CDK）係細胞激酶，其對於精心安排傳訊事件（如DNA複製和蛋白質合成）以確保可靠的真核細胞分裂和增殖係關鍵的。為了實現活化，CDK的週期蛋白依賴性激酶催化單元通常需要與稱為週期蛋白的調節亞基結合。此外，CDK的活性也受其磷酸化狀態以及抑制蛋白的結合控制。

【0003】 在迄今鑒定的CDK中，已知至少CDK1/週期蛋白B、CDK2/週期蛋白E、CDK2/週期蛋白A、CDK4/週期蛋白D和CDK6/週期蛋白D複合物係細胞週期進程的重要調節因子；而其他CDK在調節基因轉錄、DNA修復、分化和細胞凋亡中是重要的（參見Morgan, D. O. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*[細胞和發育生物學年度評論] (1997) 13: 261-291）。

【0004】 由於它們在調節細胞週期和其他必需的細胞過程中的關鍵作用，已經表明CDK的活性增加或活化暫時異常導致各種類型癌症的發展。CDK2/週期蛋白E複合物在調節G1/S轉換、組蛋白生物合成和中心體複製中起重要作用。在藉由CDK 4/6/週期蛋白D使視網膜母細胞瘤（Rb）初始磷酸化後，CDK2/週期蛋白E進一步使p-RB過度磷酸化，釋放G1轉錄因子E2F，以轉錄進入S期所需的基因。在S期期間，週期蛋白E被降解，並且CDK2與週期蛋白A形成複合物，以促進底物的磷酸化，從而允許DNA複製和E2F的失活，以完成S期（參見Asghar等人 *Nat. Rev. Drug. Discov.*[自然評論：藥物發現] (2015) 14: 130-146）。除了週期蛋白結合外，CDK2的活性還藉由其與負調節因子（如p21和p27）的相互作用而被緊密調節。回應於預示著細胞週期的最佳環境的促有絲分裂刺激，p21和p27被磷酸化並降解，從而解除CDK2/週期蛋白活化的中斷。

【0005】 週期蛋白E（CDK2的調節週期蛋白）在癌症中通常過表現，並且其過表現與不良預後相關聯。例如，已經表明週期蛋白E的擴增或過表現與乳癌中的不良結果相關（參見Keyomarsi等人, *N Engl J Med.*[新英格蘭醫學雜誌] (2002) 347:1566-75）。週期蛋白E2（CCNE2）過表現與乳癌細胞中的內分泌耐藥性相關，並且已經報導CDK2抑制在他莫昔芬抗性和CCNE2過表現細胞中恢復對他莫昔芬或CDK4/6抑制劑的敏感性。（參見Caldon等人, *Mol Cancer Ther.*[分子癌症治療學] (2012) 11:1488-99；以及Herrera-Abreu等人, *Cancer Res.*[癌症研究] (2016)76:2301-2313）。據報導，週期蛋白E擴增也有助於HER2+乳癌中的曲妥珠單抗抗性。（參見Scaltriti等人 *Proc Natl Acad Sci.*[美國科學院院刊] (2011) 108:3761-6）。還報導週期蛋白E過表現在基底樣和三陰性乳癌（TNBC）以及炎

性乳癌中起作用（參見Elsawaf Z.等人 *Breast Care* [乳腺療理] (2011) 6:273-278；以及Alexander A.等人 *Oncotarget* [腫瘤標靶] (2017) 8:14897-14911。）

【0006】週期蛋白E1（CCNE1）的擴增或過表現也經常在卵巢癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮癌、膀胱癌、食道癌、前列腺癌、肺癌和其他類型的癌症中發現（參見Nakayama等人 *Cancer* [癌症] (2010) 116:2621-34；Etemadmoghadam等人 *Clin Cancer Res* [臨床癌症研究] (2013) 19: 5960-71；Au-Yeung等人 *Clin. Cancer Res.*[臨床癌症研究] (2017) 23:1862-1874；Ayhan等人 *Modern Pathology* [現代病理學] (2017) 30: 297-303；Ooi等人 *Hum Pathol.*[人類病理學] (2017) 61:58-67；以及Noske等人 *Oncotarget* [腫瘤標靶] (2017) 8: 14794-14805），並且通常與不良臨床結果相關聯。

【0007】週期蛋白E1的周轉由SCF<sup>Fbxw7</sup>泛素E3連接酶組分FBXW7和去泛素化酶USP28調節，它們在癌症中經常失調。FBXW7中的功能喪失突變或USP28的過表現導致週期蛋白E過表現和CDK2活化（Welcker, M.和Clurman, B. E. 2008 *Nat. Rev. Cancer* [自然評論-癌症] 8, 83；Diefenbacher, M. E.等人 (2014) *J. Clin. Invest.*[臨床調查雜誌] 124, 3407-3418）。可替代地，某些癌細胞表現過度活躍的截短形式的週期蛋白E（Caruso JA等人 *Cancer Res.*[癌症研究] 2018年10月1日;78(19):5481-5491）。此外，週期蛋白A擴增和過表現也已經在各種癌症如肝細胞癌（Bayard, Q.等人 *Nat. Commun.*[自然通訊] 9, 5235 (2018)）、大腸直腸癌和乳癌中有報導。

【0008】與週期蛋白E的頻繁上調相反，CDK2、p21和p27的抑制調節因子在癌症中通常異常下調。SKP2（SKP1-CUL1-F-盒（SCF）複合物的一種組分）由於其降解p27的能力也在腫瘤發生中涉及到（Zhen Cai等人, (2020) *Seminars in*

*Cancer Biology* [癌症生物學研究文輯] 67(2):16-33)。假定p21/p27的缺失或減少或者SKP2的過表現導致CDK2的高和/或異常暫時活化，從而促進致癌生長。

【0009】此外，CDC25A和CDC25B（負責活化CDK2的去磷酸化的蛋白磷酸酶）在各種腫瘤中過表現。CDK2活化的該等不同機制已經使用小鼠癌症模型驗證。

【0010】視網膜母細胞瘤（Rb）蛋白用作轉錄共抑制因子，並且代表驅動細胞分裂中的CDK4/6和CDK2複合物的關鍵底物。與此典型模型一致，Rb缺乏腫瘤不依賴於CDK4/6，並且對CDK4/6抑制劑具有一致的抗性。然而，對DepMAP（McFarland等人, 2018；Tsherniak等, 2017）（一種使用CRISPR技術評估在717種癌細胞系中基因的功能需求的數據庫）的分析發現，Rb缺乏和高CDKN2A與對CDK2或週期蛋白E1抑制的較高易感性相關（Erik S. Knudsen等人 *Cell Reports* [細胞報告] 2022年3月1日, 38:110448）。有人提出CDK2/週期蛋白E1驅動p130的磷酸化，使得能夠實現此Rb缺乏CDK2/週期蛋白E1依賴環境中的細胞週期進程。

【0011】此外，CDK2/週期蛋白E使致癌Myc磷酸化以對抗ras誘導的衰老，突出了CDK2在myc/ras誘導的腫瘤發生中的重要性（Per Hydbring, PNAS 2010年1月5日, 107 (1) 58-63；Campaner, S., Doni, M., Hydbring, P.等人, *Nat Cell Biol* [自然細胞生物學] 12, 54-59 (2010)）。已經表明CDK2的失活對myc過表現癌細胞係綜合致死的（Jan J. Molenaar, PNAS 2009年8月4日 106 (31) 12968-12973；Sara Bolin等人, *Oncogene* [致癌基因] 37: 2850-2862 (2018)）。

【0012】中心體蛋白CP110在中心體複製/分離中起重要作用，並且需要CDK2磷酸化以誘導中心體凝集（centrosome clustering）（在M Kawakami等人, (2018) *Mol Cancer Ther* [分子癌症治療學] 17(4):724-731中綜述）。非整倍性癌細

胞在遺傳上係不穩定的，並且通常具有超數中心體。如果中心體凝集被阻斷，具有超數中心體的非整倍體細胞經歷多極分裂，從而導致後代細胞凋亡，這個過程被稱為後期災變。此外，CP110在KRAS突變肺癌中被下調，從而增強了這種癌症對CDK2抑制劑的敏感性。在KRAS突變肺癌的模型中，CDK2抑制導致了後期災變和細胞凋亡並降低了肺癌異種移植物的生長。因為具有超數中心體的非整倍體細胞在許多癌症中出現，所以可能將CDK2抑制劑擴展至KRAS突變肺癌以外的其他環境。

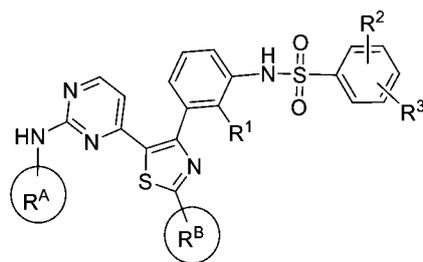
【0013】 還表明CDK2在阻斷AML中的髓系分化中起作用（Meidan Ying等人, *Blood* [血液] 2018年6月14日;131(24):2698-2711）。抑制CDK2有效地誘導AML細胞系中的粒細胞分化並阻滯AML小鼠模型中的腫瘤生長。在體外和體內都證實了CDK2抑制和全反式視黃酸（ATRA）組合在AML中的協同效應（Xuejing Shao等人, *Pharmacol Res* [藥理學研究], 2020 151: 104545）。

【0014】 還已經表明CDK2的藥理學抑制或遺傳缺失保持在用順鉑或噪音處理的動物模型中的聽力功能（參見Teitz T.等人, *J Exp Med.* [實驗醫學雜誌] 2018年4月2日;215(4):1187-1203）。因此，除了抗腫瘤療法外，CDK2抑制也可以用作針對噪音、順鉑或抗生素誘導的或年齡相關的聽力損失的有希望的預防性治療，目前針對此類聽力損失沒有食品和藥物管理局批准的藥物可用。

【0015】 考慮到CDK2在人類惡性腫瘤中的作用，需要CDK2抑制劑用於治療癌症和相關疾病。本揭露滿足此需求及相關需求。

### 【發明內容】

【0016】 在第一方面，提供了具有式 (I) 的化合物：

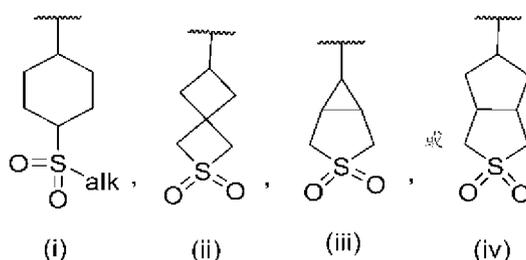


(I)

其中：

$R^1$ 係氫或鹵素；

環 $R^A$ 係具有式 (i)、(ii)、(iii) 或 (iv) 的環：



其中alk係烷基，並且每個 $R^A$ 環被獨立地選自氫、烷基和鹵素的 $R^4$ 和 $R^5$ 取代；

$R^2$ 和 $R^3$ 獨立地選自氫、烷基、環烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、和鹵代烷氧基；

環 $R^B$ 係環烷基、橋接的環烷基、雜環基、或橋接的雜環基，其中：

(A) 環 $R^B$ 的環烷基和橋接的環烷基被選自氫、鹵素、鹵代烷基和羧烷基的 $R^a$ 取代；

(B) 環 $R^B$ 的雜環基被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代，其中 $R^b$ 和 $R^c$ 獨立地選自氫、烷基、烷氧基、羧基、鹵素、鹵代烷基、和鹵代烷氧基，並且 $R^d$ 係氫、烷基、氘代烷基、環烷基（視需要被一個或兩個獨立地選自烷基、鹵素、羧基和氰基的取代基取代）、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、鹵代烷氧基、烷氧基羰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、芳基、芳烷基、雜環基、或雜芳基；並且

(C) 環 $R^B$ 的橋接的雜環基被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代，其中 $R^e$ 和 $R^f$ 獨立地選自氫、烷基、烷氧基、羧基、鹵素、鹵代烷基、和鹵代烷氧基，並且 $R^g$ 係氫、

烷基、氘代烷基、環烷基（視需要被一個或兩個獨立地選自烷基、鹵素、羥基或氰基的取代基取代）、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、鹵代烷氧基、烷氧基羰基、側氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、芳基、芳烷基、雜環基、或雜芳基；或其藥學上可接受的鹽。

【0017】在第二方面，提供了藥物組成物，其包含如第一方面中所述之具有式 (I) 的化合物（或本文所述之其任何實施方式1至66）或其藥學上可接受的鹽；以及藥學上可接受的賦形劑。

【0018】通常，相對於CDK1，具有式 (I) 的化合物選擇性地抑制CDK2。通常，相對於CDK4和/或CDK6，具有式 (I) 的化合物也選擇性地抑制CDK2。因此，在第三方面，提供了治療在患者（較佳的是，需要這種治療的患者）中的可藉由抑制CDK2治療的疾病之方法，該方法包括向該患者（較佳的是，需要這種治療的患者）施用治療有效量的如第一方面中所述之具有式 (I) 的化合物（或本文所述之其任何實施方式）或其藥學上可接受的鹽；或如本文揭露的其藥物組成物。

【0019】在第三方面的第一實施方式中，該疾病係癌症。在第三方面的第二實施方式中，該疾病係選自以下的癌症：卵巢癌（例如，漿液性癌、透明細胞癌、黏液性癌和/或子宮內膜樣癌）、子宮內膜癌、乳癌（例如，激素受體陽性乳癌和/或三陰性乳癌）、肺癌（例如，腺癌、小細胞肺癌和/或非小細胞肺癌、小細胞性癌和非小細胞性癌、支氣管癌、支氣管腺瘤和/或胸膜肺母細胞瘤）、皮膚癌（例如，黑色素瘤、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤和/或梅克爾細胞皮膚癌）、膀胱癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、小腸癌、大腸癌、直腸癌、肛門癌、胃癌（例如，管狀腺癌、乳頭狀腺癌、黏液性腺癌、印戒細胞癌和/或腺鱗癌）、頭頸癌（例如，喉癌、下嚥癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌和/或口腔癌）、肝癌（例如，肝細胞癌和/或膽管細胞癌）、前列腺癌、睪丸癌、子宮癌、食道癌、膽囊癌、胰臟

癌（例如，外分泌性胰臟癌）、胃癌、甲狀腺癌、和副甲狀腺癌。在第三方面的第三實施方式中，該疾病係藉由CDK2介導的機制對CDK4/6抑制劑具有抗性的癌症。

**【0020】** 在第四方面，提供了治療噪音、順鉑或抗生素誘導的或年齡相關的聽力損失之方法，該方法包括向患者（較佳的是，需要這種治療的患者）施用治療有效量的如第一方面中所述之具有式 (I) 的化合物（或本文所述之其任何實施方式）或其藥學上可接受的鹽；或如本文揭露的其藥物組成物。在一些實施方式中，當與年齡匹配的對照相比時，聽力損失量減少。在一些實施方式中，當與年齡匹配的對照相比時，聽力損失得到預防。

**【0021】** 在第五方面，提供了如第一方面中所述之具有式 (I) 的化合物（或本文所述之其任何實施方式）或其藥學上可接受的鹽，其用作藥物。在第四方面的一個實施方式中，該具有式 (I) 的化合物（和本文所述之其任何實施方式）或藥學上可接受的鹽可用於治療上述第三和/或第四方面（包括其中的實施方式）中揭露的疾病中的一種或多種。

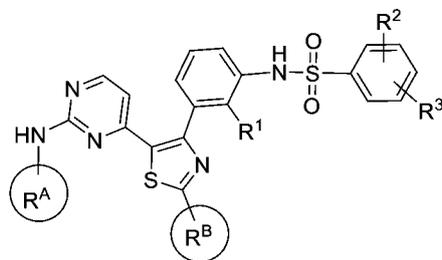
**【0022】** 在第六方面，提供了如第一方面中所述之具有式 (I) 的化合物（和本文揭露的其任何實施方式）或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療患者中的疾病的藥物的用途，在該疾病中，CDK2的活性促成該疾病的病理學和/或症狀。在第六方面的實施方式中，該疾病係在上述第三和/或第四方面（包括其中的實施方式）中揭露的疾病中的一種或多種。

**【0023】** 在第七方面中，提供了抑制CDK2之方法，該方法包括使CDK2與如第一方面中所述之具有式 (I) 的化合物（或本文所述之其任何實施方式）或其藥學上可接受的鹽接觸；使CDK2與包含如具有式 (I) 的化合物（或本文所述之其任何實施方式）或其藥學上可接受的鹽以及藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物接觸。在一個實施方式中，使CDK2與具有式 (I) 的化合物（或本文所述之其

任何實施方式) 或其藥學上可接受的鹽在體外接觸。在另一個實施方式中，使 CDK2 與具有式 (I) 的化合物 (或本文所述之其任何實施方式) 或其藥學上可接受的鹽在體內接觸。

【0024】 在涉及癌症的治療的上述方面中的任一個中，另外的實施方式包括將如第一方面中所述之具有式 (I) 的化合物 (或本文揭露的其任何實施方式) 或其藥學上可接受的鹽與至少一種另外的抗癌劑組合施用。當使用組合療法時，可以同時地或依序地施用該等藥劑。

【0025】 在第八方面，提供了製備具有式 (I) 的化合物之方法：

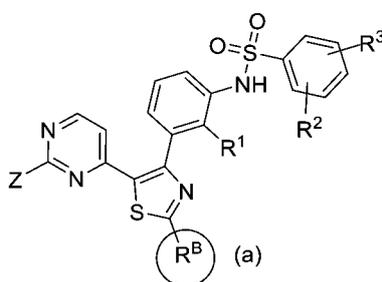


(I)

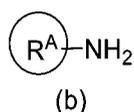
其中：

(1) 當  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、環  $R^A$  和環  $R^B$  如第一方面 (或下文其任何實施方式) 中所定義時；該方法包括：

(i) 使具有 (a) 的化合物：

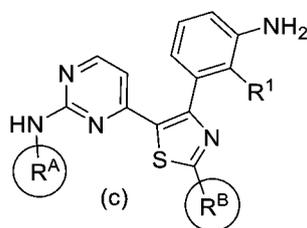


其中 Z 係在  $S_NAr$  或金屬催化的交叉偶合反應條件下的脫離基，並且  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和環  $R^B$  如第一方面 (或下文其任何實施方式) 中所定義，與具有式 (b) 的胺反應：

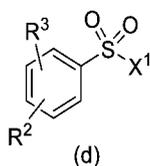


其中環 $R^A$ 如第一方面（或下文其任何實施方式）中所定義；或

(ii) 使具有 (c) 的化合物：

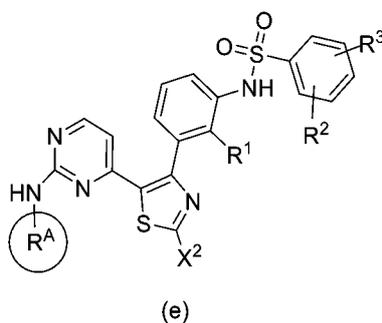


其中 $R^1$ 、 $R^A$ 和環 $R^B$ 如第一方面（或下文其任何實施方式）中所定義，與具有式 (d) 的磺醯基化合物反應：



其中 $X^1$ 係在親核取代反應條件下的脫離基，並且 $R^2$ 和 $R^3$ 如第一方面（或下文其任一實施方式）中所定義；或

(2)當 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和環 $R^A$ 如第一方面（或下文其任何實施方式）所定義，且環 $R^B$ 係被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代的雜環基胺基或被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代的橋接的雜環基胺基，並且該雜環基胺基和橋接的雜環基胺基經由環氮原子連接至噻唑環時，該方法包括使具有式 (e) 的化合物：



其中 $X^2$ 係在 $S_NAr$ 或金屬催化的交叉偶合反應條件下的脫離基，並且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和環 $R^A$ 如第一方面（或下文其任何實施方式）中所定義，與具有式 (f) 的胺化合物反應：



其中環 $R^B$ 係被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代的雜環基胺基或被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代的橋接的雜環基胺基；以及

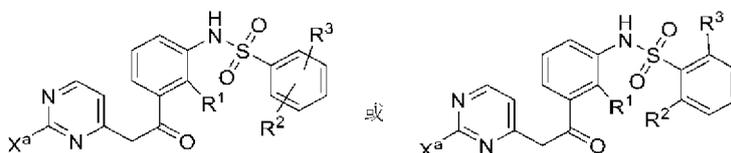
(3)視需要修飾 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 中的一種或多種以提供具有式(I)的化合物；

(4)視需要形成自上述步驟(1)、(2)和/或(3)獲得的具有式(I)的化合物的酸加成鹽；以及

(5)視需要形成自步驟(1)、(2)、(3)和/或(4)獲得的具有式(I)的化合物的酸加成鹽的游離鹼。

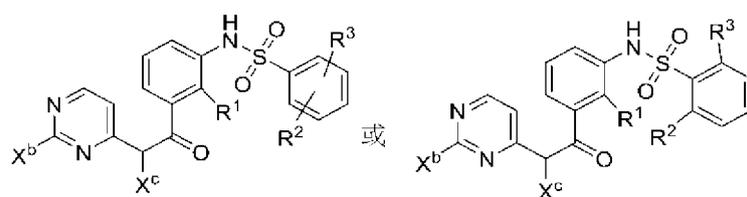
**【0026】** 在第八方面的實施方式中， $Z$ 係鹵素或烷基磺醯基，例如甲基磺醯基，並且 $X^1$ 和 $X^2$ 係鹵素（如氯或溴）。

在第九方面，提供了具有下式的中間體：



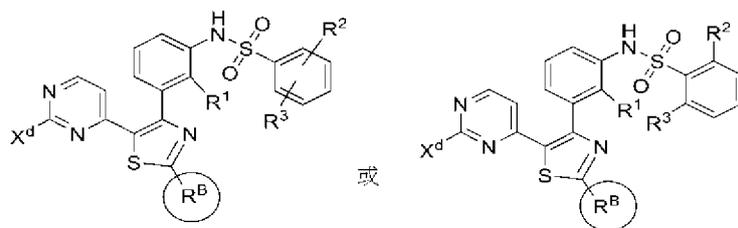
其中 $X^a$ 係在 $S_NAr$ 或金屬催化的交叉偶合反應條件下的脫離基， $R^1$ 係氫或鹵素，並且 $R^2$ 和 $R^3$ 獨立地選自氫、烷基、環烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基和鹵代烷氧基（或下文揭露的其任何實施方式）；條件係當 $R^2$ 和 $R^3$ 之一係氫或鹵素時，則 $R^2$ 和 $R^3$ 中的另一個係烷基、環烷基、烷氧基、鹵代烷基、和鹵代烷氧基（或下文揭露的其任何實施方式）。在第九方面的一個實施方式中， $X^a$ 係鹵素（例如，氯、溴）或烷基磺醯基（例如，甲基磺醯基）。

**【0027】** 在第十方面，提供了具有下式的中間體：



其中 $X^b$ 係在 $S_NAr$ 或金屬催化的交叉偶合反應條件下的脫離基，並且 $X^c$ 係在親核加成反應條件下的脫離基， $R^1$ 係氫或鹵素，並且 $R^2$ 和 $R^3$ 獨立地選自氫、烷基、環烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、和鹵代烷氧基（或下文揭露的其任何實施方式）；條件係當 $R^1$ 係鹵素時，則 $R^2$ 和 $R^3$ 不同時係鹵素。在第十方面的一個實施方式中， $X^b$ 和 $X^c$ 獨立地是鹵素（例如，氯或溴）。在第十方面的另一個實施方式中， $X^b$ 係氯，並且 $X^c$ 係溴。

【0028】 在第十一方面，提供了具有下式的中間體：



其中：

$X^d$ 係在 $S_NAr$ 或金屬催化的偶合條件下的脫離基；

$R^1$ 係氫或鹵素；

$R^2$ 和 $R^3$ 獨立地選自氫、烷基、環烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、和鹵代烷氧基；

環 $R^B$ 係環烷基、橋接的環烷基、雜環基、或橋接的雜環基，其中：

(A) 環烷基被選自鹵素、鹵代烷基和羧烷基的 $R^a$ 取代，並且環 $R^B$ 的橋接的環烷基被選自氫、鹵素、鹵代烷基和羧烷基的 $R^a$ 取代；

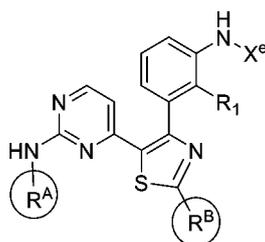
(B) 環 $R^B$ 的雜環基被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代，其中 $R^b$ 和 $R^c$ 獨立地選自氫、烷氧基、羧基、鹵素、鹵代烷基、和鹵代烷氧基，並且 $R^d$ 係氫、烷基、氘代

烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、鹵代烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、芳基、芳烷基、雜環基、或雜芳基；並且

(C) 環 $R^B$ 的橋接的雜環基被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代，其中 $R^e$ 和 $R^f$ 獨立地選自氫、烷基、烷氧基、羥基、氰基、鹵素、鹵代烷基、和鹵代烷氧基，並且 $R^g$ 係氫、烷基、氘代烷基、環烷基（視需要被一個或兩個獨立地選自烷基、鹵素、羥基或氰基的取代基取代）、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、鹵代烷氧基、烷氧基羰基、側氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、芳基、芳烷基、雜環基、或雜芳基；（或下文揭露的 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、環 $R^A$ 和環 $R^B$ 的任一實施方式）。

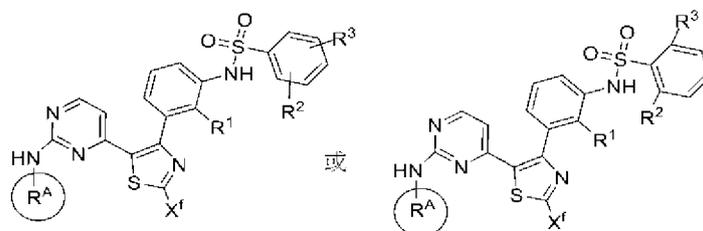
【0029】 在第十一方面的一個實施方式中， $X^d$ 係鹵素（例如，氯或溴）或烷基磺醯基（例如，甲基磺醯基）。

【0030】 在第十二方面，提供了具有下式的中間體：



其中 $X^e$ 係H或胺基保護基，並且 $R^1$ 、 $R^A$ 和 $R^B$ 如第一方面（或下文揭露的其任何實施方式）中所揭露。在第十二方面的一個實施方式中， $X^e$ 係烷基羰基（例如，乙醯基）。

【0031】 在第十三方面，提供了具有下式的中間體：



其中 $X^f$ 係胺基或鹵素，並且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^A$ 如第一方面（或下文揭露的其任一實施方式）中所揭露。

**【圖式簡單說明】**

**【0032】** 無

**【實施方式】**

**【0033】** 本申請要求2022年3月28日提交的美國臨時申請案號63/362,036的優先權，將其內容藉由引用以其整體併入本文。

定義：

**【0034】** 除非另外說明，否則在本說明書和申請專利範圍中使用的以下術語係出於本申請的目的定義的並且具有以下含義：

**【0035】** 「烷基」意指具有一至六個碳原子的直鏈飽和單價烴基或具有三至六個碳原子的支鏈飽和單價烴基，例如，甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基、戊基等。

**【0036】** 除非另外說明，否則「伸烷基」意指具有一至六個碳原子的直鏈飽和二價烴基或具有三至六個碳原子的支鏈飽和二價烴基，例如，亞甲基、伸乙基、伸丙基、1-甲基伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、伸戊基等。

**【0037】** 「烷氧基」意指-OR基團（其中R係如上所定義的烷基），例如甲氧基、乙氧基、丙氧基或2-丙氧基、正丁氧基、異丁氧基或三級丁氧基等。

**【0038】** 「胺基」意指-NH<sub>2</sub>。

**【0039】** 「烷基胺基」意指-NHR（其中R係如上所定義的烷基），例如甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基等。

**【0040】** 「烷基羰基」意指-C(O)OR<sup>z</sup>基團（其中R<sup>z</sup>係如上所定義的烷基），例如，乙氧基羰基、乙氧基羰基等。

【0041】 「芳基」意指具有6至10個環原子的單價單環或雙環芳香族烴基，例如，苯基或萘基。

【0042】 「芳烷基」意指-(伸烷基)- $R^z$ 基團，其中 $R^z$ 係如上所定義的芳基。實例包括但不限於苄基、苯乙基等。

【0043】 「橋接的環烷基」意指具有5至10個環碳環原子的飽和單價雙環或三環烴基，其中一個或兩個環原子藉由 $(CR^zR^{z1})_n$ 基團（其中 $n$ 係選自1至3（包括端值）的整數並且 $R^z$ 和 $R^{z1}$ 獨立地是H或甲基）連接至一個或多個不相鄰環原子（在本文中也可以稱為「橋接」基團）。為了清楚起見，當橋接的環烷基係二環時，它具有一個橋接基團，並且當橋接的環烷基係三環時，它具有兩個橋接基團。實例包括但不限於雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.2]-辛基、金剛烷基等。

【0044】 「橋接的雜環基」意指具有5至9個環碳環原子的飽和單價雙環基團，其中兩個不相鄰的環原子藉由 $(CR^zR^{z1})_n$ 基團（其中 $n$ 係1至3並且 $R^z$ 和 $R^{z1}$ 獨立地是H或甲基）連接（在本文中也可以稱為「橋接」基團），並且進一步地，其中一個或兩個環碳原子（包括橋接基團中的原子）被選自N、O和 $S(O)_n$ 的雜原子替代，其中 $n$ 係選自0至2（包括端值）的整數。當橋接的雜環基基團含有至少一個氮原子時，其在本文中也被稱為橋接的雜環基胺基並且是橋接的雜環基基團的子集。實例包括但不限於2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、吡啶基、7-氧雜雙環[2.2.1]庚基等。

【0045】 「環烷基」意指三至十個碳原子的單環飽和單價烴基。實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

【0046】 「二烷基胺基」意指-NRR'，其中R和R'獨立地是如上所定義的烷基，例如，二甲基胺基、二乙基胺基、甲基丙基胺基等。

【0047】 「氙代烷基」意指如上所定義的烷基，其被一個、兩個或三個氙取代，例如三氙代甲基。

【0048】 「鹵素」意指氟、氯、溴、或碘，較佳的是氟或氯。

【0049】 「鹵代烷基」意指如上所定義的烷基基團，其被一個或多個鹵素原子（例如，一至五個鹵素原子（如氟或氯））取代，包括被不同鹵素取代的那些，例如， $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 等。當烷基僅被氟取代時，在本申請中其可以被稱作氟烷基。

【0050】 「鹵代烷氧基」意指 $-\text{OR}$ 基團，其中R係如上所定義的鹵代烷基，例如， $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 等。當R係鹵代烷基（其中該烷基僅被氟取代）時，在本申請中其被稱作氟烷氧基。

【0051】 「羥基烷基」意指被一個或兩個羥基基團取代的具有一至六個碳原子的直鏈單價羥基或具有三至六個碳的支鏈單價羥基，條件係如果存在兩個羥基基團，則它們兩個不在同一碳原子上。代表性實例包括但不限於羥基甲基、2-羥基-乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1-(羥基甲基)-2-甲基丙基、2-羥基丁基、3-羥基丁基、4-羥基丁基、2,3-二羥基丙基、1-(羥基甲基)-2-羥基乙基、2,3-二羥基丁基、3,4-二羥基丁基和2-(羥基甲基)-3-羥基丙基，較佳的是2-羥基乙基、2,3-二羥基丙基、和1-(羥基甲基)-2-羥基乙基。

【0052】 除非另有說明，否則「雜芳基」意指具有5至10個環原子的單價單環或雙環芳香族基團，其中一個或多個（在一個實施方式中，一、二或三個）環原子係選自N、O或S的雜原子，剩餘的環原子係碳。代表性實例包括但不限於吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、異吡啶基、嘧啶基、異嘧啶基、苯并噻唑基、苯并嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、三唑基、四唑基等。如本文所定義，術語「雜芳基」和「芳基」係相互排斥的。當該雜芳基環含有5個或6個環原子並且是單環時，其在本文中也稱作

5員或6員單環雜芳基。當該雜芳基環含有9個或10個環原子並且是雙環時，其在本文中也被稱為9員或10員稠合雙環雜芳基。

**【0053】** 除非另有說明，否則「雜環基」意指具有4至8個環原子的飽和單價單環基團，其中一個或兩個環原子係獨立地選自N、O和S(O)<sub>n</sub>（其中n係從0至2的整數）的雜原子，剩餘的環原子係C。另外，在該雜環基環中的一個或兩個環碳原子可以視需要被-C(=O)-基團替代。更特別地，術語雜環基包括但不限於吡咯啉基、哌啉基、高哌啉基、2-側氧基吡咯啉基、2-側氧基哌啉基、咪啉基、哌啉基、四氫-哌喃基、硫咪啉基等。當該雜環基基團含有至少一個氮原子時，其在本文中也被稱為雜環基胺基並且是雜環基基團的子集。

**【0054】** 如本文單獨或組合使用的，術語「側氧基」係指=O。

**【0055】** 本揭露還包括具有式 (I) 的化合物的受保護的衍生物。例如，當具有式 (I) 的化合物含有基團（如羥基、羧基或含有一個或多個氮原子的任何基團）時，該等基團可以被合適的保護基團保護。合適保護基團的綜合列表可以發現於 T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* [有機合成中的保護基團], 第5版, John Wiley & Sons, Inc. [約翰·威利父子出版公司] (2014)中，將該文獻的揭露內容藉由引用以其整體併入本文。本揭露之化合物的受保護的衍生物可以藉由本領域熟知之方法製備。

**【0056】** 本揭露還包括具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽的多晶形式和氬代形式。

**【0057】** 術語「前驅藥」係指在體內變得更具活性的化合物。某些具有式 (I) 的化合物也可以作為前驅藥存在，如在 *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* [藥物和前驅藥代謝中的水解：化學、生物化學和酶學]（參見，Testa, Bernard和Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, 蘇黎世, 瑞士 2003）中所述。本文描述的化合物的前驅藥係在生理條件

下容易進行化學變化以提供活性化合物的化合物的結構修飾形式。因為在一些情況下前驅藥比化合物或母體藥物更容易施用，所以它們經常是有用的。例如，它們可以藉由口服施用而具有可生物利用性，然而母體藥物卻不行。本領域已知多種前驅藥衍生物，如依賴前驅藥的水解切割或氧化活化的那些。前驅藥的實例（而不限於）將是作為酯（「前驅藥」）施用的化合物，但是然後代謝水解為羧酸，活性實體。另外的實例包括化合物的肽基衍生物。

**【0058】** 化合物的「藥學上可接受的鹽」意指藥學上可接受的並且具有母體化合物的所希望的藥理學活性的鹽。此類鹽包括：

與無機酸（如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等）形成的酸加成鹽；或與有機酸（如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、葡萄糖庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸等）形成的酸加成鹽；或

當母體化合物中存在的酸性質子被金屬離子（例如，鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子）替代；或與有機鹼（如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇、*N*-甲基葡糖胺等）配位時形成的鹽。應理解，藥學上可接受的鹽係無毒的。關於合適的藥學上可接受的鹽的另外資訊可以發現於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* [雷明頓藥物科學]，第17版，Mack Publishing Company [馬克出版公司]，伊斯頓，賓夕法尼亞州，1985中，將其藉由引用以其整體併入本文。

**【0059】** 具有式 (I) 的化合物可以具有不對稱中心。含有不對稱取代的原子的具有式 (I) 的化合物可以以光學活性形式或外消旋形式分離。化合物的單獨

的立體異構物可以從含有手性中心的可商購的起始材料合成，或藉由製備鏡像異構物產物的混合物隨後分離（如轉化成非鏡像異構物的混合物隨後分離或重結晶、層析技術、在手性層析柱上直接分離鏡像異構物、或本領域已知的任何其他適當之方法）來得到。除非具體地指出具體的立體化學形式或異構物形式，所有的手性形式、非鏡像異構物形式、手性形式和非鏡像異構物形式的所有混合物以及外消旋形式都在本揭露之範圍之內。熟悉該項技術者還應理解，當化合物表示為(R)立體異構物時，它可以含有對應的(S)立體異構物作為雜質，並且反之亦然。

**【0060】** 某些具有式 (I) 的化合物可以以互變異構物和/或幾何異構物存在。所有可能的互變異構物以及順式和反式異構物（作為單獨的形式及其混合物）都在本揭露之範圍之內。另外，如本文所用，雖然僅列出了幾個實例，但是術語烷基包括所述烷基基團的所有可能的異構物形式。此外，當該等環狀基團（如芳基）被取代時，雖然僅列出了幾個實例，但是其包括所有可能的異構物。此外，具有式 (I) 的化合物的所有水合物都在本揭露之範圍之內。

**【0061】** 具有式 (I) 的化合物還可以在構成此類化合物的一個或多個原子上含有非天然量的同位素。非天然量的同位素可以被定義為範圍從自然中發現的量至所討論的原子的100%的量，僅在一種或多種同位素富集原子的存在方面不同。可以併入本發明的化合物（如具有式 (I) 的化合物（以及本文揭露的其任何實施方式，包括具體化合物））中的示例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，分別為諸如<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>123</sup>I和<sup>125</sup>I。同位素標記的化合物（例如，用<sup>3</sup>H和<sup>14</sup>C標記的化合物）可以用於化合物或基質組織分佈測定中。氚代的（即，<sup>3</sup>H）和碳-14（即，<sup>14</sup>C）同位素因其容易製備和可檢測性而可以是有用的。此外，用較重的同位素如氘（即，<sup>2</sup>H）的取代可以賦予由更大的代謝穩定性產生的某些

治療優勢（例如，增加的體內半衰期或降低的劑量需求）。在一些實施方式中，在具有式 (I) 的化合物（包括在下表 I 中）中，一個或多個氫原子被<sup>2</sup>H或<sup>3</sup>H替代，或者一個或多個碳原子被<sup>13</sup>C-或<sup>14</sup>C-富集的碳替代。正電子發射同位素（如<sup>15</sup>O、<sup>13</sup>N、<sup>11</sup>C和<sup>15</sup>F）可用於正電子發射斷層成像（PET）研究，以檢查基質受體的佔有率。通常藉由以下與本文方案或實例中揭露的那些類似的程序，藉由用同位素標記的試劑取代非同位素標記的試劑，可以製備同位素標記的化合物。

**【0062】** 「藥學上可接受的載劑或賦形劑」意指在製備藥物組成物中有用的載劑或賦形劑，其通常是安全、無毒的並且不是生物學上或其他方面不希望的，並且包括對於獸用連同人類藥用係可接受的載劑或賦形劑。如在本說明書和申請專利範圍中使用的「藥學上可接受的載劑/賦形劑」包括一種和超過一種此類賦形劑兩者。

**【0063】** 如本文使用的，術語「約」旨在限定它所修飾的數值，表示這個值為在誤差界限之內的變數。當沒有列舉出特定的誤差範圍（例如，數據圖或表中給出的平均值的標準差）時，術語「約」應理解為表示涵蓋±10%，較佳的是為±5%的範圍，包括所列舉的值和範圍。

**【0064】** 如本文使用的短語「視需要」或「視需要的」意指隨後描述的事件或情況可能但不必發生，並且該描述包括事件或情況發生的情形和事件或情況不發生的情形。例如，短語「視需要被烷基取代的環烷基」意在涵蓋未被烷基取代的環烷基和被烷基取代的環烷基。

**【0065】** 如本文所用的術語「疾病」旨在係大體同義的，並且可以與術語「障礙」、「綜合症」和「病症」（如在醫學病症中）互換使用，其中所有該等都反映了人或動物體的或者損害了其正常功能的部分之一的異常情況，典型表現為區別的體征和症狀，並且使人或動物有減少的壽命期限或生活品質。

**【0066】** 術語「組合療法」意指施用兩種或更多種治療劑以治療本揭露中描述的疾病或障礙。這種施用涵蓋以基本上同時的方式共同施用該等治療劑，如以具有固定比率的活性成分的單個膠囊施用或以每種活性成分的多個分開的膠囊施用。此外，這種施用還涵蓋以依序的方式使用每種類型的治療劑。在任一種情況下，治療方案將在治療本文所述之病症或障礙方面提供藥物組合的有益效果。

**【0067】** 術語「患者」與術語「受試者」大體同義，並且包括所有哺乳動物，包括人。患者的實例包括人、牲畜（如牛、山羊、綿羊、豬和兔）和伴生動物（如狗、貓、兔和馬）。較佳的是，患者係人。

**【0068】** 「治療（treating或treatment）」疾病包括：

(1)預防該疾病，即，使疾病的臨床症狀在可能暴露於或易患該疾病但尚未經歷或顯示出該疾病的症狀的哺乳動物中不發展；

(2)抑制該疾病，即，延遲、阻滯（即，穩定）或降低該疾病或其臨床症狀的發展或嚴重程度；或

(3)緩解該疾病，即，使該疾病或其臨床症狀消退。

**【0069】** 在一個實施方式中，治療疾病或疾病的治療包括抑制該疾病，即延遲、阻滯或降低該疾病或其臨床症狀的發展或嚴重程度；或緩解該疾病，即，使該疾病或其臨床症狀消退。

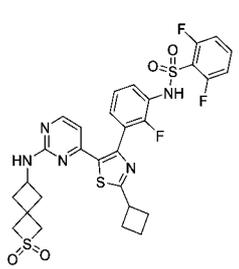
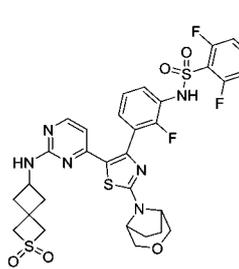
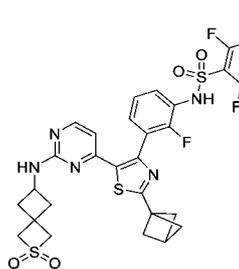
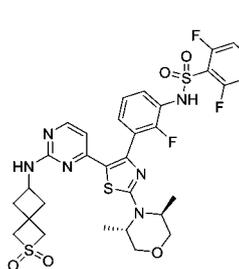
**【0070】** 「治療有效量」意指當向患者施用以用於治療疾病時，足以影響該疾病的此類治療的本揭露化合物或其藥學上可接受的鹽的量。「治療有效量」將根據化合物、疾病及其嚴重程度以及所要治療的哺乳動物的年齡、體重等變化。

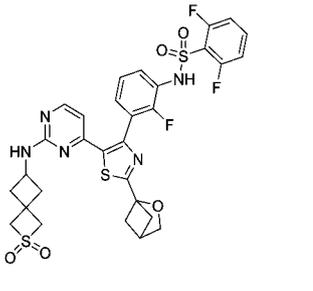
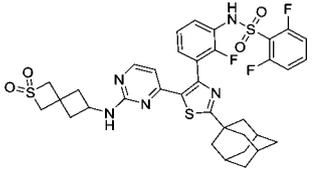
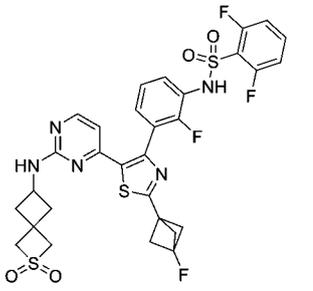
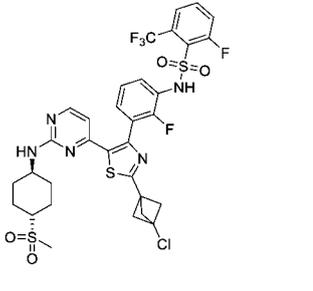
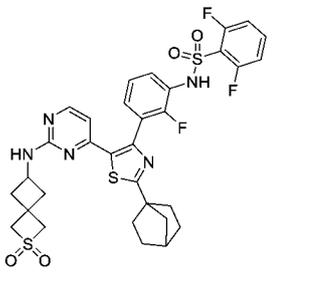
**【0071】** 與CDK2相關的術語「抑制」和「降低」或該等術語的任何變體包括任何可測量的減少或完全抑制以達到所希望的結果。例如，減少可以是與正常

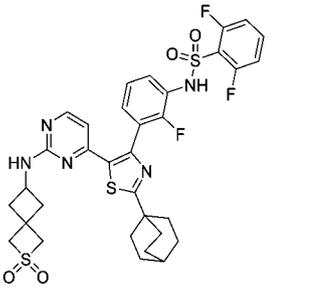
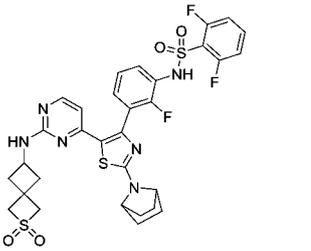
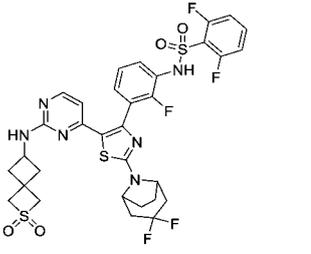
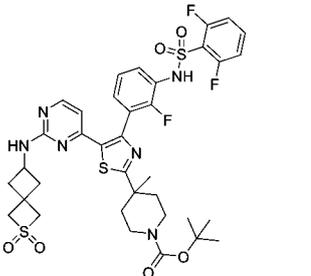
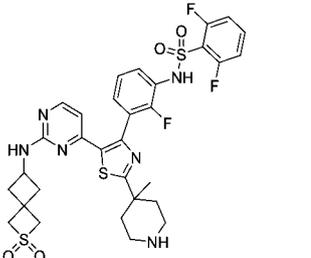
活性相比，CDK2活性降低約、至多約或至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多，或其中可衍生的任何範圍。

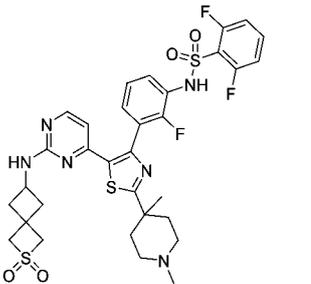
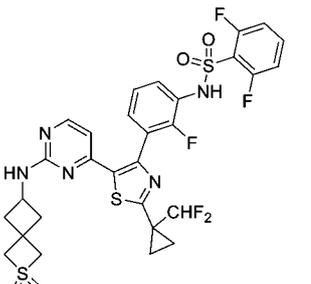
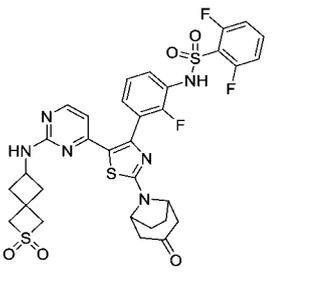
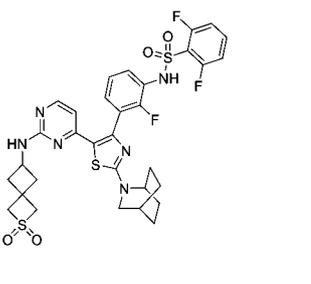
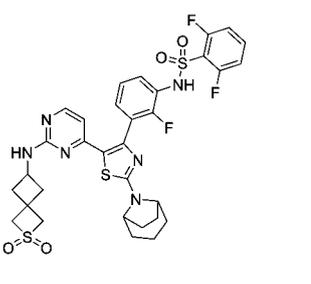
【0072】所製備的本揭露之代表性化合物揭露於下表 I 中：

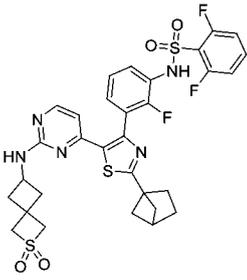
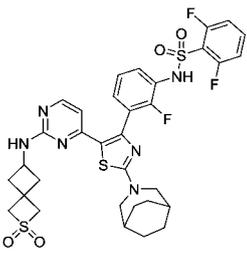
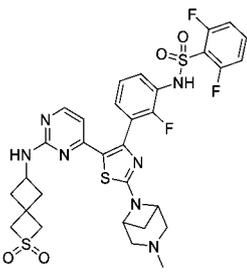
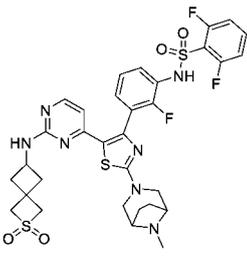
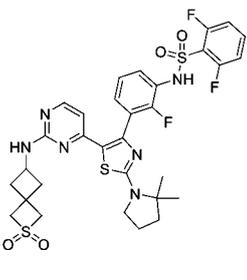
[表I]

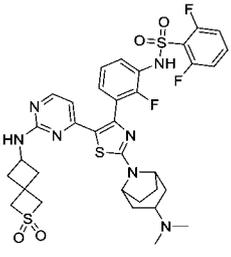
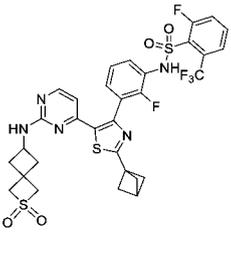
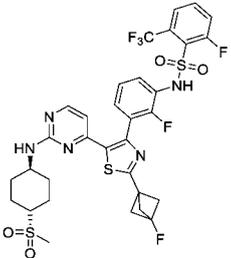
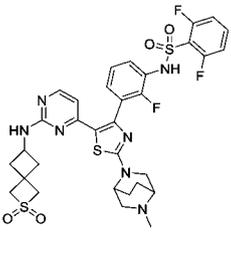
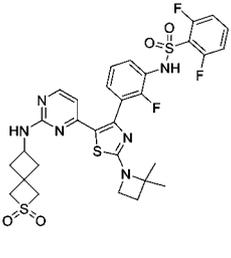
化合物 編號	結構	名稱
1		N-(3-(2-環丁基-5-(2-((2,2-二側氧基(dioxido)-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
2		N-(3-(2-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
3		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
4		N-(3-(2-((3S,5S)-3,5-二甲基咪啉代)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

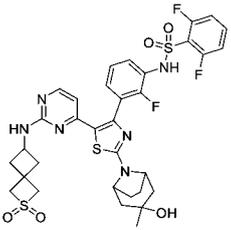
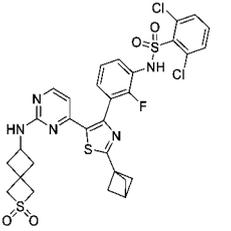
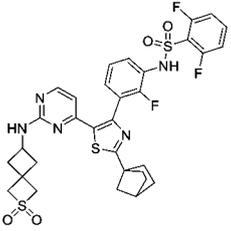
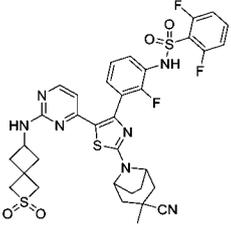
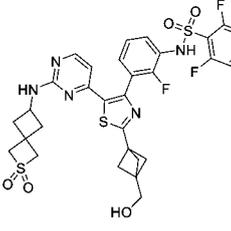
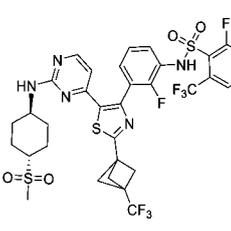
5		N-(3-(2-(2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
6		N-(3-(2-((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
7		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
8		N-(3-(2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
9		N-(3-(2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

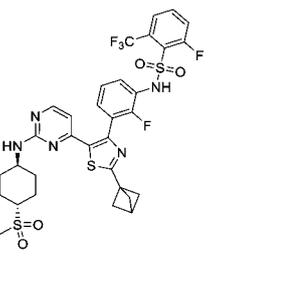
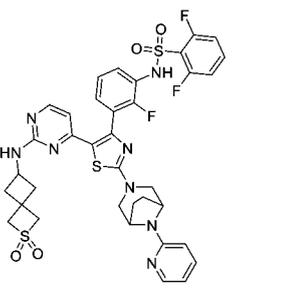
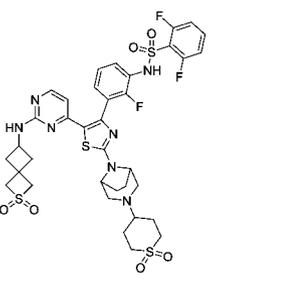
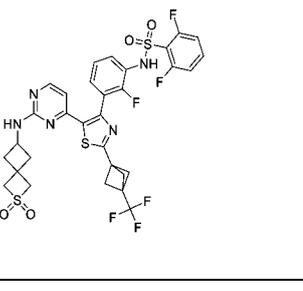
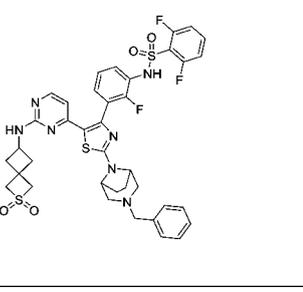
10		N-(3-(2-(雙環[2.2.2]辛-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
11		N-(3-(2-(7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
12		N-(3-(2-(3,3-二氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
13		4-(4-(3-((2,6-二氟苯基)磺醯胺基)-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯
14		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

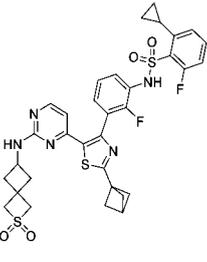
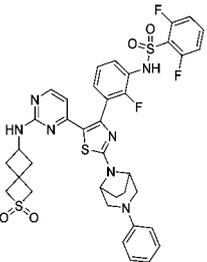
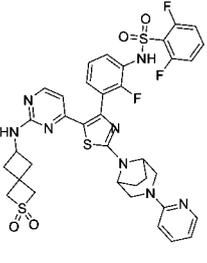
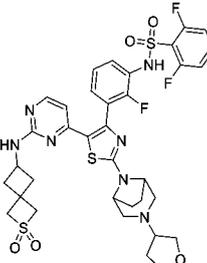
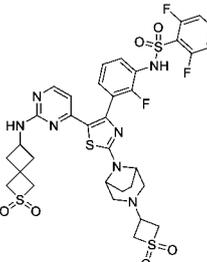
15		N-(3-(2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
16		N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
17		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
18		N-(3-(2-(2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
19		N-(3-(2-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

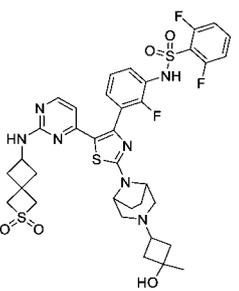
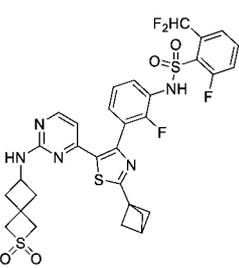
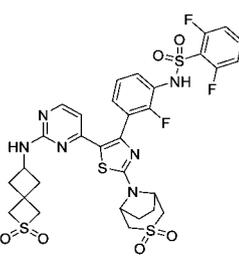
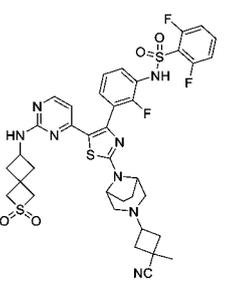
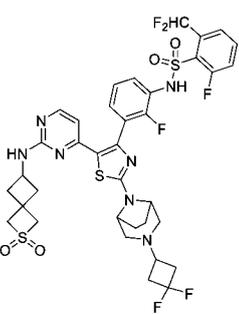
20		N-(3-(2-(雙環[2.1.1]己-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
21		N-(3-(2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
22		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
23		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
24		N-(3-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

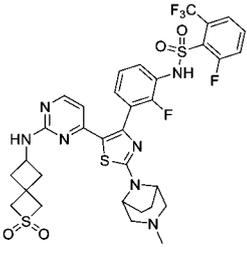
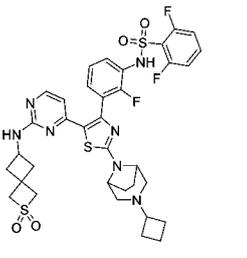
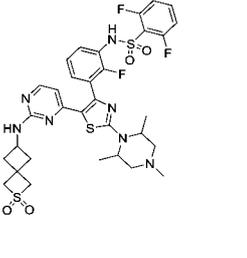
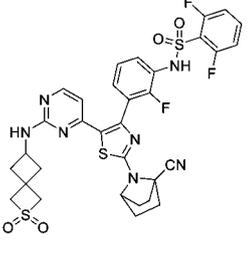
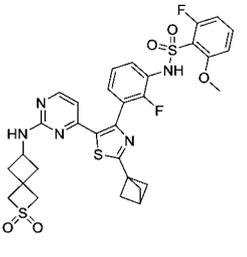
25		N-(3-(2-(3-(二甲基氨基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
26		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
27		2-氟-N-(2-氟-3-(2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
28		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
29		N-(3-(2-(2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

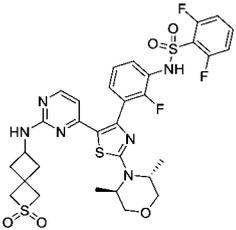
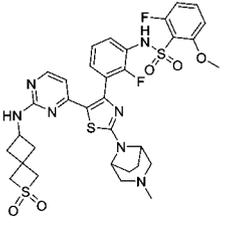
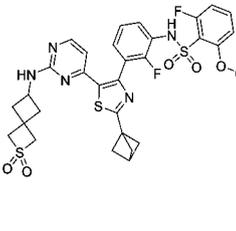
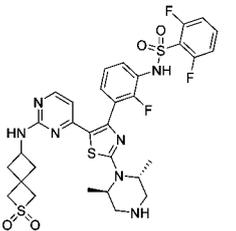
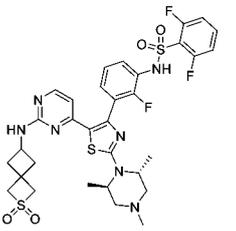
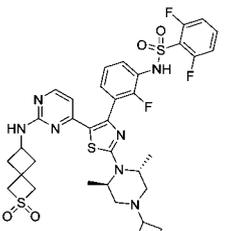
30		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-羥基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
31		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氯苯磺醯胺
32		N-(3-(2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
33		N-(3-(2-(3-氰基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
34		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
35		2-氟-N-(2-氟-3-(5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)-環己基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)-雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺

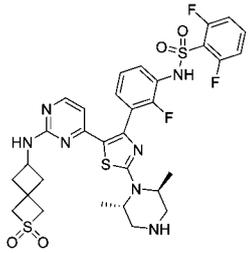
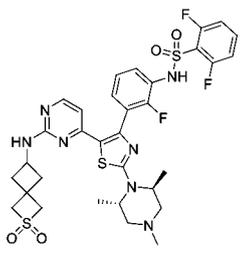
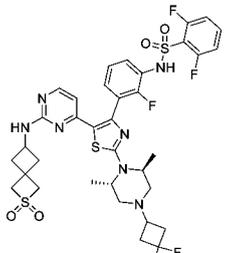
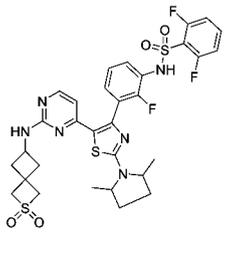
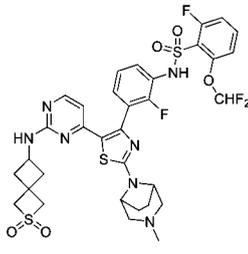
36		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
37		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(8-(吡啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
38		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(1,1-二側氧基四氫-2H-噻喃-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
39		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
40		N-(3-(2-(3-苄基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

41		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-環丙基-6-氟苯磺醯胺
42		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-苯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
43		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(吡啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
44		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(四氫呋喃-3-基)-3,8-二氮雜雙環-[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟-苯磺醯胺
45		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

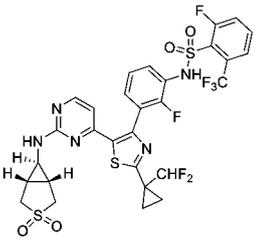
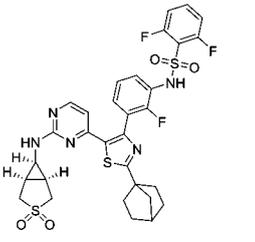
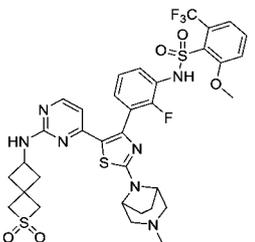
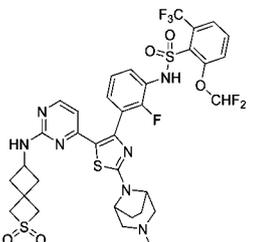
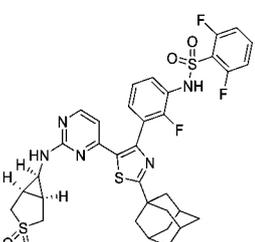
46		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(3-羥基-3-甲基環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
47		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲基)-6-氟苯磺醯胺
48		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3,3-二側氧基-3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
49		N-(3-(2-(3-(3-氰基-3-甲基環丁基)-3,8-二氮雜雙環-[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
50		N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲基)-6-氟苯磺醯胺

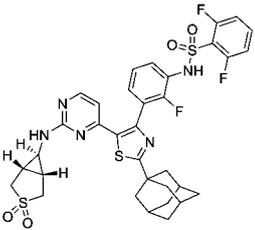
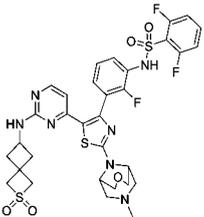
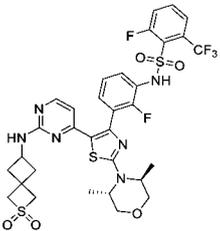
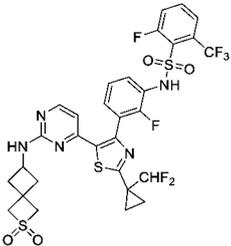
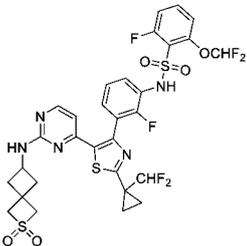
51		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺
52		N-(3-(2-(3-環丁基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
53		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(2,4,6-三甲基咪吡啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
54		N-(3-(2-(1-氰基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
55		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-甲氧基苯磺醯胺

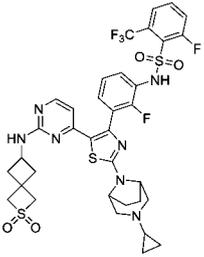
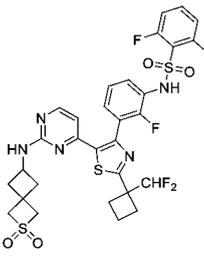
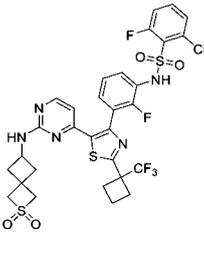
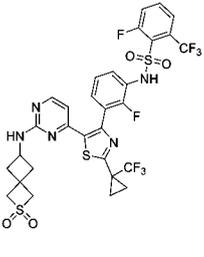
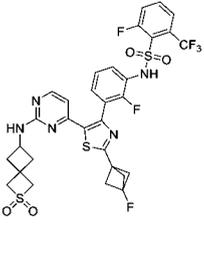
56		N-(3-(2-((3R,5R)-3,5-二甲基咪啉代)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
57		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-甲氧基苯磺醯胺
58		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯磺醯胺
59		N-(3-(2-((2R,6R)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
60		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-((2R,6R)-2,4,6-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
61		N-(3-(2-((2R,6R)-4-(3,3-二氟環丁基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟-苯磺醯胺

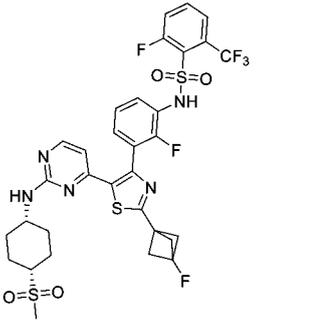
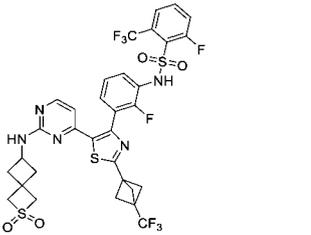
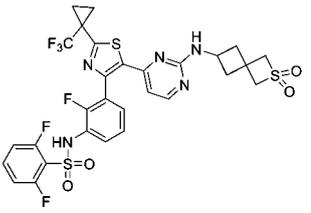
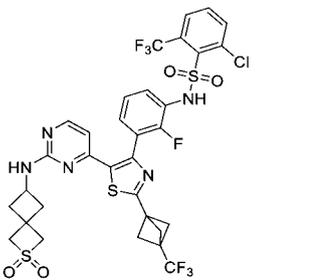
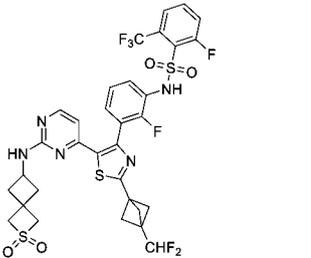
62		N-(3-(2-((2S,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
63		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-((2S,6S)-2,4,6-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
64		N-(3-(2-((2S,6S)-4-(3,3-二氟環丁基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟-苯磺醯胺
65		N-(3-(2-(2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
66		2-(二氟甲氧基)-N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-氟苯磺醯胺

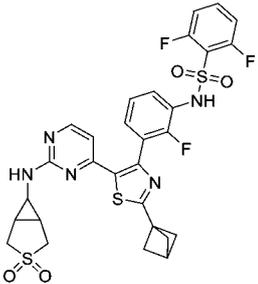
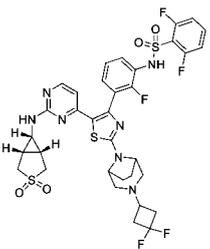
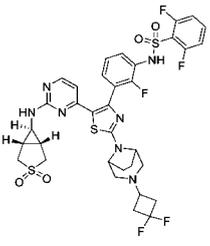
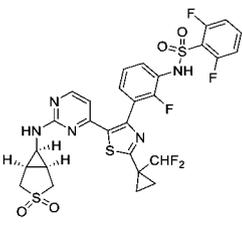
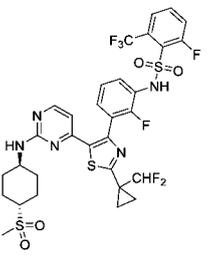
67		N-(3-(2-(2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
68		N-(3-(5-(2-(((1S,5S)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
69		N-(3-(5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
70		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-((2S,6S)-2,4,6-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
71		N-(3-(2-(2,4-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

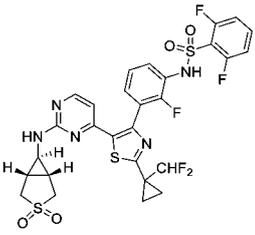
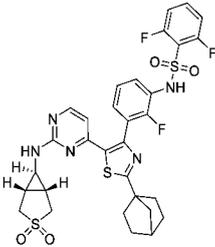
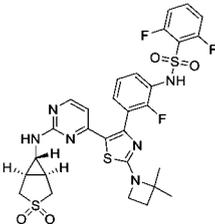
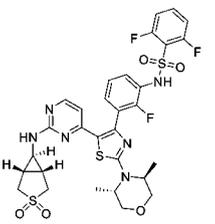
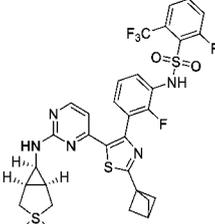
72		N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
73		N-(3-(2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
74		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
75		2-(二氟甲氧基)-N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
76		N-(3-(2-(((3R,5R,7R)-金剛烷-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

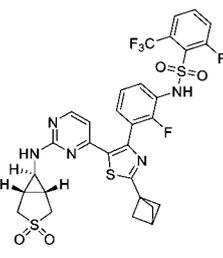
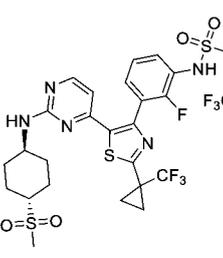
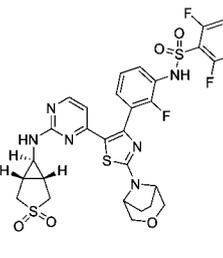
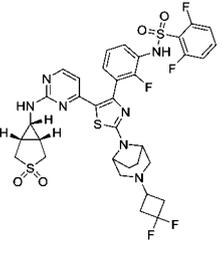
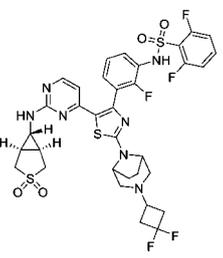
77		N-(3-(2-(((3R,5R,7R)-金剛烷-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
78		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(7-甲基-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
79		N-(3-(2-(((3S,5S)-3,5-二甲基咪啉代)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
80		N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
81		2-(二氟甲氧基)-N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-氟苯磺醯胺

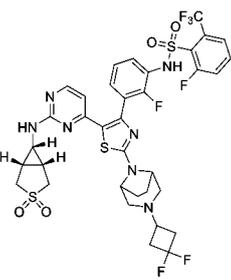
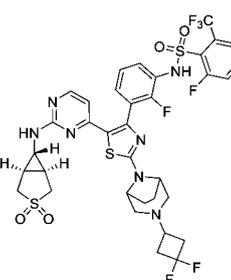
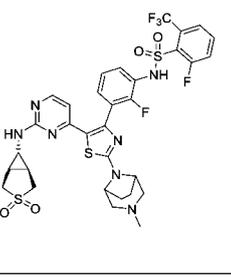
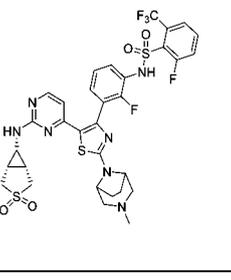
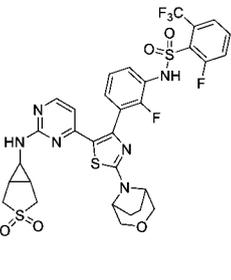
82		N-(3-(2-(3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
83		N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丁基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
84		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(1-(三氟甲基)環丁基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
85		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
86		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺

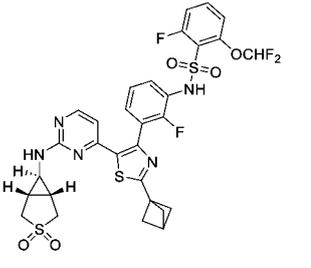
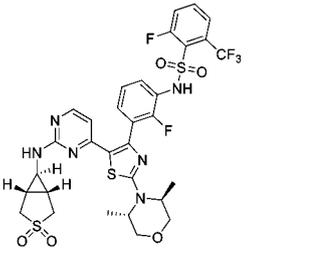
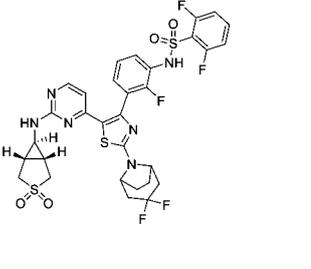
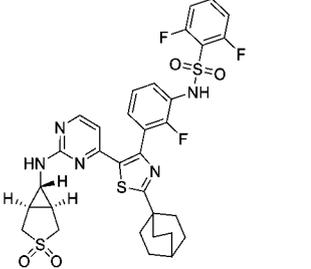
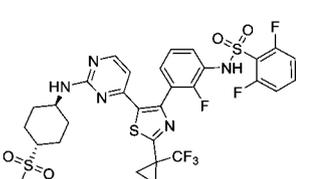
87		2-氟-N-(2-氟-3-(2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)環己基)-胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
88		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺
89		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
91		2-氯-N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環-[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
92		N-(3-(2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺

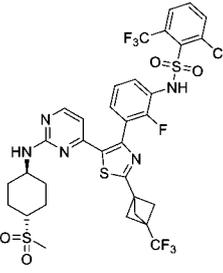
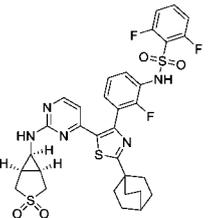
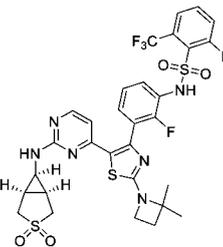
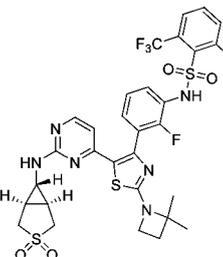
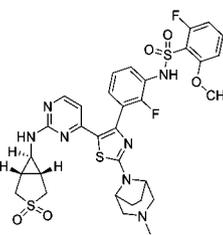
93		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
94		N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
95		N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
96		N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
97		N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺

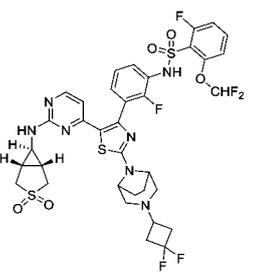
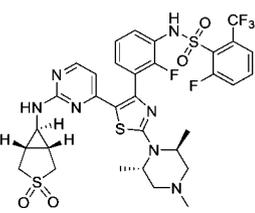
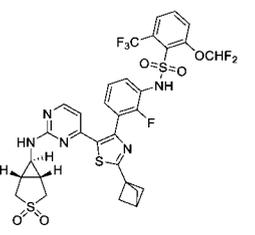
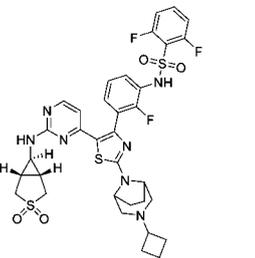
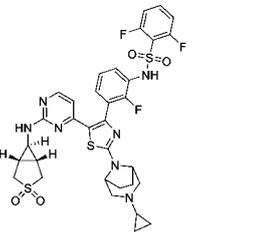
98		N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
99		N-(3-(2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
100		N-(3-(2-(2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
101		N-(3-(2-((3S,5S)-3,5-二甲基咪啉代)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
102		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺

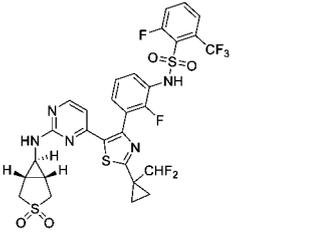
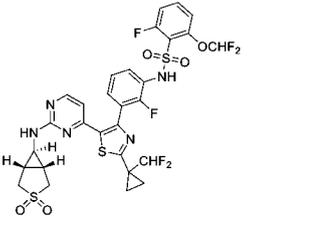
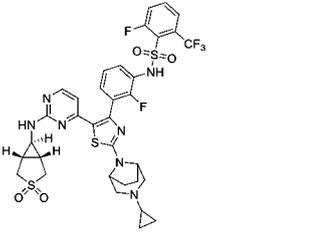
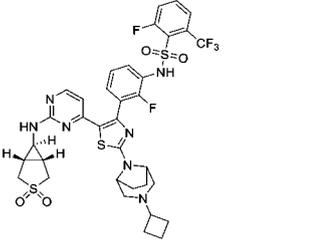
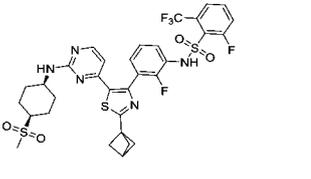
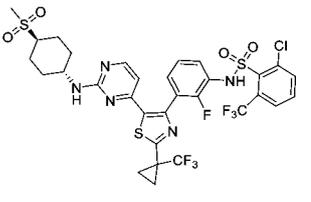
103		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
104		2-氟-N-(2-氟-3-(5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)-環己基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(1-(三氟甲基)-環丙基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
105		N-(3-(2-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
106		N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
107		N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

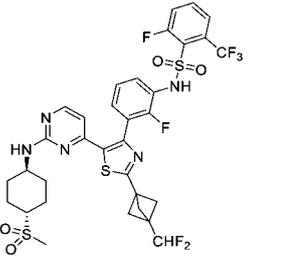
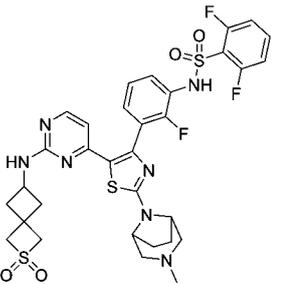
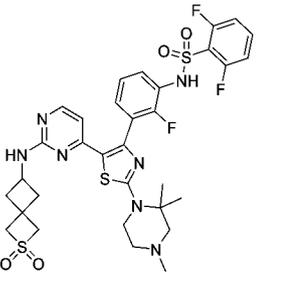
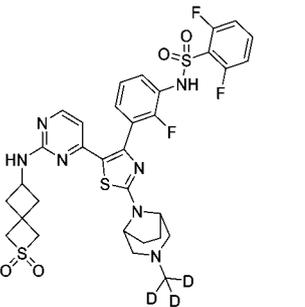
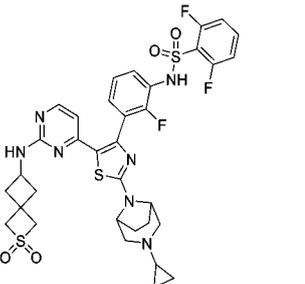
108		N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
109		N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
110		N-(3-(5-(2-(((1S,5S)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
111		N-(3-(5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
112		N-(3-(2-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺

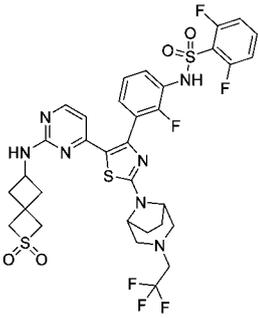
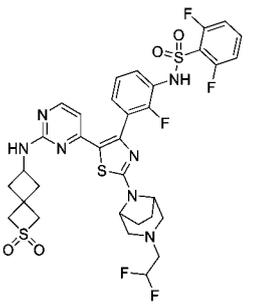
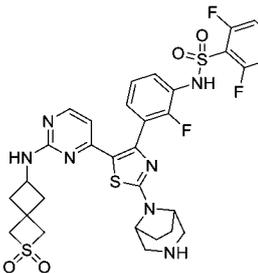
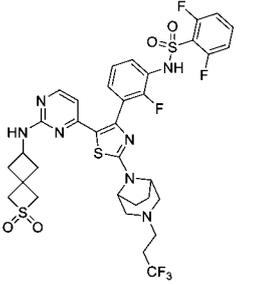
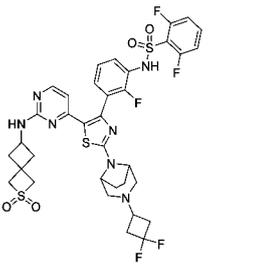
113		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯磺醯胺
114		N-(3-(2-(((3S,5S)-3,5-二甲基咪啉代)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
115		N-(3-(2-(3,3-二氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
116		N-(3-(2-(雙環[2.2.2]辛-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
117		2,6-二氟-N-(2-氟-3-(5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)-環己基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(1-(三氟甲基)-環丙基)噻唑-4-基)苯基)苯磺醯胺

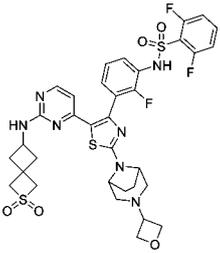
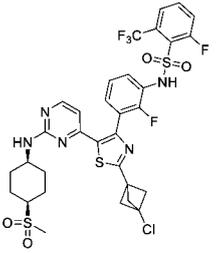
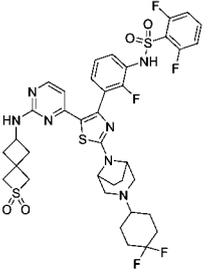
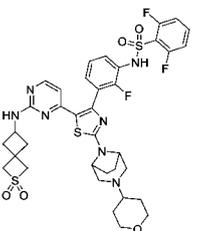
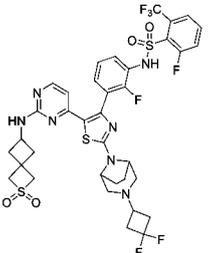
118		2-氯-N-(2-氟-3-(5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)-環己基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環-[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺
119		N-(3-(2-(雙環[2.2.2]辛-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
120		N-(3-(2-(2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
121		N-(3-(2-(2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
122		2-(二氟甲氧基)-N-(3-(5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-氟苯磺醯胺

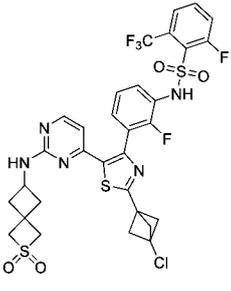
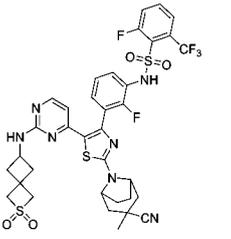
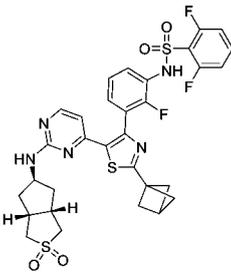
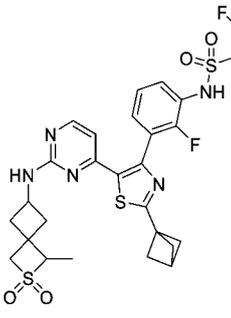
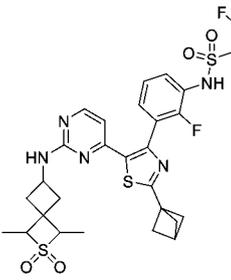
123		N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯磺醯胺
124		N-(3-(5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((2S,6S)-2,4,6-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
125		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺
126		N-(3-(2-(3-環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
127		N-(3-(2-(3-環丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯-磺醯胺

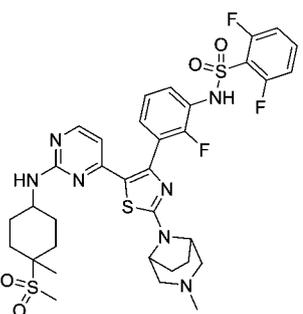
128		N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺
129		2-(二氟甲氧基)-N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-氟苯磺醯胺
130		N-(3-(2-(3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
131		N-(3-(2-(3-環丁基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
132		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
133		2-氯-N-(2-氟-3-(5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(1-(三氟甲基)-環丙基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)苯磺醯胺

134		N-(3-(2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
135		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
136		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(2,2,4-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
137		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(甲基-d3)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
138		N-(3-(2-(3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

139		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮雜雙環-[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟-苯磺醯胺
140		N-(3-(2-(3-(2,2-二氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
141		N-(3-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
142		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(3,3,3-三氟丙基)-3,8-二氮雜雙環-[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
143		N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

144		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
146		N-(3-(2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
147		N-(3-(2-(3-(4,4-二氟環己基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
148		N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
149		N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺

150		N-(3-(2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
151		N-(3-(2-(3-氟基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺
152		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((3aR,5s,6aS)-2,2-二側氧基六氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩-5-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
153		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((1-甲基-2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺
154		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((1,3-二甲基-2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

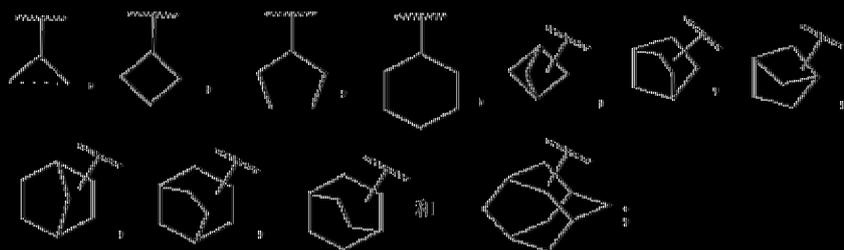
155		<p>2,6-二氟-N-(2-氟-3-(5-(2-((4-甲基-4-(甲基磺醯基)-環己基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)苯基)苯磺醯胺</p>
-----	---	--

### 實施方式：

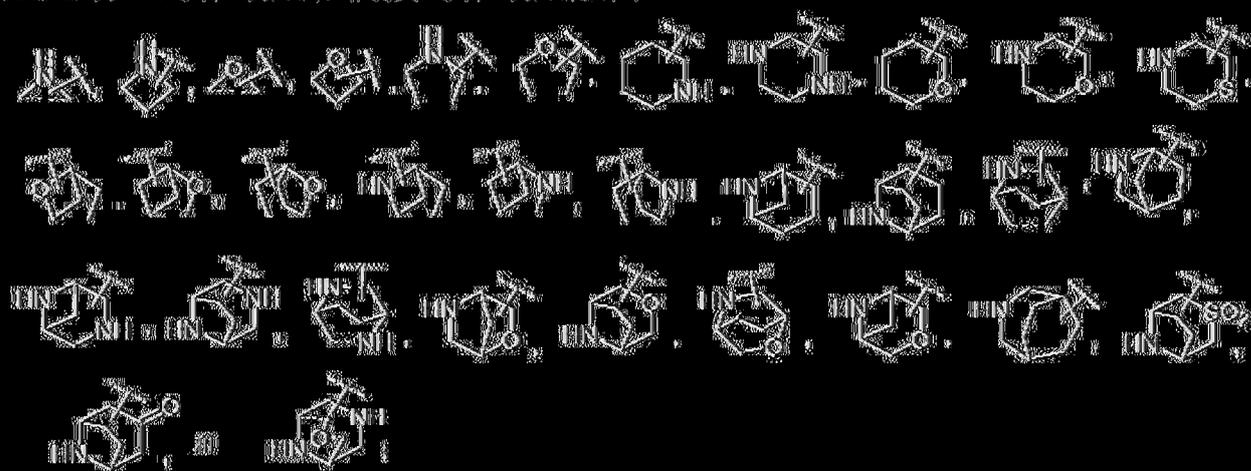
【0073】 在以下另外的實施方式1-66中，本揭露包括：

1. 在實施方式1中，具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，如在以上具體內容的第一方面中提供。
2. 在實施方式2中，如實施方式1所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 係環烷基或橋接的環烷基，其中環烷基和橋接的環烷基被 $R^a$ 取代。
3. 在實施方式3中，如實施方式1或2所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 係被 $R^a$ 取代的環烷基。
4. 在實施方式4中，如實施方式1或2所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 係被 $R^a$ 取代的橋接的環烷基。
5. 在實施方式5中，如實施方式1所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 係雜環基或橋接的雜環基，其中雜環基被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代並且橋接的雜環基被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代。
6. 在實施方式6中，如實施方式1或5所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 係被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代的雜環基。
7. 在實施方式7中，如實施方式1或5所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 係被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代的橋接的雜環基。

8. 在實施方式8中，如實施方式1所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環  $R^B$  的環烷基和橋接的環烷基選自：

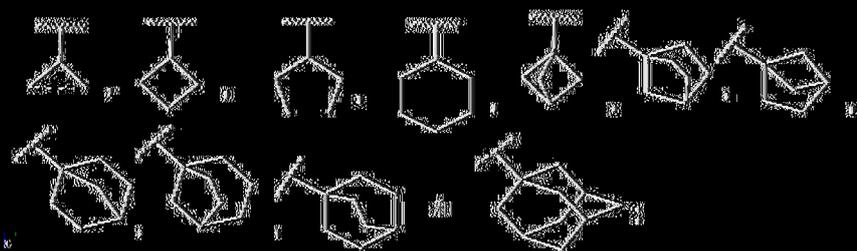


並且環  $R^B$  的雜環基和橋接的雜環基選自：

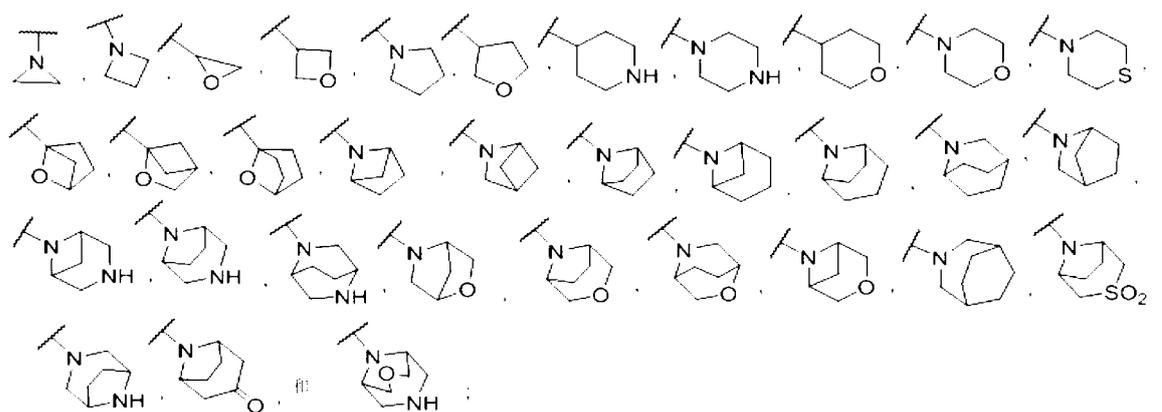


其中每個環烷基和橋接的環烷基被  $R^a$  取代；每個雜環基被  $R^b$ 、 $R^c$  和  $R^d$  取代，並且每個橋接的雜環基被  $R^e$ 、 $R^f$  和  $R^g$  取代。

9. 在實施方式9中，如實施方式1或8所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環  $R^B$  的環烷基和橋接的環烷基選自：

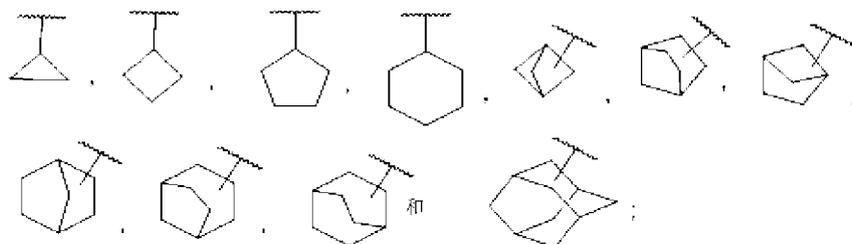


並且環  $R^B$  的雜環基和橋接的雜環基選自：



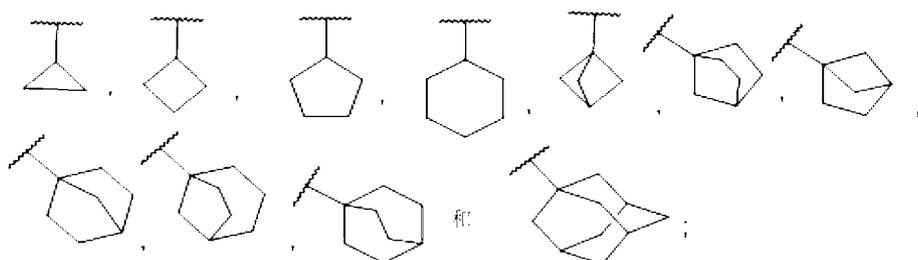
其中每個環烷基和橋接的環烷基被 $R^a$ 取代；每個雜環基環被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代，並且每個橋接的雜環基被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代。

10. 在實施方式10中，如實施方式1或2所述之具有式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的環烷基和橋接的環烷基選自：



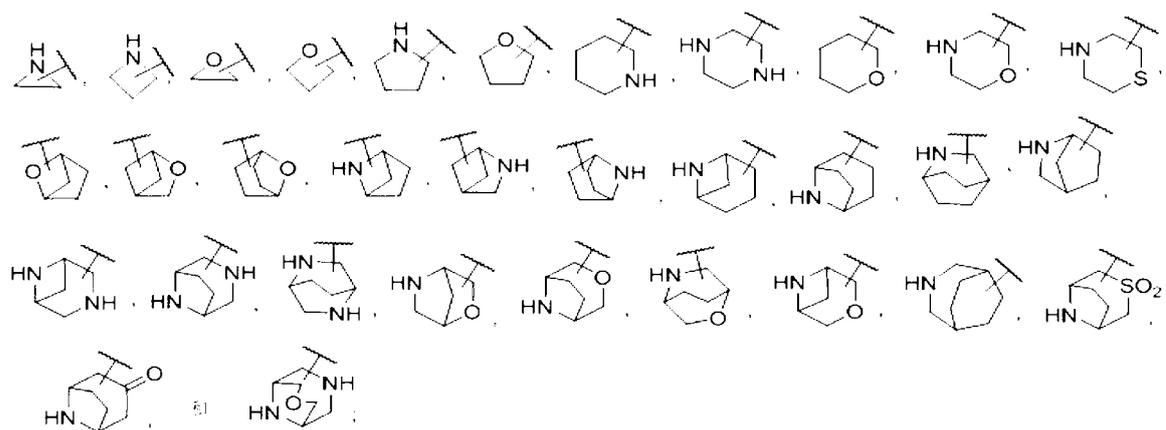
其中每個環烷基和橋接的環烷基被 $R^a$ 取代。

11. 在實施方式11中，如實施方式1、2、或10所述之具有式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的環烷基和橋接的環烷基選自：



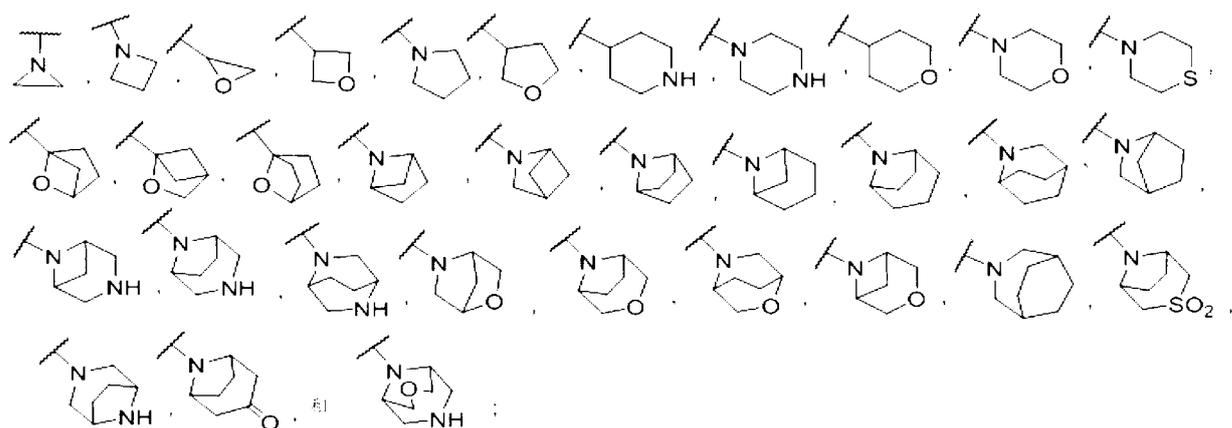
其中每個環烷基和橋接的環烷基被 $R^a$ 取代。

12. 在實施方式12中，如實施方式1或5所述之具有式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的雜環基和橋接的雜環基選自：



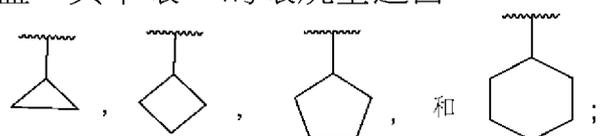
其中每個雜環基被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代，並且每個橋接的雜環基被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代。

13. 在實施方式13中，如實施方式1或5所述之具有式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的雜環基和橋接的雜環基選自：



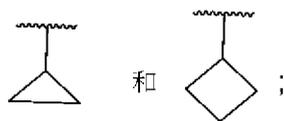
其中每個雜環基被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代，並且每個橋接的雜環基被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代。

14. 在實施方式14中，如實施方式1、2、或3所述之具有式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的環烷基選自：



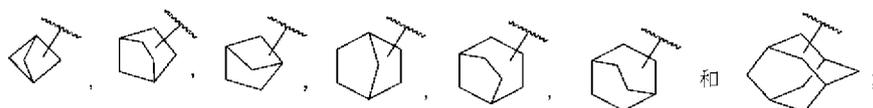
其中每個環烷基被 $R^a$ 取代。

15. 在實施方式15中，如實施方式1至3、8至11、和14中任一項所述之具有式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的環烷基選自：



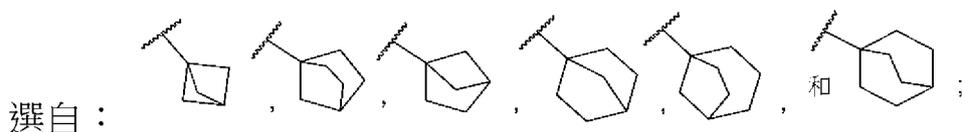
其中每個環烷基被 $R^a$ 取代。

16. 在實施方式16中，如實施方式1、2、或4所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的橋接的環烷基選自：



其中每個橋接的環烷基被 $R^a$ 取代。

17. 在實施方式17中，如實施方式1、2、4、8至11、和16中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的橋接的環烷基選自：



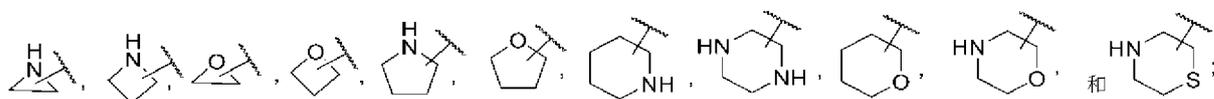
其中每個橋接的環烷基被 $R^a$ 取代。

18. 在實施方式18中，如實施方式1、2、4、8至11、16、和17中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的橋接的環烷基係：



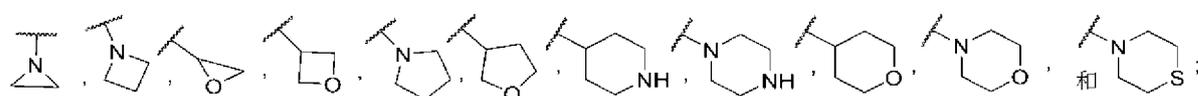
並且被 $R^a$ 取代。

19. 在實施方式19中，如實施方式1、5、或6所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的雜環基選自：



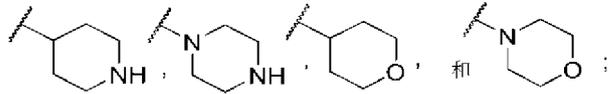
其中每個雜環基被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代。

20. 在實施方式20中，如實施方式1、5、或6所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的雜環基選自：



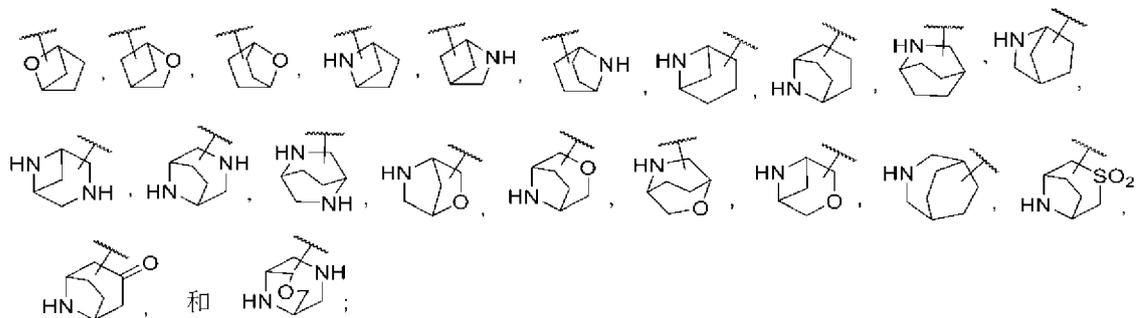
其中每個雜環基被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代。

21. 在實施方式21中，如實施方式1、5、6、8、9、12、19、或20所述之具有式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的雜環基選自：



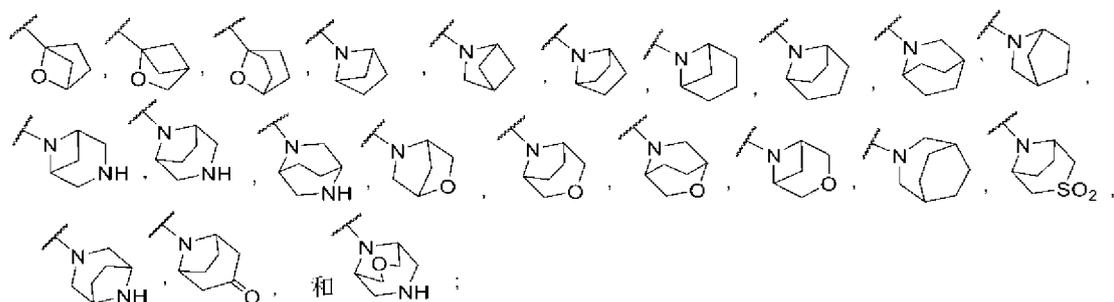
其中每個雜環基被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代。

22. 在實施方式22中，如實施方式1、5、或7所述之具有式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的橋接的雜環基選自：



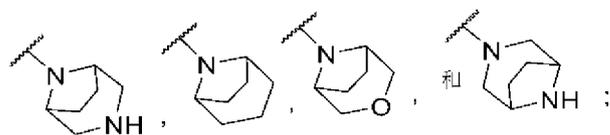
其中每個橋接的雜環基被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代。

23 在實施方式23中，如實施方式1、5、7、或22所述之具有式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的橋接的雜環基選自：



其中每個橋接的雜環基被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代。

24. 在實施方式24中，如實施方式1、5、7、8、9、12、或23所述之具有式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的橋接的雜環基選自：



其中每個橋接的雜環基被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代。

25. 在實施方式25中，如實施方式1至4、8至11、和14-18中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^a$ 係氫、氯、氟、二氟甲基、三氟甲基、或羥基甲基。

26. 在實施方式26中，如實施方式1至4、8至11、14-18、和25中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^a$ 係氫。

27. 在實施方式27中，如實施方式1至4、8至11、14-18、和25中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^a$ 係氟或氯。

28. 在實施方式28中，如實施方式1至4、8至11、14-18、和25中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^a$ 係二氟甲基或三氟甲基。

29. 在實施方式29中，如實施方式1至4、8至11、14-18、和25中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^a$ 係氫、氯、氟、二氟甲基、或三氟甲基。

30. 在實施方式30中，如實施方式1至4、8至11、和14-18中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^a$ 係氫或鹵代烷基。

31. 在實施方式31中，如實施方式1至4、8至11、和14-18中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^a$ 係氫或鹵素。

32. 在實施方式32中，如實施方式1至4、8至11、和14-18中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^a$ 係鹵素或鹵代烷基。

33. 在實施方式33中，如實施方式1至4、8至11、14至18、和25至32中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 係雙環[1.1.1]戊-1-基、3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基、3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基、3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]

戊-1-基、3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基、3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基、環丁基、環丙基、1-(二氟甲基)環丁基、1-(三氟甲基)環丁基、1-(二氟甲基)環丙基、或1-(三氟甲基)環丙基。

34. 在實施方式34中，如實施方式1、2、4、8至11、16-18、和25至33中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環R<sup>B</sup>係雙環[1.1.1]戊-1-基、3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基、3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基、3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基、3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基、或3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基。

35. 在實施方式35中，如實施方式1、2、3、8至11、14、15和25、26、28至30、32、和33中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環R<sup>B</sup>係環丁基、環丙基、1-(二氟甲基)-環丁基、1-(三氟甲基)環丁基、1-(二氟甲基)-環丙基、或1-(三氟甲基)-環丙基。

36. 在實施方式36中，如實施方式1、3、8至11、14、15、25、26、28至30、32、33、和34中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環R<sup>B</sup>係1-(二氟甲基)環丁基、1-(三氟甲基)環丁基、1-(二氟甲基)-環丙基、或1-(三氟甲基)環丙基。

37. 在實施方式37中，如實施方式1、5至9、12、13、和19-24中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>獨立地選自氫、甲基、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、羥基、和氰基，並且R<sup>d</sup>選自氫、甲基、三氘代甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、3,3-二氟環丁基、4,4-二氟環己基、3-羥基-3-甲基環丁基、3-氰基-3-甲基環丁基、氧雜環丁烷-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫吡喃-4-基、1,1-二側

氧基硫化環丙烷-3-基、1,1-二側氧基四氫-2H-噻喃-4-基、苄基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、和吡啶-4-基；並且

$R^e$ 和 $R^f$ 獨立地選自氫、甲基、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、羥基、和氰基，並且 $R^g$ 選自氫、甲基、三氘代甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、3,3-二氟環丁基、4,4-二氟環己基、3-羥基-3-甲基環丁基、3-氰基-3-甲基環丁基、氧雜環丁烷-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫吡喃-4-基、1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基、1,1-二側氧基四氫-2H-噻喃-4-基、苄基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、和吡啶-4-基。

38. 在實施方式38中，如實施方式1、5至9、12、13、19-24、和37中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^b$ 係氫， $R^c$ 選自氫、甲基、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、羥基、和氰基，並且 $R^d$ 選自氫、甲基、三氘代甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、3,3-二氟環丁基、4,4-二氟環己基、3-羥基-3-甲基環丁基、3-氰基-3-甲基環丁基、氧雜環丁烷-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫吡喃-4-基、1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基、1,1-二側氧基四氫-2H-噻喃-4-基、苄基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、和吡啶-4-基；以及

$R^e$ 係氫， $R^f$ 選自氫、甲基、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、羥基、和氰基，並且 $R^g$ 選自氫、甲基、三氘代甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、3,3-二氟環丁基、4,4-二氟環己基、3-羥基-3-甲基環丁基、3-氰基-3-甲基環丁基、氧雜環丁烷-3-基、四氫呋喃-2-基、

四氫吡喃-4-基、1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基、1,1-二側氧基四氫-2H-噁喃-4-基、苄基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、和吡啶-4-基。

39. 在實施方式39中，如實施方式1、5至9、12、13、19-24、和38中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^b$ 和 $R^c$ 係氫，並且 $R^d$ 選自氫、甲基、三氘代甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、3,3-二氟環丁基、4,4-二氟環己基、3-羥基-3-甲基環丁基、3-氰基-3-甲基環丁基、氧雜環丁烷-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫吡喃-4-基、1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基、1,1-二側氧基四氫-2H-噁喃-4-基、苄基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、和吡啶-4-基；並且

$R^e$ 和 $R^f$ 係氫，並且 $R^g$ 選自氫、甲基、三氘代甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、3,3-二氟環丁基、4,4-二氟環己基、3-羥基-3-甲基環丁基、3-氰基-3-甲基環丁基、氧雜環丁烷-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫吡喃-4-基、1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基、1,1-二側氧基四氫-2H-噁喃-4-基、苄基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、和吡啶-4-基。

40. 在實施方式40中，如實施方式1、5至9、12、13、19-24、和37至39中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 (i) 環 $R^B$ 的雜環基係3,5-二甲基咪啉代、4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基、2,2,4-三甲基哌啶-1-基、4-甲基哌啶-4-基、1,4-二甲基哌啶-4-基、3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、2,2-二甲基吡咯啉-1-基、2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-基、2,4-二甲基氮雜環丁烷-1-基、2,4,6-三甲基哌啶-1-基、2,6-二甲基哌啶-1-基、或2,5-二甲基吡咯啉-1-基；並且

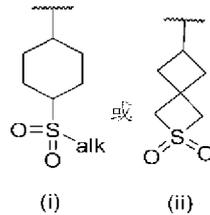
(ii) 環 $R^B$ 的橋接的雜環基係2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基、3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、

3,3-二氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(甲基-d3)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(2,2-二氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(3,3,3-三氟丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基、3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、3-(二甲基胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(氧雜環丁烷-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、3-羥基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-氰基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(4,4-二氟環己基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、8-(吡啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、3-(1,1-二側氧基四氫-2H-噻喃-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-苄基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-苯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(吡啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(四氫呋喃-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(3-羥基-3-甲基環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3,3-二側氧基-3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(3-氰基-3-甲基環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-環丁基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、2-(1-氰基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基、4-(3,3-二氟環丁基)-2,6-二甲基哌啶-1-基、7-甲基-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基、或3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基。

41. 在實施方式41中，如實施方式1、5至9、12、13、19-24、和37至40中任一項所述之具有式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環R<sup>B</sup>的橋接的雜環基係3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基。

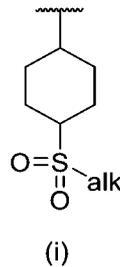
42. 在實施方式42中，如實施方式1、5至9、12、13、19-24、和37至40中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^B$ 的橋接的雜環基係3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基。

43. 在實施方式43中，如實施方式1至42中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^A$ 係具有式 (i) 或 (ii) 的環：



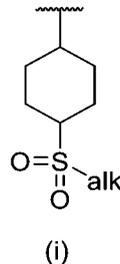
其中alk係烷基，並且每個環 $R^A$ 被 $R^4$ 和 $R^5$ 取代。

44. 在實施方式44中，如實施方式1至43中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^A$ 係具有式 (i) 的環：



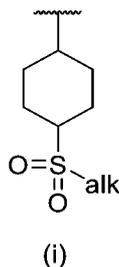
其中alk係烷基，並且該具有式 (i) 的環被 $R^4$ 和 $R^5$ 取代。

45. 在實施方式45中，如實施方式1至44中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^A$ 係具有式 (i) 的環：



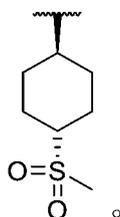
其中alk係烷基， $R^4$ 係氫，並且 $R^5$ 係氟或甲基，其連接在被 $-SO_2alk$ 取代的環 (i) 的碳的間位的碳上。

46. 在實施方式46中，如實施方式1至44中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環R<sup>A</sup>係具有式 (i) 的環：



其中alk係烷基，並且R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>係氫。

47. 在實施方式46中，如實施方式1至44和46中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環R<sup>A</sup>係具有下式的環：

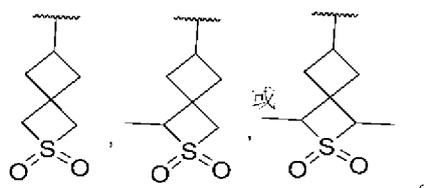


48. 在實施方式48中，如實施方式1至43中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環R<sup>A</sup>係具有式 (ii) 的環：

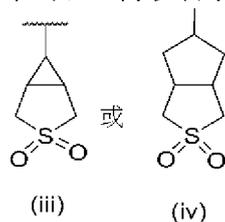


其中該具有式 (ii) 的環被R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>取代。

49. 在實施方式49中，如實施方式1至43和48中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環R<sup>A</sup>係具有下式的環：

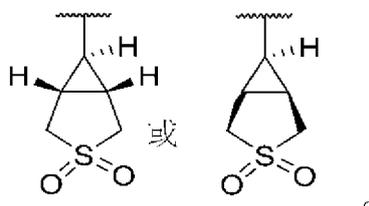


50. 在實施方式50中，如實施方式1至42中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^A$ 係具有式 (iii) 或 (iv) 的環：

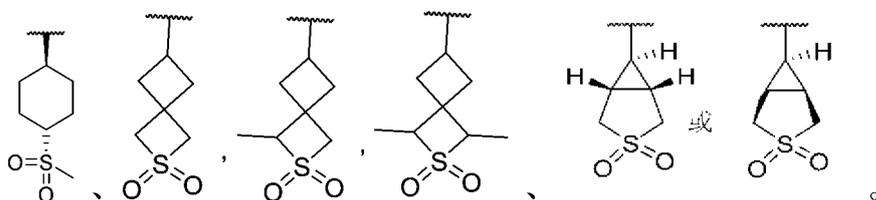


其中每個環被 $R^4$ 和 $R^5$ 取代。

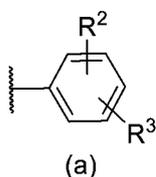
51. 在實施方式51中，如實施方式1至42和50中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^A$ 係具有下式的環：



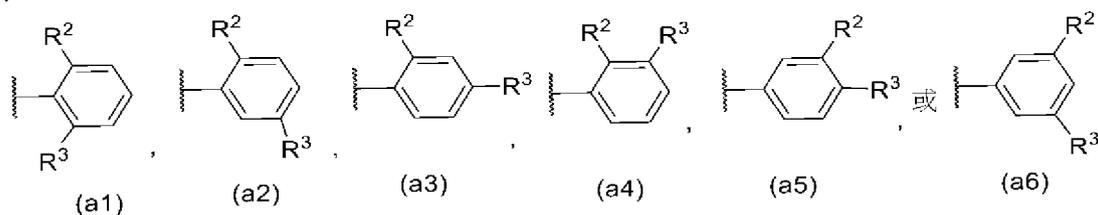
52. 在實施方式52中，如實施方式1至42中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中環 $R^A$ 係具有下式的環：



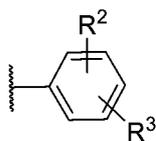
53. 在實施方式53中，如實施方式1至52中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中



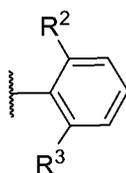
係：



54. 在實施方式54中，如實施方式1至53中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中



(a) 係 (a1) :



(a1)

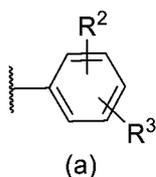
55. 在實施方式55中，如實施方式1至54中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^2$ 和 $R^3$ 獨立地選自氫、氟、氯、甲基、乙基、丙基、環丙基、環丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、二氟甲氧基、和三氟甲氧基。

56. 在實施方式56中，如實施方式1至55中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^2$ 和 $R^3$ 獨立地選自氟、氯、環丙基、甲氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、和三氟甲氧基。

57. 在實施方式57中，如實施方式1至54中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^2$ 係鹵素、環烷基、或鹵代烷基，並且 $R^3$ 係鹵素、烷氧基、或鹵代烷氧基。

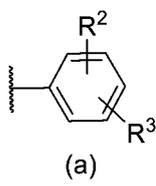
58. 在實施方式58中，如實施方式1至56中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^2$ 係氟、氯、環丙基、二氟甲基、或三氟甲基，並且 $R^3$ 係氟、氯、甲氧基、或二氟甲氧基。

59. 在實施方式59中，如實施方式1至52中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中



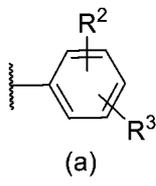
係2,6-二氟苯基、2-氟-6-三氟甲基苯基、2-氯-6-三氟甲基-苯基、2-二氟甲氧基-6-氟-苯基、2-二氟甲氧基-6-三氟甲基苯基、2-甲氧基-6-三氟甲基苯基、2-氟-6-甲氧基苯基、2-二氟甲基-6-氟-苯基、2-環丙基-6-氟苯基、或2,6-二氯苯基。

60. 在實施方式60中，如實施方式1至52中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中



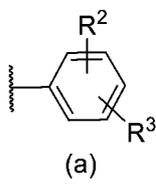
係2,6-二氟苯基或2-氟-6-三氟甲基苯基。

61. 在實施方式61中，如實施方式1至52中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中



係2,6-二氟苯基。

62. 在實施方式62中，如實施方式1至52中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中



係2-氟-6-三氟甲基苯基。

63. 在實施方式63中，如實施方式1至62中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R<sup>1</sup>係鹵素。

64. 在實施方式64中，如實施方式1至62中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R<sup>1</sup>係氟或氯。

65. 在實施方式65中，如實施方式1至62中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R<sup>1</sup>係氟。

66. 在實施方式66中，如實施方式1至62中任一項所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R<sup>1</sup>係氫。應瞭解，以上闡述的實施方式及子實施方式包括其中所列的實施方式及子實施方式的所有組合。

### 通用合成方案

【0074】具有式 (I) 的化合物可以藉由在以下示出反應方案中描繪之方法製得。

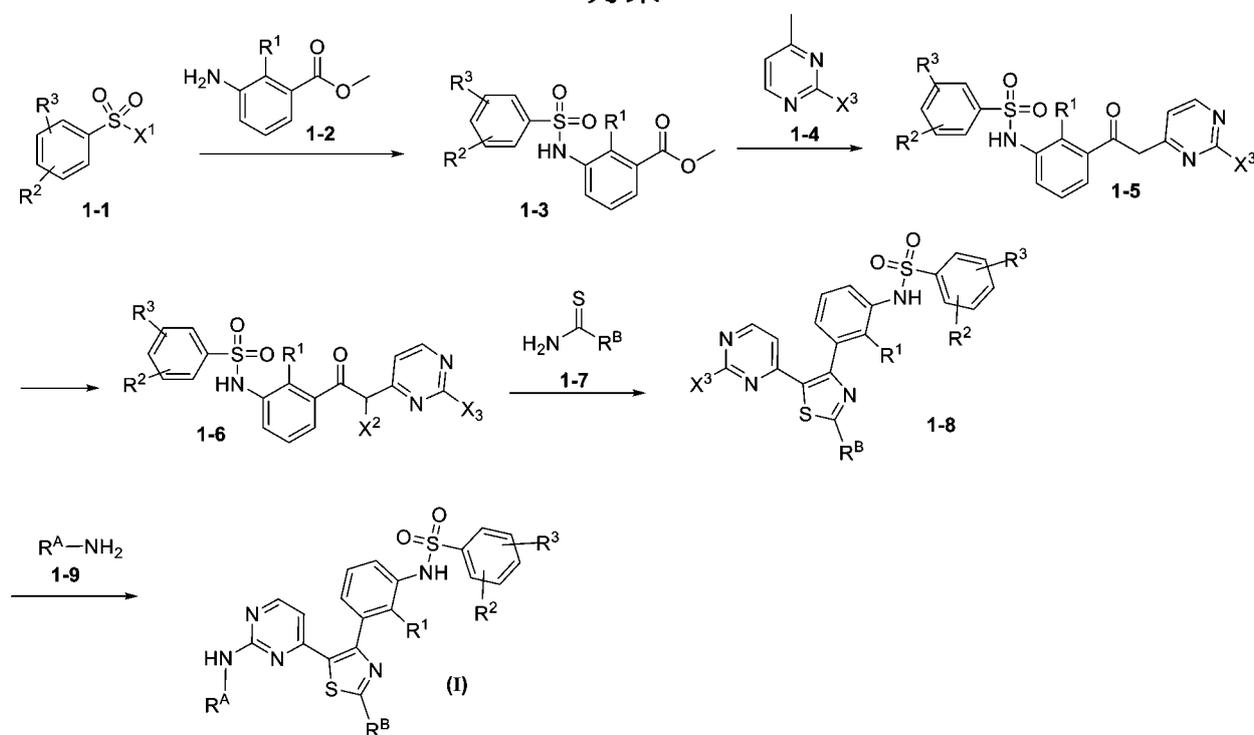
【0075】用於製備該等化合物的起始材料和試劑可從商業供應商（如奧德里奇化學公司（Aldrich Chemical Co.）（密爾沃基，威斯康辛州），巴亨公司（Bachem）（托倫斯，加利福尼亞州），或西格瑪公司（Sigma）（聖路易斯，密蘇里州）獲得或藉由熟悉該項技術者已知之方法遵循以下參考文獻闡述的程序製備，該等文獻例如：Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis [費塞爾和費塞爾氏有機合成試劑], 第1-17卷（約翰·威利父子出版公司, 1991）；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds [羅德氏碳化合物化學], 第1-5卷及增補（愛思唯爾科學出版社（Elsevier Science Publishers）, 1989）；Organic Reactions [有機反應], 第1-40卷（約翰·威利父子出版公司, 1991）；March's Advanced Organic Chemistry [馬馳氏高等有機化學]（約翰·威利父子出版公司, 第4版）以及Larock's Comprehensive Organic Transformations [拉羅克氏綜合有機轉化]（VCH出版公司（VCH Publishers Inc.）, 1989）。該等方案僅僅是說明藉由它可以合成具有式 (I) 的化合物的一些方法，且可以對該等方案做出不同修改並且熟悉該項技術者閱讀本揭露時將得到啟示。如果希望的話，該等起始材料和中間體以及反應的最終

產物可以使用常規技術（包括但不限於過濾、蒸餾、結晶、層析等）進行分離與純化。此類材料可以使用常規手段，包括物理常數以及光譜數據進行表徵。

【0076】除非指出與此相反，否則本文所述之反應在大氣壓下，在從約-78°C至約150°C，如從約0°C至約125°C的溫度範圍下，並且進一步如在約室溫（或環境溫度），例如約20°C下發生。

【0077】具有式(I)的化合物（其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>如發明內容或上文揭露的其任何實施方式中定義）可以如以下方案1中所說明和描述來製備。

### 方案1

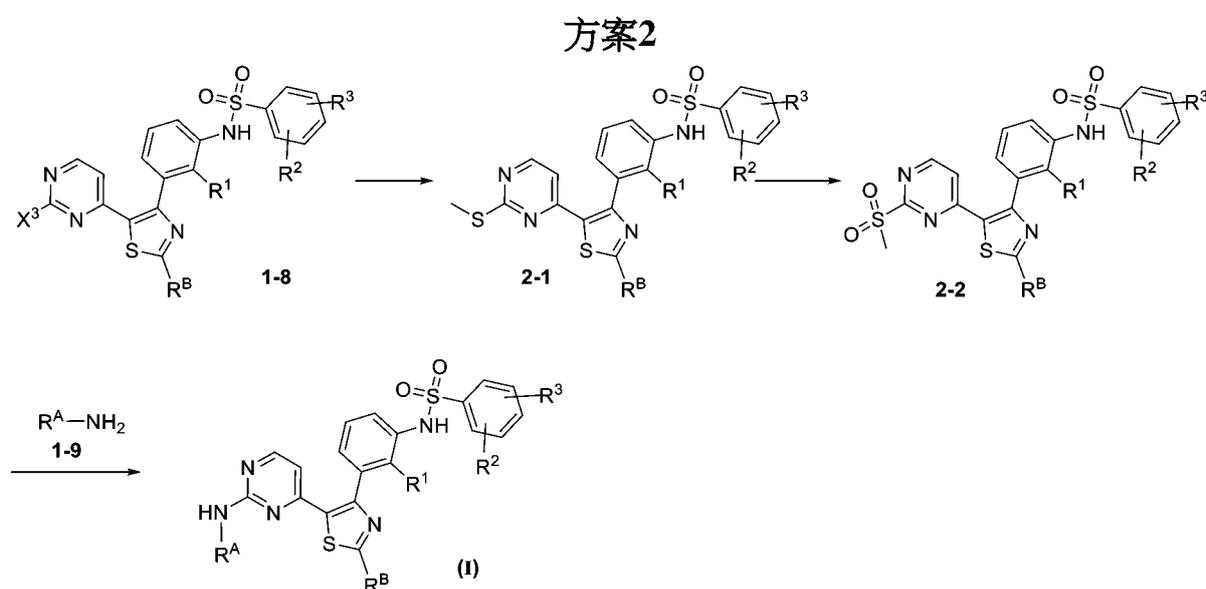


【0078】在存在合適的鹼（如DIPEA、吡啶）的情況下，用具有式1-2的苯胺（其中R<sup>1</sup>如發明內容（或上文其任何實施方式）中所述）處理具有式1-1的苯磺醯基化合物（其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如發明內容（或上文其任何實施方式）中所述，並且X<sup>1</sup>係鹵素），得到具有式1-3的磺醯胺基化合物。在存在鹼（如LiHMDS）的情況下在本領域已知的條件下在化合物1-3與具有式1-4的嘓啶化合物（其中X<sup>3</sup>係鹵素，如氯、溴）之間的反應提供具有式1-5的磺醯胺化合物。

【0079】 在本領域已知的條件下用合適的鹵化試劑（如NBS）使化合物**1-5** 鹵化，隨後用具有式**1-7**的硫代醯胺（其中 $R^B$ 如發明內容（或上文其任何實施方式）中所定義）使所得化合物**1-6**環化，提供具有式**1-8**的化合物。該反應可以在合適的有機溶劑（如DMA、DMF）中在升高的溫度下進行，或者可替代地該反應可以在存在合適的試劑（如TFAA、 $NaHCO_3$ ）的情況下在本領域已知的條件下進行。

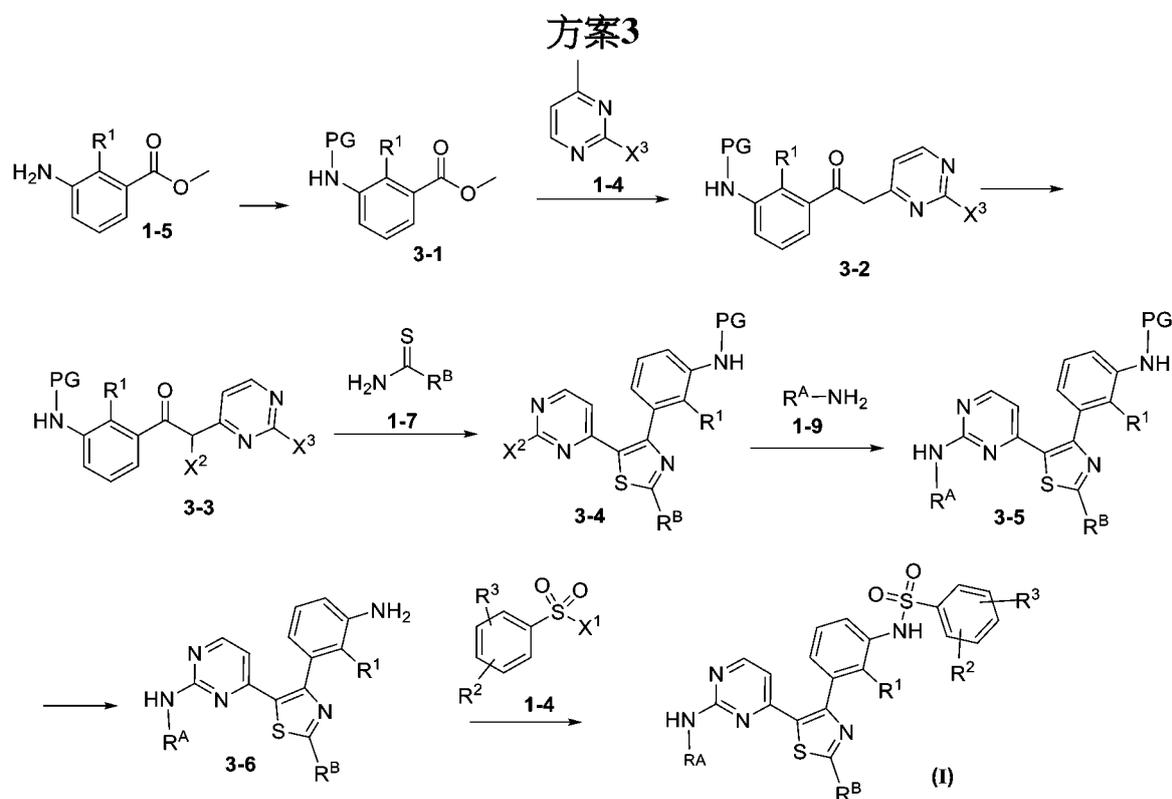
【0080】 用具有式**1-9**的胺（其中 $R^A$ 如發明內容（或上文其任何實施方式）中所定義）處理具有式**1-8**的化合物提供具有式(I)的化合物。該反應可以在有機溶劑中在鹼性條件下，如在存在DIPEA、 $CsF$ 、 $K_2CO_3$ 的情況下，在DMSO中或在布赫瓦爾德型交叉偶合條件下進行。典型地，布赫瓦爾德型交叉偶合條件包括Pd催化劑、配位基和鹼，例如Pd-RuPhos G2和 $Cs_2CO_3$ 的組合。具有式**1-1**、**1-2**、**1-4**、**1-7**和**1-9**的化合物可以是可商購的，或者它們可以藉由本領域已知之方法和/或下面的合成實例中之方法製備。

【0081】 可替代地，具有式(I)的化合物（其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^A$ 、 $R^B$ 如發明內容（或上文其任何實施方式）中定義）可以如以下方案2中所說明和描述來製備。



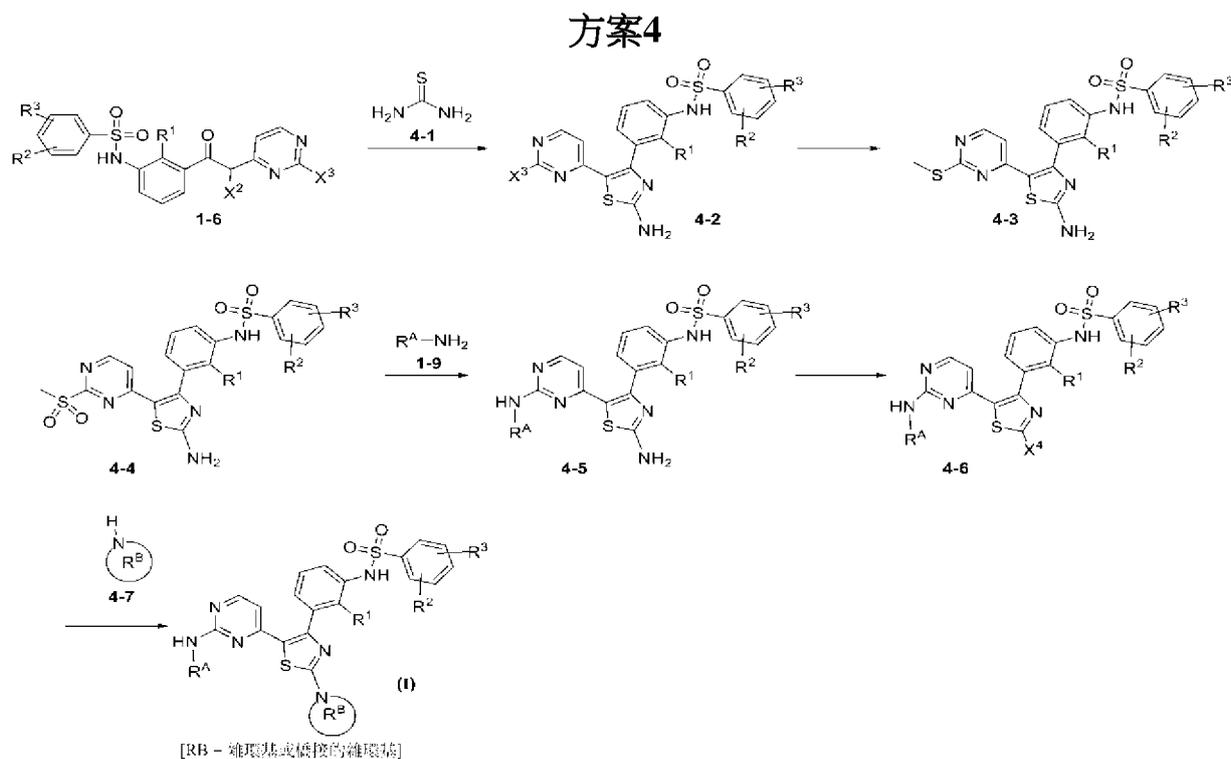
【0082】 在本領域已知的反應條件下，用合適的硫醇或硫醇鹽（如甲硫醇鈉）處理化合物**1-8**，提供具有式**2-1**的甲硫基化合物。用合適的氧化劑（如Oxone、mCPBA）氧化化合物**2-1**，提供具有式**2-2**的甲磺醯基化合物。用具有式**1-9**的胺（其中 $R^A$ 如發明內容（或上文其任何實施方式）中所定義）處理化合物**2-2**，提供具有式 (I) 的化合物。該反應可以在有機溶劑中在鹼性條件下，如在存在DIPEA、 $K_2CO_3$ 的情況下，在合適的溶劑（如DMF、DMSO）中進行。

【0083】 具有式 (I) 的化合物（其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^A$ 、 $R^B$ 如發明內容（或上文其任何實施方式）中定義）也可以如以下方案3中所說明和描述來製備。



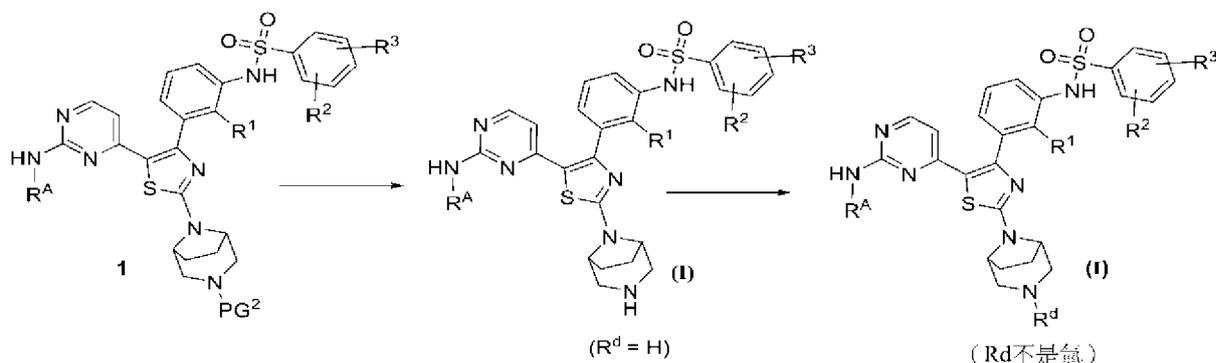
【0084】 在本領域熟知的條件下，用合適的胺保護基團（PG）（如乙醯基）保護化合物**1-5**中的胺基基團，提供具有式**3-1**的化合物，藉由與上述方案1中所述類似地進行，將其轉化為具有式**3-5**的化合物。在本領域熟知的條件下，藉由用合適的試劑（如NaOH、HCl）處理**3-5**，除去**3-5**中的胺基保護基團PG，提供具有式**3-6**的化合物，如上述方案1中所述，將其轉化為具有式 (I) 的化合物。

【0085】具有式(I)的化合物(其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^A$ 如發明內容(或上文其任何實施方式)中定義,並且 $R^B$ 係如發明內容(或上文其任何實施方式)中定義的取代的雜環基或橋接的雜環基,並且經由氮環原子連接)也可以如以下方案4中所說明和描述來製備。



【0086】在類似於上述方案1中所述之條件下用硫脲**4-1**使具有式**1-6**的化合物環化,提供具有式**4-2**的化合物,如上述方案2中所述,將其轉化為具有式**4-5**的化合物。在本領域已知的條件下,將化合物**4-5**轉化為具有式**4-6**的化合物,其中 $X^4$ 係鹵素,如氯或溴。例如,化合物**4-6**(其中 $X^4$ 係溴)可以藉由用亞硝酸三級丁酯和 $CuBr_2$ 處理化合物**4-5**來製備。用具有式**4-7**的胺(其中 $R^B$ 對應於如在發明內容中具有式(I)的化合物中所定義的雜環基或橋接的雜環基)處理具有式**4-6**的化合物,提供具有式(I)的化合物,其中 $R^B$ 係如發明內容中所定義的雜環基或橋接的雜環基。該反應可以在有機溶劑中在鹼性條件下,如在存在DIPEA、 $K_2CO_3$ 的情況下,在DMSO中在升高的溫度下進行。

【0087】 可以藉由本領域熟知之方法，將具有式 (I) 的化合物轉化為其他具有式 (I) 的化合物。例如，具有式 (I) 的化合物（其中 $R^B$ 例如是在哌啶-1-基環的第2個氮環原子上被 $R^d$ （如發明內容中所定義）取代的哌啶-1-基）可以如下所示。



【0088】 除去化合物1（如上述方案4中所述製備）的保護基團 $PG^2$ （如三級丁氧基羰基），提供具有式 (I) 的化合物，其中 $R^d$ 係氫，然後可以藉由熟知之方法將其轉化為具有式 (I) 的化合物（其中 $R^d$ 不是氫）。例如，具有式 (I) 的化合物（其中 $R^d$ 係氫）可以在還原胺化條件下與烷基或環烷基酮反應，得到相應的具有式 (I) 的化合物，其中 $R^d$ 係烷基或環烷基。

### 效用

【0089】 越來越多的證據表明，過度活化的CDK2導致癌細胞中的異常細胞週期調節和增殖。在人類癌症中，CDK2/週期蛋白E或CDK2/週期蛋白A複合物的激酶活性經由幾種機制升高。已經發現週期蛋白E例如在子宮癌、卵巢癌、胃癌和乳癌中經常被擴增。在一些癌症類型中，控制週期蛋白E的周轉的FBXW7中的功能缺失突變或USP28的過表現導致週期蛋白E過表現和CDK2活化。可替代地，某些癌細胞表現過度活躍的截短形式的週期蛋白E或週期蛋白A。此外，週期蛋白A擴增和過表現也已經在各種癌症如肝細胞癌、大腸直腸癌和乳癌中有報導。在一些腫瘤中，在內源性CDK2抑制劑p27或p21的表現缺失或位置改變、或p27的負調節因子SKP2的過表現後，CDK2的催化活性增加。此外，CDC25A

和CDC25B（負責活化CDK2的去磷酸化的蛋白磷酸酶）在各種腫瘤中過表現。CDK2活化的該等不同機制已經使用癌細胞或小鼠癌症模型驗證。

【0090】此外，CDK2/週期蛋白E使致癌Myc磷酸化以對抗ras誘導的衰老，突出了CDK2在myc/ras誘導的腫瘤發生中的重要性。已經表明CDK2的失活對myc過表現的癌細胞係合成致死的。在非整倍體癌細胞中，例如KRAS突變肺癌，CDK2抑制導致後期災變和細胞凋亡。此外，抑制CDK2有效地誘導AML細胞系中的粒細胞分化，並阻滯AML小鼠模型中的腫瘤生長。

【0091】由於週期蛋白E擴增或過表現而導致的CDK2活化也被鑒定為由CDK4/6抑制劑或曲妥珠單抗治療的腫瘤的關鍵原發性或獲得性抗性途徑。因此，具有式 (I) 的化合物可以與CDK4/6抑制劑組合用於治療對於CDK4/6抑制劑變得難治的癌症。

【0092】因此，如第一方面（或上文其任何實施方式）中所述之具有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽可以用於治療具有以下特徵中的一種或多種的腫瘤：CDK2的過表現、CDK2（Thr160）的過磷酸化、週期蛋白E或週期蛋白A的擴增/過表現、RB缺失、FBXW7中突變的功能缺失或USP28的過表現、截短的週期蛋白E或週期蛋白A的表現、p21或p27的失調或SKP2的過表現、CDC25A或/和CDC25B的擴增/過表現、AMBRA1的耗竭、MYC/RAS過度活躍、非整倍體癌症、CDK4和/或CDK6抑制劑難治性癌症。

【0093】在一些實施方式中，該癌症係卵巢癌、子宮內膜癌、乳癌（例如，三陰性乳癌）、肺癌（例如，腺癌、小細胞肺癌和/或非小細胞肺癌、小細胞性癌和/或非小細胞性癌、支氣管癌、支氣管腺瘤和/或胸膜肺母細胞瘤）、皮膚癌（例如，黑色素瘤、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤和/或梅克爾細胞皮膚癌）、膀胱癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、小腸癌、大腸癌、直腸癌、肛門癌、胃癌、頭頸癌（例如，喉癌、下嚥癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌和/或口腔癌）、肝癌（例如，

肝細胞癌和/或膽管細胞癌)、前列腺癌、睪丸癌、子宮癌、食道癌、膽囊癌、胰臟癌(例如,外分泌性胰臟癌)、胃癌、甲狀腺癌、腦癌、輸卵管癌、腹膜癌、AML、和/或副甲狀腺癌。在一些實施方式中,該癌症係卵巢癌。在一些這樣的實施方式中,該卵巢癌的特徵在於CCNE1和/或CCNE2的擴增或過表現。

【0094】 在其他實施方式中,該癌症係乳癌,包括例如ER陽性/HR陽性乳癌、HER2陰性乳癌;ER陽性/HR陽性乳癌、HER2陽性乳癌;三陰性乳癌(TNBC);或炎性乳癌。在一些實施方式中,該乳癌係內分泌抗性乳癌、曲妥珠單抗抗性乳癌、或表現出對CDK4/CDK6抑制的原發性或獲得性抗性的乳癌。在一些實施方式中,該乳癌係晚期或轉移性乳癌。在上述每一者的一些實施方式中,該乳癌的特徵在於CCNE1、CCNE2和/或CCNA2的擴增或過表現。

【0095】 此外,如第一方面(或上文其任何實施方式)中所述之具有式(I)的化合物也可以用於治療兒科患者中的尤因肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、神經母細胞瘤、髓母細胞瘤和AL。

【0096】 除了癌症之外,CDK2上調也在自體免疫性疾病(例如,類風濕性關節炎(RA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、原發性休格倫氏症(pSS)、多發性硬化(MS)、克羅恩氏病(CD)、痛風、眼色素層炎、尋常型天皰瘡和膿毒症)中涉及到。因此,如發明內容中所述如第一方面(或上文其任何實施方式)中所述之具有式(I)的化合物可用於治療上述自體免疫性疾病。

### 測試

【0097】 可以使用以下生物學實例1中所述之體外測定測試具有式(I)的化合物的CDK2抑制活性。

### 藥物組成物

【0098】 通常,具有式(I)的化合物(除非另有說明,否則對本文的化合物/具有式(I)的化合物的提及包括上文所述之其任何實施方式或其藥學上可接受

的鹽) 將以治療有效量藉由針對用於相似效用的藥劑的可接受的施用模式中的任一種進行施用。具有式 (I) 的化合物的治療有效量範圍可以從約0.01至約500 mg/kg患者體重/天，其可以以單一劑量或多個劑量施用。合適的劑量水平可以是從約0.1至約250 mg/kg/天；約0.5至約100 mg/kg/天。合適的劑量水平可以是約0.01至約250 mg/kg/天、約0.05至約100 mg/kg/天、或約0.1至約50 mg/kg/天。在此範圍內，劑量可以是約0.05至約0.5、約0.5至約5或約5至約50 mg/kg/天。對於口服施用，組成物可以以含有約1.0至約1000毫克的活性成分，特別是約1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900和1000毫克的活性成分的片劑的形式提供。具有式 (I) 的化合物 (即，活性成分) 的實際量將取決於許多因素，如待治療的疾病的嚴重程度、患者的年齡及相對健康、正在利用的化合物的效力、施用的途徑及形式、以及其他因素。

**【0099】** 通常，具有式 (I) 的化合物將以藥物組成物的形式藉由以下途徑中的任一種施用：口服、全身性 (例如，經皮、鼻內或藉由栓劑)、或腸胃外 (例如，肌內、靜脈內或皮下) 施用。較佳的施用方式係使用方便的日劑量方案口服，其可以根據患病程度進行調整。組成物可以採取片劑、丸劑、膠囊、半固體、粉末、持續釋放的配製物、溶液、混懸液、酏劑、氣溶膠、或任何其他適當的組成物的形式。

**【0100】** 配製物的選擇取決於多種因素，如藥物施用方式 (例如，對於口服施用，較佳的是呈片劑、丸劑或膠囊形式的配製物，包括腸溶包衣的或延遲釋放的片劑、丸劑或膠囊) 以及原料藥的生體可用率。

**【0101】** 該等組成物通常由具有式 (I) 的化合物與至少一種藥學上可接受的賦形劑的組合構成。可接受的賦形劑通常是無毒的，有助於施用，並且不會不利地影響具有式 (I) 的化合物的治療益處。此類賦形劑可以是任何固體、液體、半固體或在氣溶膠組成物的情況下是熟悉該項技術者通常可用的氣態賦形劑。

【0102】 固體藥物賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫脂乳粉等。液體和半固體賦形劑可以選自甘油、丙二醇、水、乙醇以及各種油，包括石油、動物、植物或合成來源的那些，例如，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。較佳的液體載劑（特別是對於注射溶液）包括水、鹽水、葡萄糖水溶液、和二醇。

【0103】 具有式 (I) 的化合物可以配製為用於藉由注射（例如，藉由團注或連續輸注）進行腸胃外施用。注射用配製物可以以單位劑型提供，例如，在添加有防腐劑的安瓿中或在多劑量容器中。組成物可以採取例如以油性或水性媒介物中的混懸液、溶液或乳液的形式，並且可以含有配製劑（如混懸劑、穩定劑和/或分散劑）。配製物可以存在於單位劑量或多劑量容器（例如，密封的安瓿和小瓶）中，並且可以以粉末形式儲存或在冷凍乾燥（凍乾）條件下儲存，只需要在使用前即時添加無菌液體載劑（例如，鹽水或無菌的無熱原水）。臨時的注射溶液和混懸液可以由前述種類的無菌粉末、顆粒和片劑製備。

【0104】 用於腸胃外施用的配製物包括活性化合物的水性和非水性（油性）無菌注射溶液，其可以含有抗氧化劑、緩衝液、抑菌劑和使配製物與預期接受體的血液等滲的溶質；以及水性和非水性無菌混懸液，其可以包括混懸劑和增稠劑。合適的親脂性溶劑或媒介物包括脂肪油（如芝麻油）、或合成的脂肪酸酯（如油酸乙酯或甘油三酯）、或脂質體。水性注射混懸液可以含有增加混懸液的黏度的物質，如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇、或葡聚糖。視需要，混懸液還可以含有合適的穩定劑或增加化合物的溶解度的藥劑，以允許製備高度濃縮的溶液。

【0105】 除了前述配製物之外，具有式 (I) 的化合物還可以配製成貯庫（depot）製劑。此類長效型配製物可以藉由植入（例如，皮下或肌內）或藉由肌內注射進行施用。因此，例如，化合物可以用合適的聚合或疏水性材料配製（例

如配製成可接受的油中的乳液) 或用離子交換樹脂配製, 或配製成難溶性衍生物, 例如配製成難溶性鹽。

**【0106】** 對於口腔含化或舌下施用, 組成物可以採取以常規方式配製的片劑、錠劑、軟錠劑、或凝膠的形式。此類組成物可以包含調味基質(如蔗糖和阿拉伯膠或黃芪膠)中的活性成分。

**【0107】** 具有式 (I) 的化合物還可以被配製成直腸組成物(如栓劑或保留灌腸劑), 例如含有常規的栓劑基質(如可可脂、聚乙二醇、或其他甘油酯)。

**【0108】** 某些具有式 (I) 的化合物可以經局部施用, 即藉由非全身性施用。這包括將具有式 (I) 的化合物外部施用於表皮或口腔以及將此類化合物滴入耳、眼以及鼻中, 使得該化合物不顯著進入血流。相比之下, 全身性施用係指口服、靜脈內、腹膜內和肌內施用。

**【0109】** 適用於局部施用的配製物包括適用於通過皮膚滲透至發炎部位的液體或半液體製劑, 如凝膠、擦劑、洗液、乳霜、軟膏或膏劑及適用於向眼睛、耳朵或鼻施用的滴劑。用於局部施用的活性成分可以占例如配製物的0.001%至10% w/w (以重量計)。在某些實施方式中, 活性成分可以占多達10% w/w。在其他實施方式中, 其可以占少於5% w/w。在某些實施方式中, 活性成分可以占2% w/w至5% w/w。在其他實施方式中, 其可以占配製物的0.1%至1% w/w。

**【0110】** 對於藉由吸入的施用, 具有式 (I) 的化合物可以從吹入器、噴霧器加壓包或遞送氣溶膠噴霧的其他方便方法方便地遞送。加壓包可以包含合適的推進劑, 如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適的氣體。在增壓式氣溶膠的情況下, 劑量單位可以藉由提供閥以遞送計量的量來確定。可替代地, 針對藉由吸入或吹入的施用, 具有式 (I) 的化合物可以採用乾粉末組成物的形式, 例如化合物與合適的粉末基質(如乳糖或澱粉)的粉末混合物。該粉末組成物可以呈單位劑型, 例如以膠囊、藥筒、明膠或泡罩包裝存在, 從該

單位劑型粉末可以借助於吸入器或吹入器施用。其他合適的藥物賦形劑及其配製物描述於藉由E. W. Martin編輯的Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學] (Mack Publishing Company [馬克出版公司], 第20版, 2000) 中。

**【0111】** 具有式 (I) 的化合物的水平可以在由熟悉該項技術者採用的全範圍內變化。典型地，配製物將含有（基於重量百分比 (wt.%)）基於總配製物的從約0.01 wt.%至99.99 wt.%的具有式 (I) 的化合物，其餘的是一種或多種合適的藥物賦形劑。例如，化合物以約1 wt.%-80 wt.%的水平存在。

#### 組合和組合療法

**【0112】** 具有式 (I) 的化合物可以與一種或多種其他藥物組合用於治療疾病或病症，對於該等疾病或病症，具有式 (I) 的化合物或其他藥物可以具有效用。此類一種或多種其他藥物可以藉由一種途徑以及其常用量與具有式 (I) 的化合物同時地或依序地施用。當具有式 (I) 的化合物與一種或多種其他藥物同時使用時，含有此類其他藥物和具有式 (I) 的化合物的單位劑型的藥物組成物係較佳的。然而，組合療法還可以包括其中具有式 (I) 的化合物和一種或多種其他藥物以不同的重疊時間表施用的療法。還預期，當與一種或多種其他活性成分組合使用時，具有式 (I) 的化合物和其他活性成分可以以比各自單獨使用時更低的劑量使用。

**【0113】** 因此，本揭露之藥物組成物還包括除了具有式 (I) 的化合物之外還含有一種或多種其他藥物的那些。

**【0114】** 以上組合不僅包括具有式 (I) 的化合物與一種其他藥物的組合，還包括與兩種或更多種其他活性藥物的組合。同樣地，具有式 (I) 的化合物可以與用於預防、治療、控制、改善疾病或病症（對其而言，具有式 (I) 的化合物係有用的）或降低其風險的其他藥物組合使用。此類其他藥物可以藉由一種途徑以及其常用量與具有式 (I) 的化合物同時地或依序地施用。當具有式 (I) 的化合物

與一種或多種其他藥物同時使用時，可以使用含有除具有式 (I) 的化合物之外的該等其他藥物的藥物組成物。因此，本揭露之藥物組成物還包括除具有式 (I) 的化合物之外還含有一種或多種其他活性成分的那些。本揭露之化合物與第二活性成分的重量比可以變化，並且將取決於每種成分的有效劑量。通常，將使用各自的有效劑量。

**【0115】** 在有需要的受試者患有癌症或有患上癌症的風險的情況下，可以用具有式 (I) 的化合物與一種或多種其他抗癌劑的任何組合來治療該受試者，該等抗癌劑包括但不限於：MAP激酶途徑 (RAS/RAF/MEK/ERK) 抑制劑，其包括但不限於：維拉非尼 (PLX4032)、達拉非尼、恩考芬尼 (LGX818)、TQ-B3233、XL-518 (Cas 號 1029872-29-4，可從 ACC 公司獲得)；曲美替尼、司美替尼 (AZD6244)、TQ-B3234、PD184352、PD325901、TAK-733、匹瑪舍替、比美替尼、瑞美替尼、考比替尼 (GDC-0973)、AZD8330、BVD-523、LTT462、烏利替尼、AMG510、ARS853，以及專利 WO 2016049565、WO 2016164675、WO 2016168540、WO 2017015562、WO 2017058728、WO 2017058768、WO 2017058792、WO 2017058805、WO 2017058807、WO 2017058902、WO 2017058915、WO 2017070256、WO 2017087528、WO 2017100546、WO 2017172979、WO 2017201161、WO 2018064510、WO 2018068017、WO 2018119183 中揭露的任何 RAS 抑制劑；

CSF1R 抑制劑 (PLX3397、LY3022855 等) 和 CSF1R 抗體 (IMC-054、RG7155)；

TGF $\beta$  受體激酶抑制劑，如 LY2157299；

BTK 抑制劑，如依魯替尼；BCR-ABL 抑制劑：伊馬替尼 (Gleevec®)；鹽酸尼洛替尼 (Inilotinib hydrochloride)；尼洛替尼 (Tasigna®)；達沙替尼 (BMS-345825)；博舒替尼 (SKI-606)；普納替尼 (AP24534)；巴非替尼 (INNO406)；

達魯舍替 (PHA-739358) ; AT9283 (CAS 1133385-83-7) ; 塞卡替尼 (AZD0530) ; 以及N-[2-[(15,4R)-6-[[4-(環丁基胺基)-5-(三氟甲基)-2-嘓啶基]胺基]-1,2,3,4-四氫化萘-1,4-亞胺-9-基]-2-側氧基乙基]-乙醯胺 (PF-03814735, CAS 942487-16-3) ;

ALK抑制劑 : PF-2341066 (XALKOPJ® ; 克唑替尼) ; 5-氯-N4-(2-(異丙基磺醯基)苯基)-N2-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌啶-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘓啶-2,4-二胺 ; GSK1838705 A ; CH5424802 ; 色瑞替尼 (ZYKADIA) ; TQ-B3139、TQ-B3101  
 PI3K抑制劑 : 4-[2-(1H-吡啶-4-基)-6-[[4-(甲基磺醯基)-哌啶-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘓啶-4-基]咪啉 (也稱為GDC 0941並且描述於PCT公開號WO 09/036082和WO 09/055730中) 、2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈 (也稱為BEZ 235或NVP-BEZ 235, 並且描述於PCT公開號WO 06/122806中) ;

血管內皮生長因子 (VEGF) 受體抑制劑 : 貝伐單抗 (由基因泰克公司 (Genentech) /羅氏公司 (Roche) 以商標Avastin®銷售) 、阿昔替尼 (N-甲基-2-[[3-[(E)-2-吡啶-2-基乙烯基]-1H-吡啶-6-基]氫硫基]苯甲醯胺, 也稱為AG013736 並且描述於PCT公開號WO 01/002369中) 、丙胺酸布立尼布 ((S)-((R)-1-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-6-基氧基)丙-2-基)-2-胺基丙酸酯, 也稱為BMS-582664) 、莫特塞尼 (N-(2,3-二氫-3,3-二甲基-1H-吡啶-6-基)-2-[(4-吡啶基甲基)胺基]-3-吡啶甲醯胺, 並且描述於PCT公開號WO 02/066470中) 、帕瑞肽 (也稱為SOM230, 並且描述於PCT公開號WO 02/010192 中) 、索拉非尼 (以商標Nexavar®銷售) ; AL-2846 MET抑制劑, 如福瑞替尼、卡博替尼、或克唑替尼 ;

FLT3抑制劑 - 蘋果酸舒尼替尼 (由輝瑞公司 (Pfizer) 以商標Sutent®銷售) ; PKC412 (米噪妥林) ; 坦度替尼 (tanutinib) 、索拉非尼、來他替尼、KW-2449、奎紮替尼 (AC220) 和克瑞拉尼 ;

表皮生長因子受體 (EGFR) 抑制劑：吉非替尼 (以商標Iressa®銷售)、N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[[3S)-四氫-3-咪喃基]氧基]-6-喹啉基]-4(二甲基胺基)-2-丁醯胺，由勃林格殷格翰公司(Boehringer Ingelheim)以商標Tovok®銷售)、西妥昔單抗(由百時美施貴寶公司(Bristol-Myers Squibb)以商標Erbix®銷售)、帕尼單抗(由安進公司(Amgen)以商標Vectibix®銷售)；

HER2受體抑制劑：曲妥珠單抗(由基因泰克公司/羅氏公司以商標Herceptin®銷售)、來那替尼(也稱為HKI-272，(2E)-N-[4-[[3-氯-4-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基]胺基]-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基]-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺，並且描述於PCT公開號WO 05/028443中)、拉帕替尼或二甲苯磺酸拉帕替尼(由葛蘭素史克公司(GlaxoSmithKline)以商標Tykerb®銷售)；曲妥珠單抗恩他新(在美國，阿多-曲妥珠單抗恩他新，商標名Kadcyla) - 一種由與細胞毒性劑美登素(mertansine)(DM1)連接的單株抗體曲妥珠單抗(赫賽汀)組成的抗體-藥物軛合物；

HER二聚抑制劑：帕妥珠單抗(由基因泰克公司以商標Omnitarg®銷售)；

CD20抗體：利妥昔單抗(由基因泰克公司/羅氏公司以商標Riuxan®和MabThera®銷售)、托西莫單抗(由葛蘭素史克公司以商標Bexxar®銷售)、奧法木單抗(由葛蘭素史克公司以商標Arzerra®銷售)；

酪胺酸激酶抑制劑：鹽酸厄洛替尼(由基因泰克公司/羅氏公司以商標Tarceva®銷售)、利尼伐尼(Linifanib)(N-[4-(3-胺基-1H-吡啶-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲，也稱為ABT-869，可從基因泰克公司獲得)、蘋果酸舒尼替尼(由輝瑞公司以商標Sutent®銷售)、博舒替尼(4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈，也稱為SKI-606，並且描述於美國專利號6,780,996中)、達沙替尼(百時美施貴寶公司以商標Sprycel®銷售)、維全特(armala)(也稱為帕唑帕尼，由葛蘭素史克公司以商標Votrient®

銷售)、伊馬替尼以及甲磺酸伊馬替尼(由諾華公司(Novartis)以商標Gilvec®和Gleevec®銷售)；

DNA合成抑制劑：卡培他濱(由羅氏公司以商標Xeloda®銷售)、鹽酸吉西他濱(由禮來公司(Eli Lilly and Company)以商標Gemzar®銷售)、奈拉濱(nelarabine)((2R,3S,4R,5R)-2-(2-胺基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-5-(羥基甲基)氧戊環-3,4-二醇，由葛蘭素史克公司以商標Arranon®和Atriance®銷售)；

抗腫瘤劑：奧沙利鉑(由賽諾菲公司(Sanofi-Aventis)以商標Eloxatin®銷售並且描述於美國專利號4,169,846中)；

人粒細胞群落刺激因子(G-CSF)調節劑：非格司亭(由安進公司以商標Neupogen®銷售)；

免疫調節劑：阿托珠單抗(Afutuzumab)(可從Roche®獲得)、培非格司亭(由安進公司以商標Neulasta®銷售)、來那度胺(也稱為CC-5013，以商標Revlimid®銷售)、沙利度胺(以商標Thalomid®銷售)；

CD40抑制劑：達西珠單抗(也稱為SGN-40或huS2C6，可從西雅圖遺傳學公司(Seattle Genetics, Inc)獲得)；促凋亡受體促效劑(PARA)：杜拉樂明(也稱為AMG-951，可從安進公司/基因泰克公司獲得)；

Hedgehog拮抗劑：2-氯-N-[4-氯-3-(2-吡啶基)苯基]-4-(甲基磺醯基)-苯甲醯胺(也稱為GDC-0449，並且描述於PCT公開號WO 06/028958中)；

磷脂酶A2抑制劑：阿那格雷(以商標Arylin®銷售)；

BCL-2抑制劑：4-[4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己烯-1-基]甲基]-1-哌啶基]-N-[[4-[[[(IR)-3-(4-咪啉基)-1-(苯硫基)甲基]丙基]胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基]磺醯基]苯甲醯胺(也稱為ABT-263並且描述於PCT公開號WO 09/155386中)；

MCI-1抑制劑：MIK665、S64315、AMG 397和AZD5991；

芳香化酶抑制劑：依西美坦（由輝瑞公司以商標Aromasin®銷售）、來曲唑（由諾華公司以商標Femara®銷售）；阿那曲唑（以商標Arimidex®銷售）；

拓撲異構酶I抑制劑：伊立替康（由輝瑞公司以商標Camptosar®銷售）、鹽酸拓撲替康（由葛蘭素史克公司以商標Hycamtin®銷售）；

拓撲異構酶II抑制劑：依託泊苷（也稱為VP-16和磷酸依託泊苷，以商標Toposar®、VePesid®和Etopophos®銷售）、替尼泊苷（也稱為VM-26，以商標Vumon®銷售）；

mTOR抑制劑：坦羅莫司（由輝瑞公司以商標Torisel®銷售）、利羅莫司（先前稱為德菲莫司（deferolimus），(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-二羥基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五側氧基-11,36-二氧雜-4-氮雜三環[30.3.1.0<sup>4'</sup>9]三十六-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基環己基二甲基次膦酸鹽，也稱為AP23573和MK8669並且描述於PCT公開號WO 03/064383中）、依羅莫司（由諾華公司以商標Afinitor®銷售）；

蛋白酶體抑制劑，如卡非佐米、MLN9708、地拉米或硼替佐米；

BET抑制劑，如INCB054329、OTX015和CPI-0610；

LSD1抑制劑，如GSK2979552或INCB059872；

HIF-2 $\alpha$ 抑制劑，如PT2977和PT2385；

破骨性骨吸收抑制劑：1-羥基-2-咪唑-1-基-膦醯基乙基)膦酸一水化物（由諾華公司以商標Zometa®銷售）；CD33抗體藥物軛合物：吉妥珠單抗（由輝瑞公司/惠氏公司（Wyeth）以商標Mylotarg®銷售）；

CD22抗體藥物軛合物：奧星-艾諾妥珠單抗（也稱為CMC-544和WAY-207294，可從杭州賽盛化工有限公司（Hangzhou Sage Chemical Co., Ltd.）獲得）；

CD20抗體藥物軛合物：替伊莫單抗（以商標Zevalin®銷售）；

生長抑素（Somatostatin）類似物：奧曲肽（也稱為醋酸奧曲肽，以商標Sandostatin®和Sandostatin LAR®銷售）；

合成白介素-11（IL-11）：奧普瑞白介素（oprelvekin）（由輝瑞公司/惠氏公司以商標Neumega®銷售）；

合成促紅血球生成素：達依泊汀 $\alpha$ （由安進公司以商標Aranesp®銷售）；

核因子 $\kappa$  B受體活化劑（RANK）抑制劑：地諾單抗（由安進公司以商標Prolia®銷售）；

血小板生成素模擬肽：羅米司亭（由安進公司以商標Nplate®銷售）；

細胞生長刺激物：帕立非明（Palifermin）（由安進公司以商標Kepivance®銷售）；

抗胰島素樣生長因子-1受體（IGF-1R）抗體：芬妥木單抗（Figitumumab）（也稱為CP-751,871，可從ACC公司獲得）、羅妥木單抗（robatumumab）（CAS號934235-44-6）；

抗CSI抗體：艾洛珠單抗（Elotuzumab）（HuLuc63，CAS號915296-00-3）；

CD52抗體：阿侖單抗（以商標Campath®銷售）；

組蛋白脫乙酰酶抑制劑（HDI）：伏立諾他（Vorinostat）（由默克公司（Merck）以商標Zolinza®銷售）；

烷基化劑：替莫唑胺（由先靈葆雅公司（Schering-Plough）/默克公司以商標Temodar®和Temodal®銷售）、更生黴素（也稱為放線菌素D並以商標Cosmegen®銷售）、美法侖（也稱為L-PAM、L-溶肉瘤素和苯丙胺酸氮芥，以商標Alkeran®銷售）、六甲蜜胺（也稱為六甲嘧胺（HMM），以商標Hexalen®銷售）、卡莫司汀（以商標BiCNU®銷售）、苯達莫司汀（以商標Treanda®銷售）、白消安（以商標Busulfex®和Myleran®銷售）、卡鉑（以商標Paraplatin®銷售）、羅氮芥（也稱為CCNU，以商標CeeNU®銷售）、順鉑（也稱為CDDP，以商標Platinol®和

Platinol®-AQ銷售)、苯丁酸氮芥(以商標Leukeran®銷售)、環磷醯胺(以商標Cytosan®和Neosar®銷售)、達卡巴吡(也稱為DTIC、DIC和咪唑羧醯胺,以商標DTIC-Dome®銷售)、六甲蜜胺(也稱為六甲嘧胺(HMM),以商標Hexalen®銷售)、異環磷醯胺(以商標Ifex®銷售)、丙卡巴肼(以商標Matulane®銷售)、二氯甲基二乙胺(也稱為雙氯乙基甲胺(nitrogen mustard)、氮芥(mustine)和鹽酸氮芥(mechloroethamine hydrochloride),以商標Mustargen®銷售)、鏈脲佐菌素(以商標Zanosar®銷售)、噻替派(也稱為硫代磷酸醯胺、TESPA和TSPA,以商標Thioplex®銷售);

生物反應調節劑:卡介苗(以商標theraCys®和TICE® BCG銷售)、地尼白介素(以商標Ontak®銷售);

抗腫瘤抗生素:阿黴素(以商標Adriamycin®和Rubex®銷售)、博來黴素(以商標lenoxane®銷售)、道諾黴素(也稱為鹽酸道諾黴素、正定黴素和鹽酸柔紅黴素,以商標Cerubidine®銷售)、道諾黴素脂質體(檸檬酸道諾黴素脂質體,以商標DaunoXome®銷售)、米托蒽醌(也稱為DHAD,以商標Novantrone®銷售)、表柔比星(以商標Ellence™銷售)、伊達比星(以商標Idamycin®、Idamycin PFS®銷售)、絲裂黴素C(以商標Mutamycin®銷售);

抗微管劑:雌莫司汀(以商標Emcyl®銷售);

組織蛋白酶K抑制劑:奧當卡替(Odanacatib)(也稱為MK-0822, N-(1-氰基環丙基)-4-氟-N2-((1S)-2,2,2-三氟-1-[4'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基]乙基)-L-白胺醯胺,從蘭州化工股份有限公司(Lanzhou Chon Chemicals)、ACC公司和ChemieTek獲得,並且描述於PCT公開號WO 03/075836中);

埃博黴素B類似物:伊沙匹隆(由百時美施貴寶公司以商標Lxempra®銷售);

熱激蛋白(HSP)抑制劑:坦螺旋黴素(Tanespimycin)(17-烯丙基胺基-17-脫甲氧基格爾德黴素,也稱為KOS-953和17-AAG,可從西格瑪公司(SIGMA)

獲得，並且描述於美國專利號4,261,989中)、NVP-HSP990、AUY922、AT13387、STA-9090、Debio 0932、KW-2478、XL888、CNF2024、TAS-116；

TpoR促効劑：艾曲波帕（由葛蘭素史克公司以商標Promacta®和Revolade®銷售）；

抗有絲分裂劑：多西他賽（由賽諾菲公司以商標Taxotere®銷售）；

腎上腺類固醇抑制劑：胺魯米特（以商標Cytadren®銷售）；

抗雄激素：尼魯米特（以商標Nilandron®和Anandron®銷售）、比卡魯胺（以商標Casodex®銷售）、氟他胺（以商標Fulexin™銷售）；

雄激素：氟甲睾酮（以商品名Halotestin®銷售）；

CDK（CDK1、CDK2、CDK3、CDK5、CDK7、CDK8、CDK9、CDK11/12或CDK16）抑制劑，包括但不限於阿伏西地（Alvocidib）（pan-CDK抑制劑，也稱為夫拉平度（flovopirdol）或HMR-1275，2-(2-氯苯基)-5,7-二羥基-8-[(3S,4R)-3-羥基-1-甲基-4-哌啶基]-4-苯并哌喃酮（chromenone），並且描述於美國專利號5,621,002中）；

CDK4/6抑制劑，包括但不限於帕博西尼、瑞博西尼、阿貝西利和曲拉西利（Trilaciclib）；

CDK9抑制劑，包括但不限於AZD 4573、P276-00、AT7519M、TP-1287；

CDK2/4/6抑制劑，如PF-06873600；

細胞分裂週期25A（CDC25A）抑制劑，如2-(2-巯基乙醇)-3-甲基-1,4-萘醌、1-([1,1'-聯苯基]-4-基)-3,4-雙((2-羥基乙基)硫代-1H-吡咯-2,5-二酮（PM-20）、2-(2,5-二氟苯基)-6-((3-(甲基(3-((2-甲基-4,7-二側氧基-4,7-二氫苯并[d]-噻唑-5-基)胺基)丙基)胺基)丙基)胺基)苯并[d]噻唑-4,7-二酮（IRC 083864）、或2-甲氧基雌二醇，或其藥學上可接受的鹽；

SHP-2抑制劑，如TNO155；

MDM2/MDMX、MDM2/p53和/或MDMX/p53調節劑；

促性腺激素釋放激素（GnRH）受體促效劑：亮丙瑞林或醋酸亮丙瑞林（由拜耳公司（Bayer AG）以商標Viadure®、由賽諾菲公司以Eligard®和由雅培公司（Abbott Lab）以Lupron®銷售）；

紫杉烷抗腫瘤劑：卡巴他賽（1-羥基-7,10-二甲氧基-9-側氧基-5,20-環氧紫杉-11-烯-2a,4,13a-三基-4-乙酸酯-2-苯甲酸酯-13-[(2R,3S)-3-[(三級丁氧基)羰基]-胺基]-2-羥基-3-苯基丙酸酯）、拉洛他賽（(2 $\alpha$ ,3 $\xi$ ,4 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ )-4,10-雙(乙醯基氧基)-13-[(2R,3S)-3-[(三級丁氧基羰基)胺基]-2-羥基-3-苯基丙醯基]-氧基)-1-羥基-9-側氧基-5,20-環氧-7,19-環紫杉-11-烯-2-基苯甲酸酯）；

5HT<sub>1a</sub>受體促效劑：紮利羅登（也稱為SR57746，1-[2-(2-萘基)乙基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,6-四氫吡啶，並且描述於美國專利號5,266,573中）；HPC疫苗：由葛蘭素史克公司銷售的Cervarix®、由默克公司銷售的Gardasil®；鐵螯合劑：地拉羅司（由諾華公司以商標Exjade®銷售）；

抗代謝藥：克拉屈濱（2-氯去氧腺苷，以商標leustatin®銷售）、5-氟尿嘧啶（以商標Adrucil®銷售）、6-硫鳥嘌呤（以商標Purinethol®銷售）、培美曲塞（以商標Alimta®銷售）、阿糖胞苷（也稱為阿糖胞嘧啶（Ara-C），以商標Cytosar-U®銷售）、阿糖胞苷脂質體（也稱為脂質體Ara-C，以商標DepoCyt™銷售）、地西他濱（以商標Dacogen®銷售）、羥基脲（以商標Hydrea®、Droxia™和Mylocel™銷售）、氟達拉濱（以商標Fludara®銷售）、氟尿苷（以商標FUDR®銷售）、克拉屈濱（也稱為2-氯去氧腺苷（2-CdA），以商標Leustatin™銷售）、胺甲喋呤（也稱為胺甲蝶呤、胺甲喋呤鈉（MTX），以商標Rheumatrex®和Trexall™銷售）、噴司他丁（以商標Nipent®銷售）；

雙膦酸鹽：帕米膦酸鹽（以商標Aredia®銷售）、唑來膦酸（以商標Zometa®銷售）；去甲基化劑：5-阿紮胞苷（以商標Vidaza®銷售）、地西他濱（以商標Dacogen®銷售）；

植物生物鹼類：紫杉醇蛋白結合型（以商標Abraxane®銷售）、長春鹼（也稱為硫酸長春鹼、長春質鹼和VLB，以商標Alkaban-AQ®和Velban®銷售）、長春新鹼（也稱為硫酸長春新鹼、LCR和VCR，以商標Oncovin®和Vincasar Pfs®銷售）、長春瑞濱（以商標Navelbine®銷售）、紫杉醇（以商標Taxol和Onxal™銷售）；

類視黃醇；阿利維A酸（以商標Panretin®銷售）、維甲酸（全反式維甲酸，也稱為ATRA，以商標Vesanoid®銷售）、異維甲酸（13-順-維甲酸，以商標Accutane®、Amnesteem®、Claravis®、Clarus®、Decutan®、Isotane®、Izotech®、Oratane®、Isotret®和Sotret®銷售）、蓓薩羅丁（以商標Targretin®銷售）；

糖皮質激素：氫化可的松（也稱為可的松、氫化可的松琥珀酸鈉、氫化可的松磷酸鈉，並且以商標Ala-Cort®、磷酸氫化可的松、Solu-Cortef®、Hydrocort Acetate®和Lanacort®銷售）、地塞米松（(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-氟-11,17-二羥基-17-(2-羥基乙醯基)-10,13,16-三甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氫-3H-環戊二烯并[a]菲-3-酮）、潑尼松龍（以商標Delta-Cortel®、Orapred®、Pediapred®和Prelone®銷售）、潑尼松（以商標Deltasone®、Liquid Red®、Meticorten®和Orasone®銷售）、甲基潑尼松龍（也稱為6-甲基潑尼松龍、醋酸甲基潑尼松龍、甲氫潑尼松龍琥珀酸鈉，以商標Duralone®、Medralone®、Medrol®、M-Prednisol®和Solu-Medrol®銷售）；

細胞介素：白介素-2（也稱為阿地白介素和IL-2，以商標Proleukin®銷售）、白介素-11（也稱為奧普瑞白介素，以商標Neumega®銷售）、 $\alpha$ 干擾素 $\alpha$ （也稱為

IFN- $\alpha$ ，以商標Intron® A和Roferon-A®銷售)；雌激素受體下調劑：氟維司群(以商標Faslodex®銷售)；

抗雌激素：他莫昔芬(以商標Novaldex®銷售)；托瑞米芬(以商標Fareston®銷售)；

選擇性雌激素受體調節劑(SERM)：雷洛昔芬(以商標Evista®銷售)；

白血球化激素釋放激素(LHRH)促效劑：戈舍瑞林(以商標Zoladex®銷售)；孕酮：甲地孕酮(也稱為醋酸甲地孕酮，以商標Megace®銷售)；

雜類細胞毒性劑：三氧化二砷(以商標Trisenox®銷售)、天冬醯胺酶(也稱為L-天冬醯胺酶，歐文氏菌L-天冬醯胺酶，以商標Elspar®和Kidrolase®銷售)；

一種或多種免疫檢查點抑制劑CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD39、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K $\delta$ 、PI3K $\gamma$ 、TAM激酶、精胺酸酶、CD137(也稱為4-1BB)、ICOS、A2AR、A2BR、HIF-2 $\alpha$ 、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、CD96、TIGIT、PD-1、PD-L1和PD-L2。在一些實施方式中，免疫檢查點分子係刺激性檢查點分子，該刺激性檢查點分子選自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、CD137和STING。在一些實施方式中，免疫檢查點分子係抑制性檢查點分子，該抑制性檢查點分子選自B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、TDO、精胺酸酶、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、CD96、TIGIT和VISTA。在一些實施方式中，本文提供的化合物可以與一種或多種藥劑組合使用，該等藥劑選自KIR抑制劑、TIGIT抑制劑、LAIR1抑制劑、CD160抑制劑、2B4抑制劑和TGFR $\beta$ 抑制劑。

**【0116】** 在一些實施方式中，免疫檢查點分子的抑制劑係PD-1的抑制劑，例如，抗PD-1單株抗體。在一些實施方式中，抗PD-1單株抗體係納武單抗、派姆單抗(也稱為MK-3475)、匹地利珠單抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、

或AMP-224。在一些實施方式中，抗PD-1單株抗體係納武單抗、或派姆單抗或PDR001。在一些實施方式中，抗PD1抗體係派姆單抗。

【0117】 在一些實施方式中，免疫檢查點分子的抑制劑係PD-L1的抑制劑，例如，抗PD-L1單株抗體。在一些實施方式中，抗PD-L1單株抗體係BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A（也稱為RG7446）、或MSB0010718C。在一些實施方式中，抗PD-L1單株抗體係MPDL3280A（阿特利珠單抗）或MEDI4736（度伐魯單抗）。

【0118】 在一些實施方式中，免疫檢查點分子的抑制劑係CTLA-4的抑制劑，例如，抗CTLA-4抗體。在一些實施方式中，抗CTLA-4抗體係伊匹單抗或曲美木單抗。在一些實施方式中，免疫檢查點分子的抑制劑係LAG3的抑制劑，例如，抗LAG3抗體。在一些實施方式中，抗LAG3抗體係BMS-986016或LAG525。在一些實施方式中，免疫檢查點分子的抑制劑係GITR的抑制劑，例如，抗GITR抗體。在一些實施方式中，抗GITR抗體係TRX518或MK-4166、INCAGN01876或MK-1248。在一些實施方式中，免疫檢查點分子的抑制劑係OX40的抑制劑，例如，抗OX40抗體或OX40L融合蛋白。在一些實施方式中，抗OX40抗體係MEDI0562或INCAGN01949、GSK2831781、GSK-3174998、MOXR-0916、PF-04518600或LAG525。在一些實施方式中，OX40L融合蛋白係MEDI6383。

【0119】 具有式 (I) 的化合物還可以用於增加或增強免疫應答，包括增加對抗原的免疫應答；改善免疫接種，包括增加疫苗功效；以及增加炎症。在一些實施方式中，具有式 (I) 的化合物可以被用於增強對疫苗的免疫應答，該等疫苗包括但不限於李斯特菌屬 (*Listeria*) 疫苗、溶瘤細胞病毒疫苗、及癌症疫苗，如GVAX® (粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子 (GM-CSF) 基因轉染的腫瘤細胞疫苗)。抗癌疫苗包括樹突細胞、合成肽、DNA疫苗以及重組病毒。其他免疫調節劑還包

括阻斷免疫細胞遷移的那些，如趨化因子受體（包括CCR2和CCR4）的拮抗劑；Sting促效劑和Toll受體促效劑。

【0120】其他抗癌劑還包括增強免疫系統（如佐劑或授受性T細胞轉移）的那些。本申請的化合物在與CAR（嵌合抗原受體）T細胞治療組合作為T細胞活化的加強劑中可以是有效的。

【0121】具有式(I)的化合物也可以與以下輔助治療組合使用：抗噁心藥；NK-1受體拮抗劑；卡索吡坦（由葛蘭素史克公司以商標Rezonic®和Zunrisa®銷售）；以及

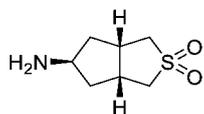
【0122】細胞保護劑：胺磷汀（Amifostine）（以商標Ethyol®銷售）、亞葉酸（leucovorin）（也稱為亞葉酸鈣、檸膠因子和亞葉酸（folinic acid））。

### 合成實例

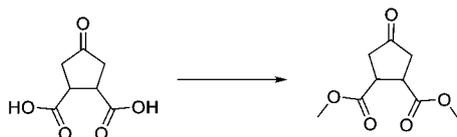
【0123】給出中間體和具有式(I)的化合物的以下製備，以使熟悉該項技術者能夠更清楚地理解和實踐本揭露。不應該認為它們限制本揭露之範圍，而僅僅是作為其說明和代表。

#### 中間體1

(3aR,5s,6aS)-5-胺基六氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩2,2-二氧化物的合成



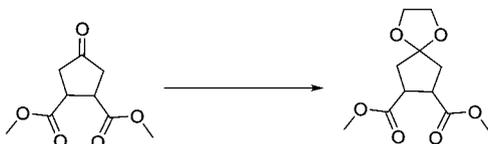
步驟1：4-側氧基環戊烷-1,2-二甲酸二甲酯



【0124】在室溫下將SOCl<sub>2</sub>（7.14 g，60.00 mmol，2.00當量）滴加到4-側氧基環戊烷-1,2-二甲酸（5.16 g，30.00 mmol，1.00當量）在MeOH（100.0 mL）中

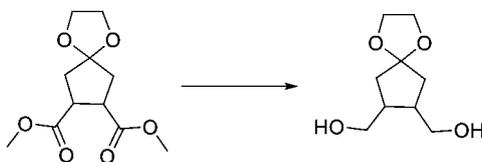
的溶液中。將混合物加熱至70°C持續16小時，並且然後濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中，用H<sub>2</sub>O和鹽水洗滌。將有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮，得到呈無色油的標題化合物。

步驟2：1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7,8-二甲酸二甲酯



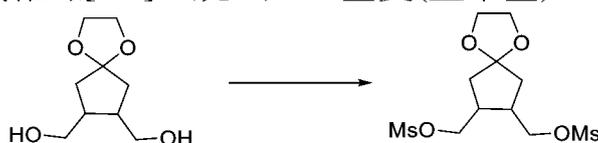
【0125】用迪安-斯達克裝置將4-側氧基環戊烷-1,2-二甲酸二甲酯(4.70 g, 23.50 mmol, 1.00當量)、乙-1,2-二醇(1.75 g, 28.20 mmol, 1.20當量)和TsOH·H<sub>2</sub>O(200 mg, 催化劑)在甲苯(100.0 mL)中的溶液加熱至140°C持續16小時。然後將混合物濃縮，並且用矽膠柱層析法(PE/EtOAc = 5 : 1)純化，得到呈無色油的標題化合物。

步驟3：1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7,8-二基二甲醇



【0126】將LiAlH<sub>4</sub>(690 mg, 18.20 mmol, 1.20當量)在THF(20.0 mL)中的溶液冷卻至0°C，在0°C下滴加在THF(30.0 mL)中的1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7,8-二甲酸二甲酯(3.70 g, 15.20 mmol, 1.00當量)。允許混合物在0°C下攪拌1小時，然後將其用H<sub>2</sub>O淬滅。將混合物過濾，並且將濾餅用MeOH洗滌。將濾液合並且濃縮，得到呈黃色油的標題化合物。

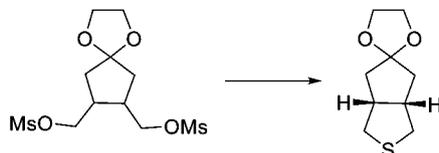
步驟4：1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7,8-二基雙(亞甲基)二甲磺酸酯



【0127】將TEA(8.06 g, 79.80 mmol, 6.00當量)添加到1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7,8-二基二甲醇(2.50 g, 13.30 mmol, 1.00當量)在DCM(30 mL)中的溶

液中，隨後在室溫下滴加MsCl（4.55 g，39.90 mmol，3.00當量）。將混合物在室溫下攪拌5小時，然後傾倒到冰上。將混合物用DCM萃取。將有機層合並且濃縮，得到呈黃色油的標題化合物。

步驟5：(3aR,6aS)-四氫-1H,3H-螺[環戊二烯并[c]噻吩-5,2'-[1,3]二氧戊環]



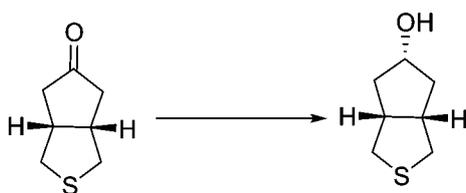
【0128】在室溫下將Na<sub>2</sub>S（907 mg，11.60 mmol，1.00當量）添加到1,4-二氧雜螺-[4.4]壬烷-7,8-二基雙(亞甲基)二甲磺酸酯（4.00 g，11.60 mmol，1.00當量）在EtOH（30.0 mL）中的溶液中。將混合物在N<sub>2</sub>氣氛下加熱到60°C持續16小時，然後將其傾倒到水中。將混合物用EtOAc萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且用矽膠柱層析法（PE/EtOAc = 10:1）純化，得到呈白色固體的標題化合物。

步驟6：(3aR,6aS)-四氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩-5(3H)-酮



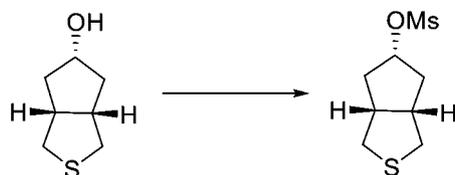
【0129】將2 M HCl水溶液（5.0 mL）添加到(3aR,6aS)-四氫-1H,3H-螺[環戊二烯并[c]噻吩-5,2'-[1,3]二氧戊環]（750 mg，4.03 mmol，1.00當量）在丙酮（5.0 mL）中的混合物中。將混合物在室溫下攪拌16小時，用H<sub>2</sub>O稀釋。將混合物用EtOAc萃取，並且將有機層合併，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和鹽水洗滌，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（PE/EtOAc = 10:1）純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟7：(3aR,5r,6aS)-六氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩-5-醇



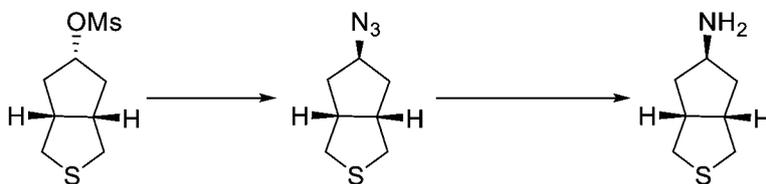
【0130】 向(3aR,6aS)-四氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩-5(3H)-酮 (400 mg, 2.81 mmol, 1.00當量) 在MeOH (10.0 mL) 中的溶液中逐份添加NaBH<sub>4</sub> (321 mg, 8.45 mmol, 3.00當量)。將混合物在室溫下攪拌3小時，用H<sub>2</sub>O稀釋，用EtOAc萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮，得到呈黃色油的標題化合物。

步驟8：(3aR,5r,6aS)-六氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩-5-基甲磺酸酯



【0131】 將TEA (840 mg, 8.33 mmol, 3.00當量) 添加到(3aR,5r,6aS)-六氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩-5-醇 (400 mg, 2.78 mmol, 1.00當量) 在DCM (10.0 mL) 中的溶液中，隨後在室溫下滴加MsCl (380 mg, 3.33 mmol, 1.20當量)。將混合物攪拌3小時，然後將其傾倒到水 (10.0 mL) 中，並且將混合物用DCM萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮，得到呈黃色油的標題化合物。

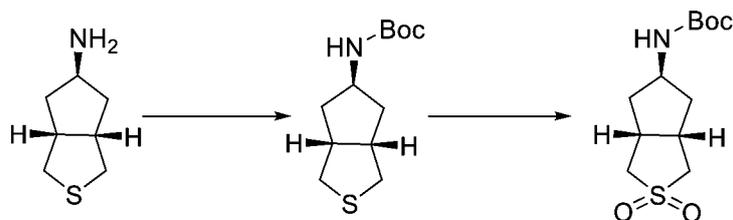
步驟9：(3aR,5s,6aS)-六氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩-5-胺



【0132】 將NaN<sub>3</sub> (350 mg, 5.40 mmol, 2.00當量) 添加到(3aR,5r,6aS)-六氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩-5-基甲磺酸酯 (600 mg, 2.70 mmol, 1.00當量) 在DMF (6 mL) 中的溶液中。將混合物在N<sub>2</sub>氣氛下加熱到60°C持續16小時，然後將其用EtOAc和H<sub>2</sub>O稀釋。將有機層合併，濃縮。將殘餘物用在MeOH (7 M, 10 mL)

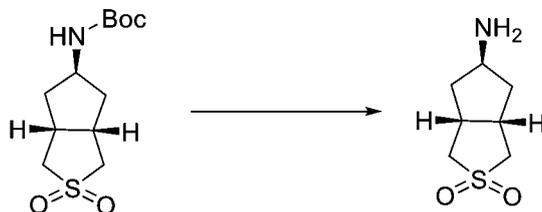
中的NH<sub>3</sub>稀釋，隨後添加Pd/C（10%，120 mg，0.2 W/W）。將混合物在室溫下在H<sub>2</sub>氣氛下攪拌16小時，然後將其過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM/MeOH = 10 : 1）純化，得到呈黃褐色油的標題化合物。

步驟10：((3aR,5s,6aS)-2,2-二側氧基六氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩-5-基)-胺基甲酸三級丁酯



【0133】 將(Boc)<sub>2</sub>O（685 mg，3.15 mmol，1.50當量）滴加到(3aR,5s,6aS)-六氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩-5-胺（300 mg，2.10 mmol，1.00當量）在THF（10.0 mL）中的溶液中。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後將其用H<sub>2</sub>O稀釋，並且用EtOAc萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，並且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於THF/H<sub>2</sub>O（4 : 1，10 mL）中，隨後添加Oxone（2.58 g，4.20 mmol，2.00當量）。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後將其用H<sub>2</sub>O稀釋，並且用EtOAc萃取。將有機層合併，濃縮並藉由矽膠柱層析法（PE/EtOAc = 10 : 1）純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟11：(3aR,5s,6aS)-5-胺基六氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩2,2-二氧化物

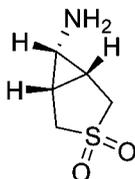


【0134】 在室溫下將在MeOH（4 M，5.0 mL）中的HCl添加到((3aR,5s,6aS)-2,2-二側氧基六氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩-5-基)胺基甲酸三級丁酯（450 mg，1.64 mmol，1.00當量）中。攪拌3小時之後，濃縮混合物。將殘餘物懸浮在DCM中，

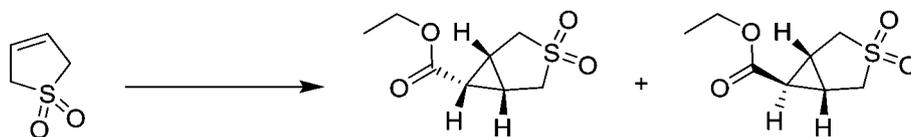
隨後添加NaHCO<sub>3</sub>水溶液。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後過濾。分離各層，並且濃縮有機層，得到標題化合物。

### 中間體2

(1R,5S,6s)-6-氨基-3-硫雜雙環[3.1.0]己烷3,3-二氧化物的合成

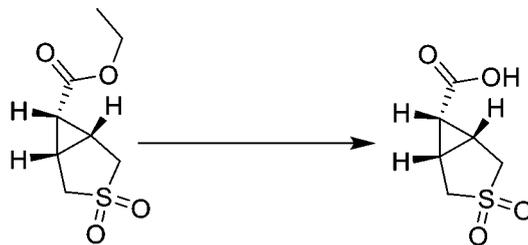


步驟1：(1R,5S,6r)-3-硫雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯3,3-二氧化物和  
(1R,5S,6s)-3-硫雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯3,3-二氧化物



【0135】在N<sub>2</sub>下在室溫下將在DCM (50.0 mL) 中的二氫雜乙酸乙酯 (7.20 g, 63.48 mmol, 1.5當量) 經由注射泵在5小時內緩慢添加到2,5-二氫-噻吩1,1-二氧化物 (5.00 g, 42.32 mmol, 1.00當量) 和乙酸銻 (II) (281 mg, 1.27 mmol, 0.03當量) 在DCM (80.0 mL) 中的攪拌溶液中。將混合物濃縮，並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (PE : EA = 5 : 1) 純化，分離出標題化合物。

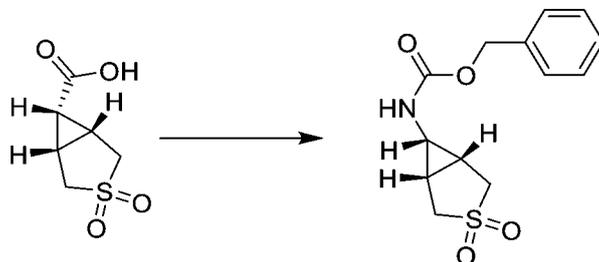
步驟2：(1R,5S,6r)-3-硫雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸3,3-二氧化物



【0136】將LiOH·H<sub>2</sub>O (740 mg, 17.63 mmol, 3.00當量) 在H<sub>2</sub>O (6.0 mL) 中的溶液添加到(1R,5S,6r)-3-硫雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯3,3-二氧化物 (1.2 g, 5.88 mmol, 1.00當量) 在EtOH (12.0 mL) 中的混合物中。將此混合物在室

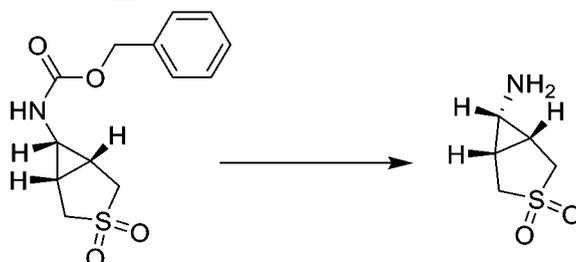
溫下攪拌3小時。將混合物的pH用1 N HCl調節到2~3，並且將混合物用DCM萃取。濃縮合併的有機層，得到呈淡黃色固體的粗產物。

步驟3：((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸苄酯



【0137】 向(1R,5S,6r)-3-硫雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸3,3-二氧化物(500 mg, 2.84 mmol, 1.00當量)在甲苯(15.0 mL)中的混合物中添加TEA(459 mg, 4.54 mmol, 1.60當量)和DPPA(937 mg, 3.41 mmol, 1.20當量)。將此混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌2小時並且然後滴加苄醇(614 mg, 5.68 mmol, 2.00當量)。將此混合物在100°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜，然後將其濃縮並藉由矽膠柱層析法(PE:EA = 2:1)純化，得到呈白色固體的標題化合物。

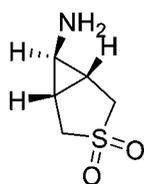
步驟4：(1R,5S,6s)-6-胺基-3-硫雜雙環[3.1.0]己烷3,3-二氧化物



【0138】 向((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸苄酯(500 mg, 0.36 mmol, 1.00當量)在MeOH(5.0 mL)中的混合物中添加Pd/C(50 mg)。在室溫下在H<sub>2</sub>下將此混合物攪拌5小時。將混合物過濾，濃縮，得到呈白色固體的標題化合物。

### 中間體3

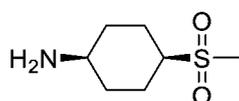
(1R,5S,6r)-6-胺基-3-硫雜雙環[3.1.0]己烷3,3-二氧化物的合成



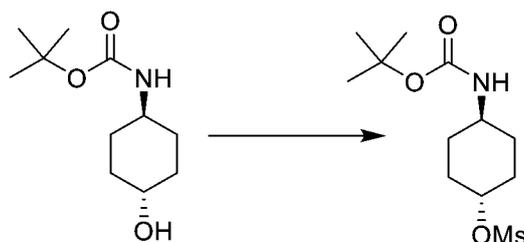
【0139】藉由與對於中間體2所述類似地進行，用(1R,5S,6s)-3-硫雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯3,3-二氧化物替代步驟2-4中的(1R,5S,6r)-3-硫雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯3,3-二氧化物製備標題化合物。

#### 中間體4

(1s,4s)-4-(甲基磺醯基)環己-1-胺三氟乙酸鹽的合成

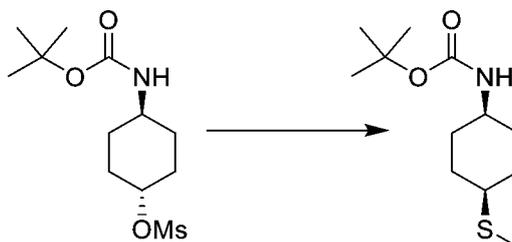


步驟1：甲磺酸(1r,4r)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)環己酯



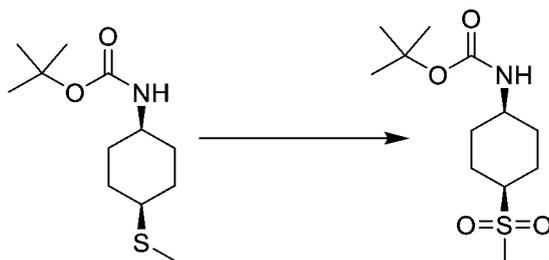
【0140】將TEA (4.20 g, 41.79 mmol, 3.00當量) 添加到((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基甲酸三級丁酯 (3.00 g, 13.93 mmol, 1.00當量) 在DCM (30.0 mL) 中的溶液中，隨後在0°C下緩慢添加MsCl (2.40 g, 20.90 mmol, 1.50當量)。將此混合物在0°C下在N<sub>2</sub>下攪拌1小時，並且然後將其溫熱至室溫並且在N<sub>2</sub>下攪拌2小時。將混合物用H<sub>2</sub>O稀釋並且將其用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (PE : EA = 5 : 1) 純化，得到呈白色固體的標題化合物。

步驟2：((1s,4s)-4-(甲硫基)環己基)胺基甲酸三級丁酯



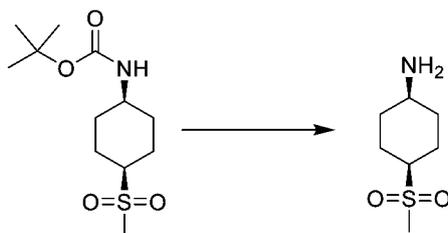
【0141】 將 $\text{CH}_3\text{SNa}$  (1.10 g, 15.68 mmol, 2.00當量) 添加到甲磺酸(1*r*,4*r*)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)環己酯 (2.30 g, 7.84 mmol, 1.00當量) 在DMF (23.0 mL) 中的混合物中。將混合物在室溫下攪拌過夜，並且然後用 $\text{H}_2\text{O}$ 稀釋，且用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (PE : EA = 10 : 1) 純化，得到呈白色固體的標題化合物。

步驟3：((1*s*,4*s*)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基甲酸三級丁酯



【0142】 向((1*s*,4*s*)-4-(甲磺基)環己基)胺基甲酸三級丁酯 (202 mg, 0.82 mmol, 1.00當量) 在THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 : 2 : 1, 4.0 mL) 中的混合物中添加Oxone (504 mg, 1.64 mmol, 2.00當量) 將此混合物在室溫下在 $\text{N}_2$ 下攪拌過夜。添加 $\text{H}_2\text{O}$ ，並且將混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮，得到呈淡黃色固體的粗產物。

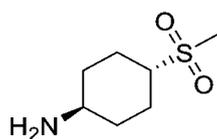
步驟4：(1*s*,4*s*)-4-(甲基磺醯基)環己-1-胺三氟乙酸鹽



【0143】 將TFA (0.5 mL) 添加到((1*s*,4*s*)-4-(甲基磺醯基)-環己基)胺基甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.36 mmol, 1.00當量) 在DCM (2.0 mL) 中的混合物中。將此混合物在室溫下攪拌2小時，然後將其濃縮，得到呈黃色油的粗標題化合物。

## 中間體5

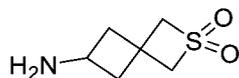
### (1*r*,4*r*)-4-(甲基磺醯基)環己-1-胺三氟乙酸鹽的合成



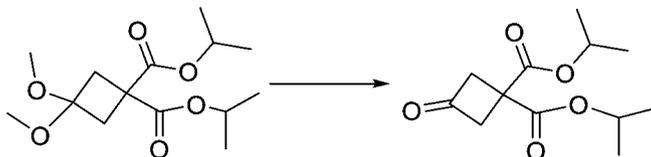
【0144】藉由與對於中間體4所述類似地進行，用((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基甲酸三級丁酯替代步驟1中的((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基甲酸三級丁酯製備標題化合物。

### 中間體6

#### 6-氨基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物的合成

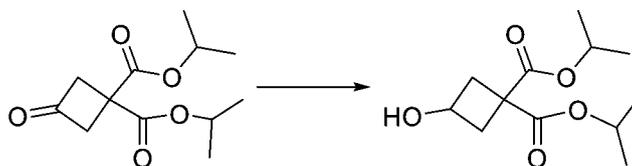


步驟1：3-側氧基環丁烷-1,1-二甲酸二異丙酯



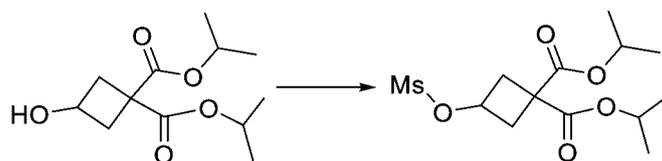
【0145】向3,3-二甲氧基環丁烷-1,1-二甲酸二異丙酯（40.00 g，139.00 mmol）在丙酮（100.0 ml）中的混合物中添加2 N HCl水溶液（100.0 mL），並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用EA稀釋，用水、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、鹽水洗滌。將有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到呈黃色液體的粗產物。

步驟2：3-羥基環丁烷-1,1-二甲酸二異丙酯



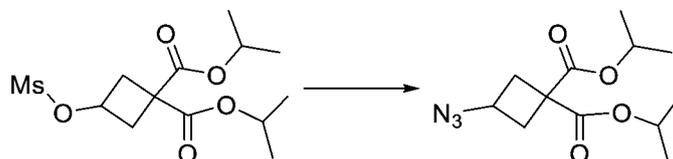
【0146】將NaBH<sub>4</sub>（15.70 g，416.10 mmol，3.00當量）添加到3-側氧基環丁烷-1,1-二甲酸二異丙酯（33.60 g，138.70 mmol，1.00當量）在IPA（300.0 ml）中的混合物中，並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用水稀釋，且用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到呈黃色油的粗產物。

步驟3：3-((甲基磺醯基)氧基)環丁烷-1,1-二甲酸二異丙酯



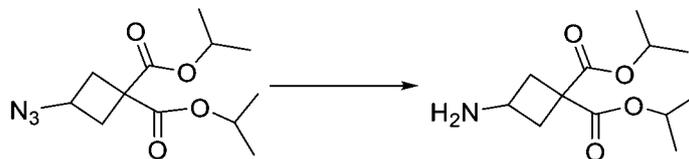
【0147】向3-羥基環丁烷-1,1-二甲酸二異丙酯（28.0 g，115.0 mmol，1.00當量）在DCM（300.0 ml）中的混合物中添加TEA（34.80 g，344.0 mmol，3.0當量），隨後添加MsCl（15.8 g，138.0 mmol，1.2當量），並且將混合物在室溫下攪拌3小時。將反應混合物用水稀釋並且用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到呈黃色油的粗產物。

步驟4：3-疊氮基環丁烷-1,1-二甲酸二異丙酯



【0148】將NaN<sub>3</sub>（14.90 g，229.00 mmol，2.00當量）添加到3-((甲基磺醯基)氧基)環丁烷-1,1-二甲酸二異丙酯（36.95 g，115.0 mmol，1.00當量）在DMF（200.0 ml）中的混合物中，並且將混合物在90°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物用水稀釋，用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 20：1）純化，得到呈黃色液體的標題化合物。

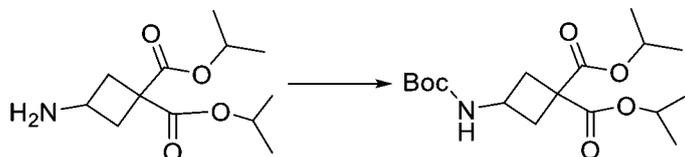
步驟5：3-胺基環丁烷-1,1-二甲酸二異丙酯



【0149】將10% Pd/C（3.00 g）添加到3-疊氮基環丁烷-1,1-二甲酸二異丙酯（15.00 g，55.70 mmol，1.00當量）在IPA/NH<sub>3</sub>（150.0 mL）中的混合物中，並且允許混合物在室溫下在H<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物過濾，並且將濾液濃縮並藉由矽

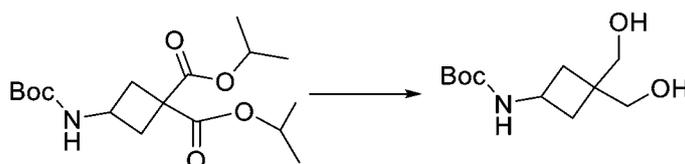
膠柱層析法 (PE : EA = 1 : 1 至 DCM : MeOH = 20 : 1) 純化，得到呈黃色油的標題化合物。

步驟6：3-((三級丁氧基羰基)胺基)環丁烷-1,1-二甲酸二異丙酯



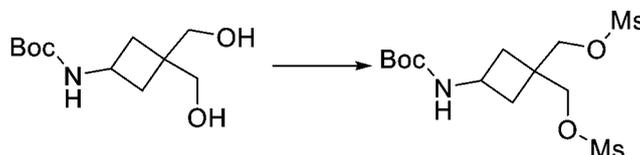
【0150】將Boc<sub>2</sub>O (10.8 g, 49.4 mmol, 1.20當量) 添加到3-胺基環丁烷-1,1-二甲酸二異丙酯 (10.0 g, 41.10 mmol, 1.00當量) 在DCM (100.0 ml) 中的混合物中，並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用1 N HCl水溶液、鹽水洗滌，並且將有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到呈黃色液體的粗產物。

步驟7：(3,3-雙(羥基甲基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯



【0151】在0°C下將在THF (50.0 mL) 中的3-((三級丁氧基羰基)胺基)環丁烷-1,1-二甲酸二異丙酯 (14.00 g, 40.80 mmol, 1.00當量) 滴加到在THF (150.0 ml) 中的LiAlH<sub>4</sub> (1.70 g, 44.90 mmol, 1.10當量) 中。將所得混合物溫熱至室溫並攪拌3小時，並且然後藉由水淬滅。攪拌30分鐘之後，將混合物過濾，並且將有機層濃縮，得到呈黃色油的粗產物。

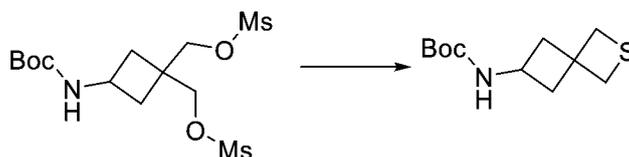
步驟8：(3-((三級丁氧基羰基)胺基)環丁烷-1,1-二基)雙(亞甲基)二甲磺酸酯



【0152】向(3,3-雙(羥基甲基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯 (9.40 g, 40.60 mmol, 1.00當量) 和TEA (24.7 g, 243.8 mmol, 6.0當量) 在DCM (120.0 ml) 中的混合物中添加MsCl (14.0 g, 121.9 mmol, 3.00當量) 並且將混合物在室溫

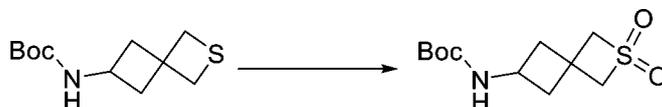
下攪拌3小時。將混合物傾倒到冰冷的水中並且用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮，得到呈黃色油的粗產物。

步驟9：2-硫雜螺[3.3]庚-6-基胺基甲酸三級丁酯



【0153】 將 $\text{Na}_2\text{S}$  (3.20 g, 40.50 mmol, 1.00當量) 添加到(3-((三級丁氧基羰基)-胺基)環丁烷-1,1-二基)雙(亞甲基)二甲磺酸酯 (15.70 g, 40.50 mmol, 1.00當量) 在EtOH (100.0 ml) 中的混合物中，並且將其在 $60^\circ\text{C}$ 下在 $\text{N}_2$ 下攪拌過夜。將反應混合物傾倒到冰冷的水中，並且用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮並藉由矽膠柱層析法 (PE:EA = 10:1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟10：(2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基甲酸三級丁酯



【0154】 將Oxone (22.50 g, 36.70 mmol, 3.00當量) 添加到2-硫雜螺[3.3]庚-6-基胺基甲酸三級丁酯 (2.80 g, 12.20 mmol, 1.00當量) 在MeOH:THF:H<sub>2</sub>O = 2:2:1 (100.0 mL) 中的混合物中，並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用H<sub>2</sub>O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮，得到粗產物。

步驟11：6-胺基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物



【0155】 向(2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基甲酸三級丁酯 (3.19 g, 12.20 mmol, 1.00當量) 在MeOH (2.0 ml) 中的混合物中添加MeOH/HCl (10.0

mL)，並且將混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法（PE : EA = 1 : 1至DCM : MeOH = 10 : 1）純化，得到標題化合物。

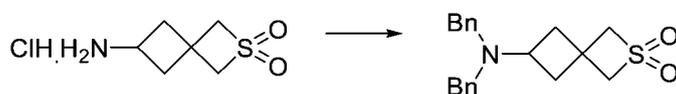
### 中間體7

6-胺基-1-甲基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物和6-胺基-1,3-二甲基-2-硫雜螺

#### [3.3]庚烷2,2-二氧化物的合成

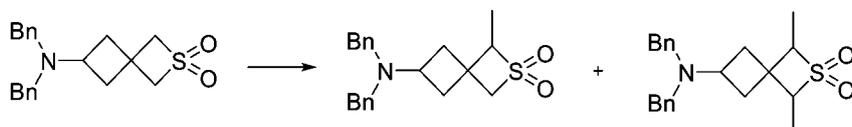


步驟1：6-(二苄基胺基)-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物



【0156】向6-胺基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物（1.00 g，5.08 mmol，1.00當量）在MeCN（10.0 mL）中的溶液中添加(溴甲基)苯（1.71 g，10.15 mmol，2.00當量）和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（3.50 g，25.40 mmol，5.00當量），並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用DCM萃取，並且將有機層濃縮，得到呈白色固體的標題化合物。

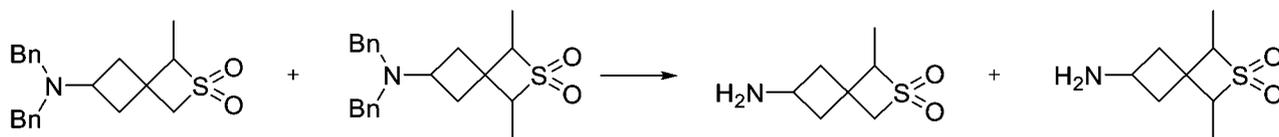
步驟2：6-(二苄基胺基)-1-甲基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物和6-(二苄基胺基)-1,3-二甲基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物



【0157】在-78°C下將n-BuLi（1.4 mL，3.53 mmol，1.50當量）添加到6-(二苄基胺基)-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物（800 mg，2.35 mmol，1.00當量）在THF（5.0 mL）中的溶液中，並且將混合物攪拌0.5小時。添加MeI（1.67 g，11.7 mmol，5.00當量）並且允許混合物溫熱至室溫並攪拌1小時。將混合物用NH<sub>4</sub>Cl

水溶液稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，並且藉由矽膠柱層析法用PE/EtOAc（5：1）洗脫來純化，得到標題化合物。

步驟3：6-胺基-1-甲基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物和6-胺基-1,3-二甲基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物

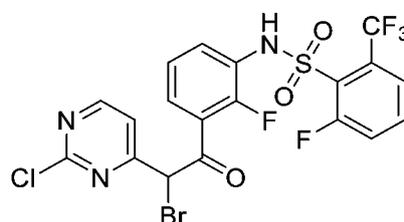


【0158】將6-(二苄基胺基)-1-甲基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物和6-(二苄基胺基)-1,3-二甲基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物的混合物（800 mg）溶解在MeOH（30.0 mL）中，並且添加Pd/C（80 mg）。將混合物在室溫下在H<sub>2</sub>氣氛下攪拌過夜，過濾並濃縮，得到標題化合物的混合物。

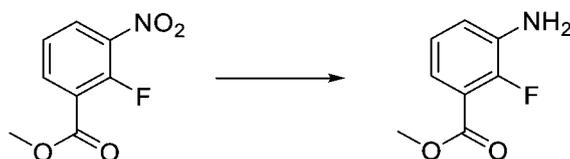
### 中間體8

N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺

的合成

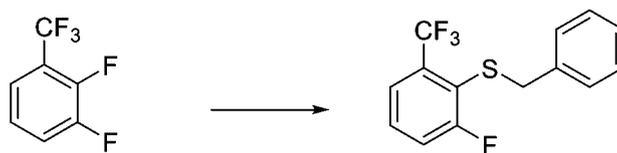


步驟1：3-胺基-2-氟苯甲酸甲酯



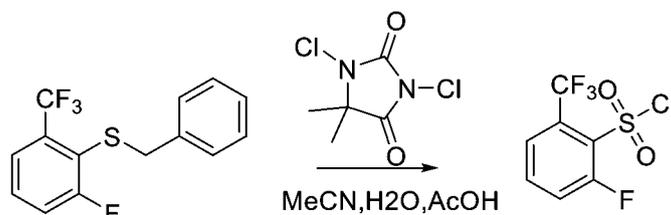
【0159】將2-氟-3-硝基苯甲酸甲酯（20.0 g，100.0 mmol，1.00當量）和Pd/C（2.00 g，10%）在MeOH（200.0 mL）中的混合物在40°C下在H<sub>2</sub>（50 Psi）下攪拌過夜。將混合物過濾並濃縮，得到呈棕色油的粗產物。

步驟2：苄基(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)硫烷



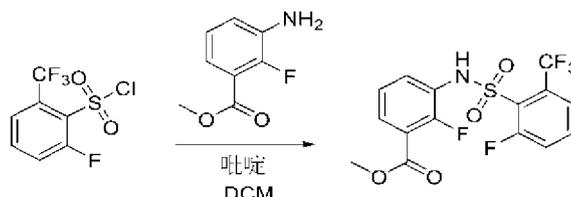
【0160】在0°C下在3小時內經由注射泵將苯基甲硫醇（21.45 g，173.00 mmol，1.05當量）在DMF（20.0 mL）中的溶液滴加到1,2-二氟-3-(三氟甲基)苯（30.00 g，165.00 mmol，1.00當量）在DMF（100.0 mL）和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（34.16 g，247.50 mmol，1.50當量）中的混合物中，並且然後在50°C下在N<sub>2</sub>下3小時。將混合物用水稀釋並且用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE）純化，得到呈無色油的標題化合物。

步驟3：2-氟-6-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯



【0161】在0°C下在N<sub>2</sub>下將1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮（13.80 g，70.00 mmol，2.00當量）緩慢添加到苄基(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)硫烷（10.00 g，35.00 mmol，1.00當量）在MeCN（200.0 mL）/H<sub>2</sub>O（30.0 mL）/AcOH（90.0 mL）中的溶液中，並且允許混合物攪拌3小時。將溶液傾倒到EtOAc中，並且將有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE/EA = 100 : 1）純化，得到呈黃色油的標題化合物。

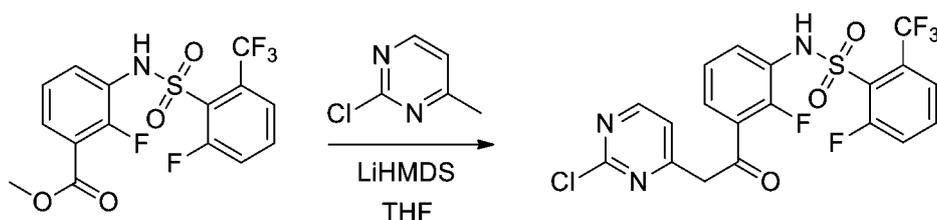
步驟4：2-氟-3-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基磺酰胺基)苯甲酸甲酯



【0162】將3-胺基-2-氟苯甲酸甲酯（12.80 g，76.00 mmol，1.00當量）添加到2-氟-6-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯（30.00 g，114.00 mmol，1.50當量）和吡啶（30.00

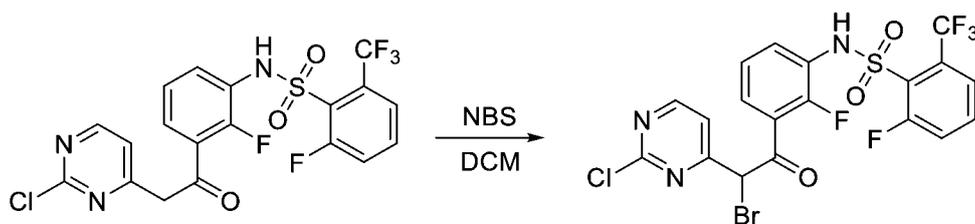
g, 380.00 mmol, 5.00當量) 在DCM (300.0 mL) 中的溶液中。將溶液在室溫下攪拌過夜，然後將其傾倒到H<sub>2</sub>O中，並且用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (PE/EA = 6 : 1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟5: N-(3-(2-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺



【0163】 在0°C下在N<sub>2</sub>下將LiHMDS (在THF中1 M, 182.30 mL, 182.30 mmol, 3.00當量) 添加到2-氟-3-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基磺醯胺基) 苯甲酸甲酯 (24.00 g, 60.76 mmol, 1.00當量) 在THF (250.0 mL) 中的溶液中，並且將其在0°C下攪拌1小時。在0°C下將2-氯-4-甲基嘓啶 (11.72 g, 91.14 mmol, 1.50當量) 在THF (120.0 mL) 中的溶液滴加到該混合物中，並且將混合物攪拌1小時。將溶液傾倒到冰水中，並且用0.5 N HCl將pH調節到pH = 5，然後將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (PE/EA = 3 : 1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟6: N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺

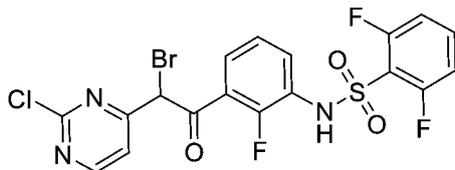


【0164】 在0°C下將NBS (9.28 g, 52.14 mmol, 1.00當量) 逐份添加到N-(3-(2-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯-磺醯胺 (25.60 g, 52.14

mmol, 1.00當量) 在DCM (400.0 mL) 中的溶液中, 並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物濃縮, 並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (PE/EA = 3:1) 純化, 得到呈黃色固體的標題化合物。

### 中間體9

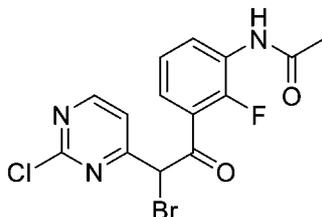
N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺的合成



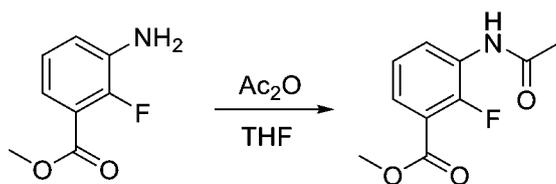
【0165】用2,6-二氟苯磺醯胺替代2-氟-6-(三氟甲基)苯-1-磺醯胺與如中間體8步驟4中所述類似地進行製備標題化合物。

### 中間體10

N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)乙醯胺的合成

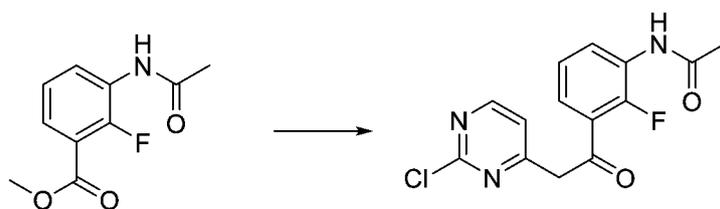


步驟1: 3-乙醯胺基-2-氟苯甲酸甲酯



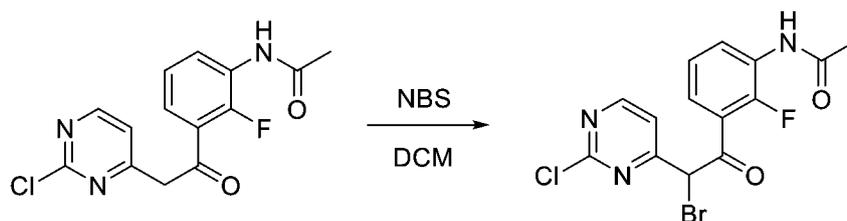
【0166】將Ac<sub>2</sub>O (23.10 g, 0.23 mol, 1.50當量) 添加到3-胺基-2-氟苯甲酸甲酯 (25.50 g, 0.15 mol, 1.00當量) 在THF (250.0 mL) 中的溶液中, 並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法 (PE:EA = 5:1至3:1) 純化, 得到呈粉色固體的標題化合物。

步驟2: N-(3-(2-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)乙醯胺



【0167】 在0°C下在N<sub>2</sub>下將在THF中的LiHMDS (427.0 mL, 0.43 mol, 3.00當量) 添加到3-乙醯胺基-2-氟苯甲酸甲酯 (30.0 g, 0.14 mol, 1.00當量) 在THF (300.0 mL) 中的溶液中，隨後在0°C下滴加在THF (100.0 mL) 中的2-氯-4-甲基嘓啶 (23.70 g, 0.18 mol, 1.30當量)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後藉由NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，並且將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並藉由矽膠柱層析法 (PE : EA = 2 : 1)至1 : 1) 純化，得到呈粉色固體的標題化合物。

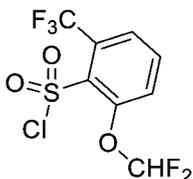
步驟3：N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)乙醯胺



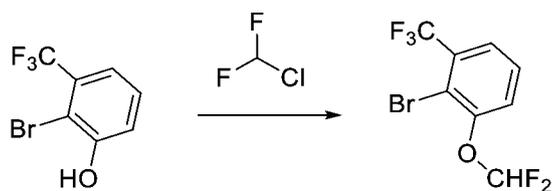
【0168】 將NBS (19.70 g, 0.11 mmol, 1.00當量) 逐份添加到N-(3-(2-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)乙醯胺 (34.0 g, 0.11 mol, 1.00當量) 在DCM (350.0 mL) 中的溶液中，並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用水洗滌，並且將有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並藉由矽膠柱層析法 (PE : EA = 5 : 1) 純化，得到呈黃色油的標題化合物。

## 中間體11

2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)苯磺醯氯的合成

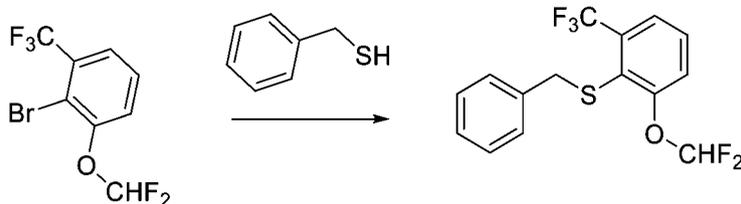


步驟1：2-溴-1-(二氟甲氧基)-3-(三氟甲基)苯



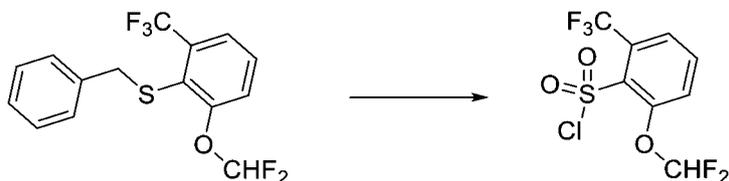
【0169】將氯二氟己烷鼓泡到2-溴-3-(三氟甲基)苯酚(10.00 g, 41.49 mmol, 1.00當量)和 $K_2CO_3$ (17.18 g, 124.48 mmol, 3.00當量)在DMF(100.0 mL)中的溶液中。將其封閉並且將混合物在70°C下攪拌過夜。將混合物用DCM稀釋，用 $NaHCO_3$ 水溶液和鹽水洗滌。將有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，濃縮並藉由矽膠柱層析法(PE/EA = 20:1)純化，得到呈黃色油的標題化合物。

步驟2：苄基(2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)苯基)硫烷



【0170】將2-溴-1-(二氟甲氧基)-3-(三氟甲基)苯(1.20 g, 4.12 mmol, 1.00當量)、苄基甲硫醇(1.02 g, 8.24 mmol, 2.00當量)、 $Pd_2(dba)_3$ (375 mg, 0.41 mmol, 0.10當量)、XantPhos(237 mg, 0.41 mmol, 0.10當量)和 $Cs_2CO_3$ (4.03 g, 12.36 mmol, 3.00當量)在1,4-二噁啉(20.0 mL)中的混合物在100°C下在 $N_2$ 下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法(PE/EA = 20:1)純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟3：2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)苯磺酰氯

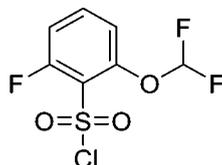


【0171】在0°C下將1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲(177 mg, 0.90 mmol, 2.00當量)添加到苄基(2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)苯基)硫烷(150 mg, 0.45 mmol, 1.00當量)在 $H_2O/ACN/AcOH$ (1.0 mL/7.5 mL/3.0 mL)中的溶液中，並且將混合

物攪拌3小時。將混合物用DCM稀釋，並且將有機層用NaHCO<sub>3</sub>水溶液和鹽水洗滌。將有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到呈黃色油的標題化合物。

### 中間體12

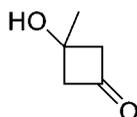
2-(二氟甲氧基)-6-氟苯-1-磺酰氯的合成



【0172】用2-溴-3-氟苯酚替代2-溴-3-(三氟甲基)苯酚，與如中間體11步驟1中所述類似地進行合成標題化合物。

### 中間體13

3-羥基-3-甲基環丁-1-酮的合成

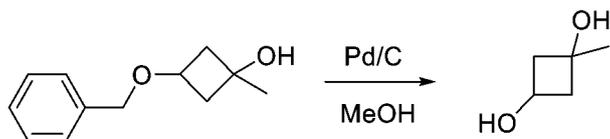


步驟1：3-(苄氧基)-1-甲基環丁醇



【0173】在-78°C下將溴化甲基鎂（47.0 mL，141.88 mmol，10.00當量 3 M）滴加到3-(苄氧基)環丁酮（2.50 g，14.19 mmol，1.00當量）在THF（20.0 mL）中的溶液中。然後允許其溫熱至室溫並攪拌2小時。將反應混合物用NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並藉由矽膠層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化，得到呈黃色油的標題化合物。

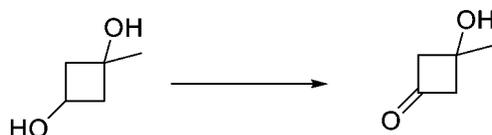
步驟2：1-甲基環丁烷-1,3-二醇



【0174】向3-(苄氧基)-1-甲基環丁醇（1.20 g，6.25 mmol，1.00當量）在MeOH（20.0 mL）中的攪拌溶液中添加Pd/C（1.00 g），並且將所得混合物在室溫下在

H<sub>2</sub> (50 psi) 下攪拌過夜。將反應混合物過濾，並且將濾液濃縮，得到呈黃色油的標題化合物。

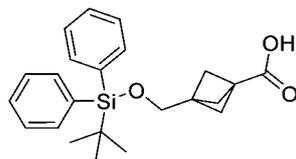
步驟3：3-羥基-3-甲基環丁酮



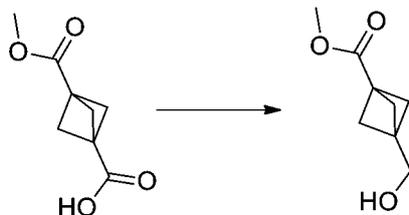
【0175】將戴斯-馬丁 (3.60 g, 8.69 mmol, 1.10當量) 添加到1-甲基-環丁烷-1,3-二醇 (800 mg, 7.90 mmol, 1.00當量) 在DCM/THF (17.0:2.5 mL) 中的溶液中，並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物過濾，並且將濾液濃縮並藉由快速層析法 (EA/PE (20%-40%)) 純化，得到標題化合物。

### 中間體14

3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸的合成

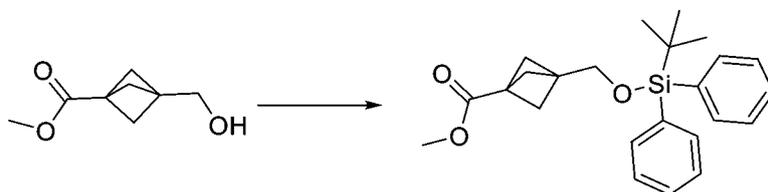


步驟1：3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯



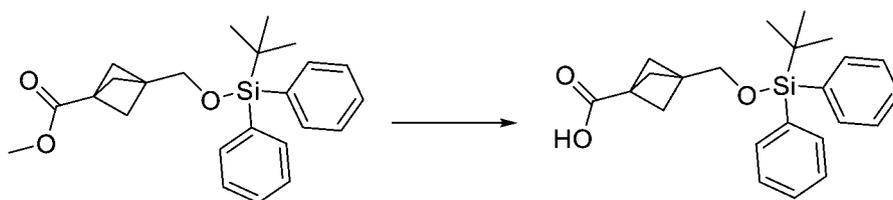
【0176】在0°C下在N<sub>2</sub>下向3-(甲氧基羰基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(10.00 g, 76.33 mmol, 1.00當量) 在THF (100.0 mL) 中的攪拌溶液中添加BH<sub>3</sub> (7.80 g, 91.60 mmol, 1.20當量)。將所得混合物在0°C下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，得到標題化合物

步驟2：3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯



【0177】在0°C下將TBDPSCI (15.78 g, 57.60 mmol, 1.50當量) 和1H-咪唑 (15.25 g, 76.80 mmol, 2.00當量) 添加到3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯 (6.00 g, 38.40 mmol, 1.00當量) 在DMF (10.0 mL) 中的溶液中。將所得混合物在N<sub>2</sub>下在室溫下攪拌16小時。將反應混合物濃縮並藉由矽膠層析法 (EA : PE = 1 : 5) 純化，得到呈白色固體的標題化合物。

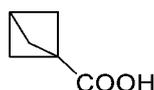
步驟3：3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸



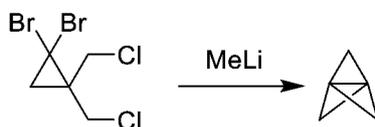
【0178】在室溫下將NaOH (1.98 g, 49.60 mmol, 4.00當量) 添加到3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯 (4.90 g, 12.40 mmol, 1.00當量) 在MeOH (50.0 mL) 中的攪拌溶液中。將所得混合物在60°C下攪拌16小時。將反應混合物的pH調節到pH = 6並用DCM萃取。將合併的有機層濃縮，得到呈白色固體的標題化合物。

### 中間體15

雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸的合成



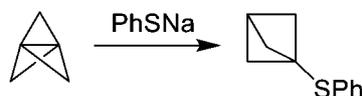
步驟1：三環[1.1.1.0<sup>1,3</sup>]戊烷



【0179】在-78°C下將MeLi (在乙醚中的1.6 M, 126.3 mL, 202.14 mmol, 2.40當量) 滴加到1,1-二溴-2,2-雙(氯甲基)環丙烷 (25.0 g, 84.23 mmol, 1.00當量) 在乙醚 (40.0 mL) 中的混合物中。將此混合物在-78°C下攪拌15分鐘，並且然後

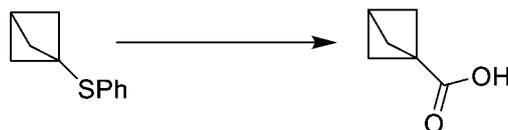
將其溫熱至 $-5^{\circ}\text{C}$ 並攪拌2小時。將此反應混合物溫熱至 $40^{\circ}\text{C}$ ，並且藉由真空蒸餾得到呈乙醚溶液的標題化合物。

步驟2：雙環[1.1.1]戊-1-基(苯基)硫烷



【0180】將苯硫酚鈉（11.1 g，84.23 mmol，1.00當量）在 $\text{H}_2\text{O}$ （60.0 mL）中的混合物用3 M HCl調節到 $\text{pH} = 2\sim 3$ ，用MBTE（100.0 mL）萃取。將苯硫酚在MBTE中的溶液添加到三環[1.1.1.01,3]戊烷（5.70 g，84.23 mmol，1.00當量）在乙醚中的溶液中，並且將混合物在室溫下在 $\text{N}_2$ 下攪拌1小時。將混合物傾倒到1 M NaOH中，用MBTE萃取，用鹽水洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE : EA = 20 : 1）純化，得到呈無色油的標題化合物。

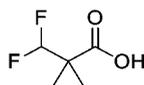
步驟3：雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸



【0181】在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下將 $n\text{-BuLi}$ （在己烷中2.5 M，0.2 mL，0.57 mmol，0.10當量）添加到4,4'-二-三級丁基聯苯（3.00 g，1.35 mmol，2.00當量）和1,10-啡啉（102 mg，0.57 mmol，0.10當量）在THF（10.0 mL）中的混合物中。將混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌30分鐘，並且然後在 $-50^{\circ}\text{C}$ 下攪拌30分鐘。將雙環[1.1.1]戊-1-基(苯基)硫烷（1.00 g，5.67 mmol，1.00當量）在THF（5.0 mL）中的溶液添加到混合物中。將無水 $\text{CO}_2$ 鼓泡到溶液中，並且將混合物緩慢溫熱至室溫，然後將其用飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 淬滅。將混合物用MBTE萃取，並且將有機層用飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 洗滌。將水層用2 N HCl水溶液調節至 $\text{pH} = 1\sim 2$ 並用DCM/MeOH萃取。將合併的有機層濃縮，藉由矽膠柱層析法（DCM/MeOH = 50 : 1）純化，得到呈棕色油的標題化合物。

## 中間體16

### 1-(二氟甲基)環丙烷甲酸的合成



步驟1：1-甲醯基環丙烷甲酸乙酯



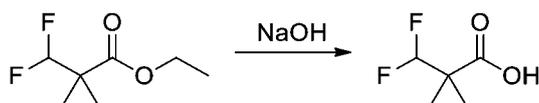
【0182】 將戴斯-馬丁試劑（110.0 g，0.26 mol，1.50當量）添加到1-(羥基甲基)環丙烷甲酸乙酯（25.00 g，0.17 mol，1.00當量）在DCM（500.0 mL）中的攪拌溶液中，並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 20：1）純化，得到呈淡黃色油的標題化合物。

步驟2：1-(二氟甲基)環丙烷甲酸乙酯



【0183】 在0°C下向1-甲醯基環丙烷甲酸乙酯（18.00 g，0.13 mol，1.00當量）在DCM（350.0 mL）中的攪拌溶液中添加DAST（41.00 g，0.25 mol，2.00當量），並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將反應混合物用水稀釋，並用EtOAc萃取，將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 10：1）純化，得到呈淡黃色油的標題化合物。

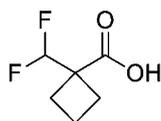
步驟3：1-(二氟甲基)環丙烷甲酸



【0184】 將1-(二氟甲基)環丙烷甲酸乙酯（16.00 g，97.56 mmol，1.00當量）在MeOH（150.0 mL）和水（75.0 mL）中的攪拌混合物中添加NaOH（7.80 g，195.12 mmol，2.00當量），並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用水稀釋，並且藉由添加3 N HCl調節到pH 1。將混合物用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到呈淡黃色油的標題化合物。

## 中間體17

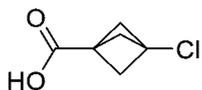
### 1-(二氟甲基)環丁烷甲酸的合成



【0185】藉由與中間體16，步驟1中所述類似地進行，使用1-(羥基甲基)環丁烷甲酸乙酯代替1-(羥基甲基)環丙烷甲酸乙酯製備標題化合物。

### 中間體18

#### 3-氯雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸的合成



#### 步驟1：3-氯雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯



【0186】在0°C下將3-(甲氧基羰基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸（500 mg，2.94 mmol，1.00當量）在Et<sub>2</sub>O（12.0 mL）中的溶液用DMF（21 mg，0.29 mmol，0.10當量）和草醯氯（821 mg，6.47 mmol，2.20當量）處理，並且將混合物溫熱至室溫。70分鐘之後，除去溶劑，並且將粗產物溶解於燒瓶A中的CCl<sub>4</sub>（4.0 mL）中。向單獨的燒瓶B中添加2-硫代吡啶-1(2H)-醇鈉（533 mg，3.53 mmol，1.20當量）和CCl<sub>4</sub>（15.0 mL）中，並且將混合物加熱至回流。然後在使用鹵素工作燈的照射下，在15分鐘內將燒瓶A的粗醯氯在CCl<sub>4</sub>中的溶液滴加到燒瓶B中。90分鐘之後，將反應物冷卻至室溫。將反應物用1 M HCl稀釋。將混合物用DCM萃取。將合併的有機層用飽和NaHCO<sub>3</sub>洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到呈淡黃色油的標題化合物。

#### 步驟2：3-氯雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸

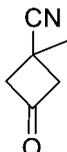


【0187】向3-氯雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯（472 mg，2.94 mmol，1.00當量）在THF/H<sub>2</sub>O（8.0 mL/2.0 mL）中的混合物中添加LiOH.H<sub>2</sub>O（617 mg，14.70

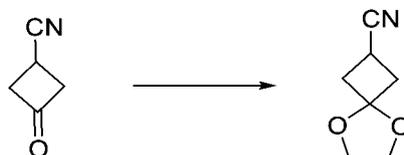
mmol, 5.00當量)。將此混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物濃縮並用H<sub>2</sub>O稀釋，並且用3 N HCl調節到pH = 2~3。將混合物用DCM萃取，並且將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到呈淡黃色固體的標題化合物。

### 中間體19

#### 1-甲基-3-側氧基環丁烷-1-甲腈的合成

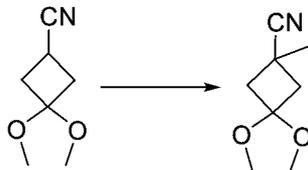


步驟1：3,3-二甲氧基環丁烷甲腈



【0188】向3-側氧基環丁烷甲腈（1.50 g，15.79 mmol，1.00當量）在MeOH（15.0 mL）中的攪拌溶液中添加CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>（14.0 mL）和TsOH（150 mg，0.79 mmol，0.05當量），並且然後將所得混合物在65°C下攪拌過夜。將混合物濃縮並且將殘餘物用水稀釋，並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到呈無色油的標題化合物。

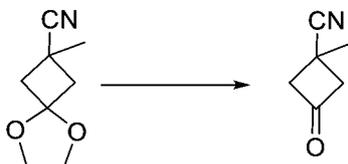
步驟2：3,3-二甲氧基-1-甲基環丁烷甲腈



【0189】在-78°C下向3,3-二甲氧基環丁烷甲腈（1.00 g，7.09 mmol，1.00當量）在THF（5.0 mL）中的攪拌溶液中緩慢添加LDA（8.5 mL，21.27 mmol，3.00當量 2.5 M），並且將混合物在-78°C下攪拌1小時。在-78°C下緩慢添加CH<sub>3</sub>I（2.01 g，14.18 mmol，2.00當量），並且將混合物攪拌1小時，然後將其溫熱至室溫。2小時之後，將反應混合物用NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬滅，並用EtOAc萃取。將合併的有機

層用鹽水洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮並藉由矽膠柱層析法（PE : EA = 5 : 1）純化，得到呈黃色油的標題化合物。

步驟3：1-甲基-3-側氧基環丁烷甲腈



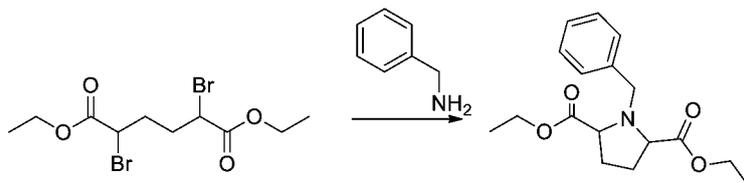
【0190】向3,3-二甲氧基-1-甲基環丁烷甲腈（100 mg，0.64 mmol，1.00當量）在丙酮/水（1.0 : 1.0 mL）中的攪拌溶液中添加TsOH（122 mg，0.64 mmol，1.00當量），並且將所得混合物在 $65^\circ\text{C}$ 下攪拌2小時。將反應混合物用EtOAc萃取，將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮，得到呈黃色油的標題化合物。

### 中間體20

(1R,5S)-3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷3,3-二氧化物的合成

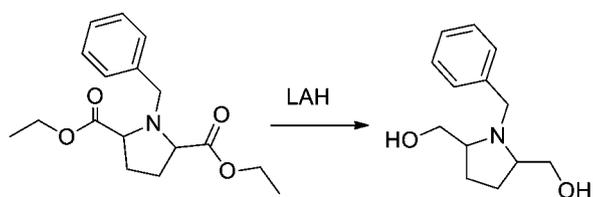


步驟1：1-苄基吡咯啉-2,5-二甲酸二乙酯



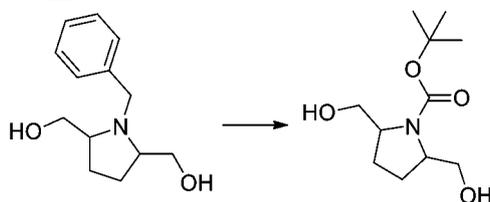
【0191】將2,5-二溴己二酸二乙酯（25.00 g，69.44 mmol，1.00當量）、苯基甲胺（7.40 g，69.44 mmol，1.00當量）和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ （28.70 g，208.33 mmol，3.00當量）在甲苯/ $\text{H}_2\text{O}$ （250.0 mL/25.0 mL）中的混合物在回流下攪拌過夜。將混合物濃縮，用EtOAc稀釋，並且將有機層用水和鹽水洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE/EA = 8 : 1）純化，得到呈黃色油的產物。

步驟2：(1-苄基吡咯啉-2,5-二基)二甲醇



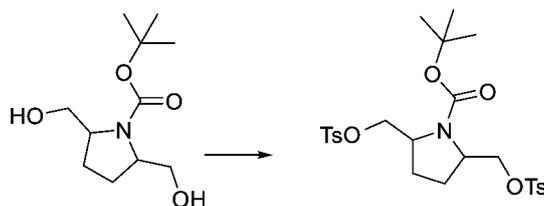
【0192】在0°C下向1-苄基吡咯啉-2,5-二甲酸二乙酯(11.00 g, 36.06 mmol, 1.00當量)在THF(150.0 mL)中的溶液中逐份添加LAH(5.50 g, 144.24 mmol, 4.00當量)。將混合物在室溫下攪拌3小時。將混合物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O淬滅，過濾，並且將濾液濃縮，並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法(PE/EA = 3:1)純化，得到呈黃色油的產物。

步驟3：2,5-雙(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯



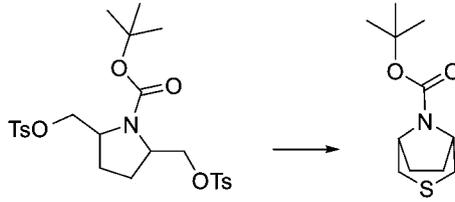
【0193】將(1-苄基吡咯啉-2,5-二基)二甲醇(1.00 g, 4.52 mmol, 1.00當量)、Boc<sub>2</sub>O(1.97 g, 9.05 mmol, 2.00當量)和Pd/C(10%, 200 mg, 20% wt)在MeOH(20.0 mL)中的混合物在50°C下在H<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物過濾，並且將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法(PE/EA = 3:1)純化，得到呈無色油的粗標題化合物。

步驟4：2,5-雙((甲苯磺酰氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯



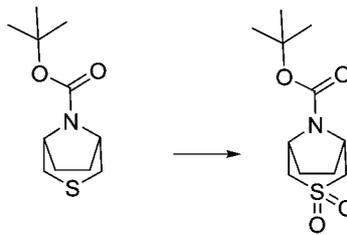
【0194】在0°C下將在DCM(10.0 mL)中的TsCl(3.70 g, 19.48 mmol, 5.00當量)滴加到2,5-雙(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯(900 mg, 3.90 mmol, 1.00當量)和吡啶(3.10 g, 38.96 mmol, 10.00當量)在DCM(20.0 mL)中的溶液中。將混合物在室溫下攪拌過夜，然後濃縮並藉由矽膠柱層析法(PE/EA = 5:1)純化，得到呈白色固體的標題化合物。

步驟5：(1R,5S)-3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



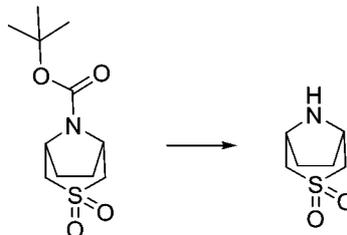
【0195】向2,5-雙((甲苯磺酰基)甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯 (2.00 g, 3.71 mmol, 1.00當量) 在EtOH (20.0 mL) 中的溶液中添加在水 (4.0 mL) 中的Na<sub>2</sub>S (60%, 482 mg, 3.71 mmol, 1.00當量)。將混合物在90°C下攪拌過夜，並且然後濃縮，用水稀釋，並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並藉由矽膠柱層析法 (PE/EA = 10 : 1) 純化，得到呈白色固體的標題化合物。

步驟6：(1R,5S)-3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯3,3-二氧化物



【0196】將(1R,5S)-3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.87 mmol, 1.00當量) 和Oxone (1.07 g, 1.75 mmol, 2.00當量) 在THF/H<sub>2</sub>O (8.0 mL/2.0 mL) 中的混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用水稀釋，用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，得到呈黃色固體的標題化合物。

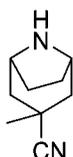
步驟7：(1R,5S)-3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷3,3-二氧化物



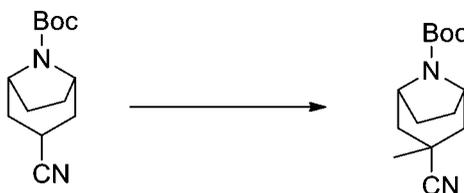
【0197】 將(1R,5S)-3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯3,3-二氧化物 (150 mg, 0.58 mmol, 1.00當量) 在TFA/DCM (0.5 mL/2.0 mL) 中的混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物濃縮，得到呈黃色油的標題化合物。

### 中間體21

(1R,5S)-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈的合成



步驟1：(1R,5S)-3-氰基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0198】 在-78°C下在N<sub>2</sub>下將LDA (在THF中1.0 M, 3.2 mL, 3.20 mmol, 3.02當量) 滴加到(1R,5S)-3-氰基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (250 mg, 1.06 mmol, 1.00當量) 在THF (5.0 mL) 中的溶液中，並且將混合物攪拌2小時。添加在THF (1.0 mL) 中的CH<sub>3</sub>I (226 mg, 1.59 mmol, 1.50當量)。將混合物在室溫下攪拌過夜，然後將其用NH<sub>4</sub>Cl水溶液稀釋。將混合物用EtOAc萃取，並且將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並藉由矽膠柱層析法 (PE/EA = 3 : 1) 純化，得到呈棕色固體的標題化合物。

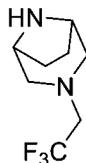
步驟2：(1R,5S)-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈



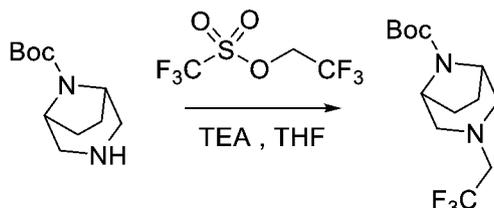
【0199】 將(1R,5S)-3-氰基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (60 mg, 0.24 mmol, 1.00當量) 在TFA/DCM (0.5 mL/2.0 mL) 中的混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物濃縮，得到呈黃色油的標題化合物。

## 中間體22

## 3-(2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷的合成

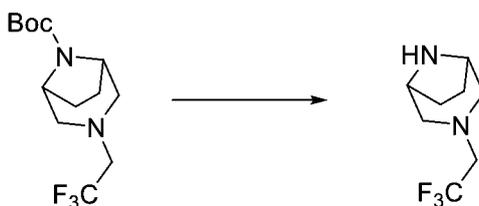


## 步驟1：3-(2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0200】將三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯（7.87 g，33.92 mmol，1.2當量）添加到3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯（6.00 g，28.26 mmol，1.00當量）在THF（60.0 mL）和TEA（5.72 g，56.52 mmol，2.00當量）中的溶液中，並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由快速柱層析法（EA：PE = 0%至100%）純化，得到呈黃色油的標題化合物。

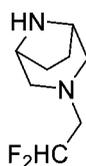
## 步驟2：3-(2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷



【0201】向3-(2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯（7.00 g，23.78 mmol，1.00當量）在EtOAc（30.0 mL）中的溶液中添加EtOAc/HCl（30.0 mL，2 M），並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌2小時。將混合物濃縮，得到呈黃色固體的標題化合物。

## 中間體23

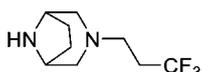
## 3-(2,2-二氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷的合成



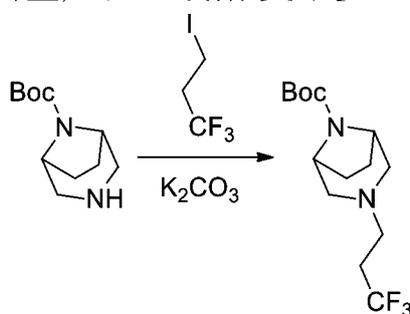
【0202】 藉由與中間體22，步驟中所述類似地進行，使用三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯代替三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯製備標題化合物。

### 中間體24

3-(3,3,3-三氟丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷的合成

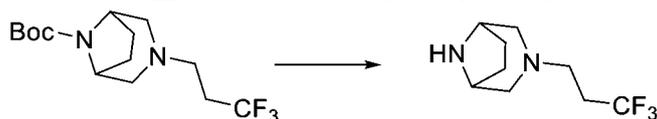


步驟1：3-(3,3,3-三氟丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0203】 將1,1,1-三氟-3-碘丙烷 (317 mg, 1.41 mmol, 1.50當量) 添加到3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.94 mmol, 1.00當量) 在DMF (5.0 mL) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (260 mg, 1.89 mmol, 2.00當量) 中的溶液中，並且將混合物在室溫下攪拌過夜，並且然後在40°C下進一步攪拌20小時。將混合物傾倒到水中，用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並藉由快速柱層析法 (EA : PE = 0%至100%) 純化，得到呈黃色油的標題化合物。

步驟2：3-(3,3,3-三氟丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷

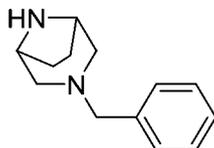


【0204】 向3-(3,3,3-三氟丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (210 mg, 0.68 mmol, 1.0當量) 在EtOAc (1 mL) 中的溶液中添加EtOAc/HCl

(2 M, 1 mL), 並且將混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物濃縮, 得到呈黃色固體的標題化合物。

### 中間體25

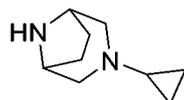
3-苄基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷的合成



【0205】藉由與中間體24、步驟1中所述類似地進行, 使用(溴甲基)苯代替1,1,1-三氟-3-碘丙烷製備標題化合物。

### 中間體26

3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷的合成

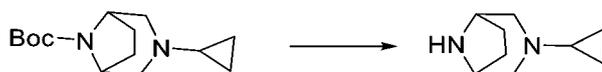


步驟1: 3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0206】向3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (500 mg, 2.36 mmol, 1.00當量) 在MeOH: THF = 1:1 (10.0 mL) 中的溶液中添加(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷 (821 mg, 4.71 mmol, 2.00當量)、NaBH<sub>3</sub>CN (223 mg, 3.54 mmol, 1.50當量)、AcOH (0.5 mL), 並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由快速柱層析法 (PE: EA = 50:1至10:1) 純化, 得到呈黃色液體的標題化合物。

步驟2: 3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷

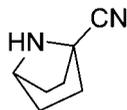


【0207】向3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (485 mg, 1.92 mmol, 1.00當量) 在EtOAc (3.0 mL) 中的溶液中添加EtOAc/HCl (2 M, 3.0

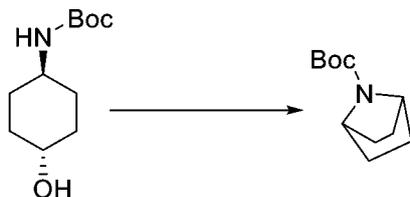
mL)，並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌2小時。將混合物濃縮，得到呈白色固體的標題化合物。

### 中間體27

#### 7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-1-甲腈的合成

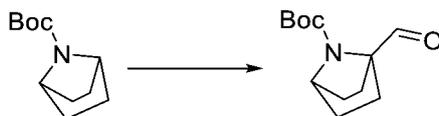


#### 步驟1：7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯



【0208】在0°C下將MsCl (9.58 g, 83.61 mmol, 1.50當量) 添加到((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基甲酸三級丁酯 (12 g, 55.74 mmol, 1.00當量) 在DCM (200.0 mL) 和TEA (8.46 g, 83.61 mmol, 1.50當量) 中的溶液中，並且將混合物攪拌1小時。將混合物用水、鹽水洗滌，並且將有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到產物。將所得產物溶解於THF (200.0 mL) 中，隨後添加t-BuOK (6.25 g, 55.74 mmol, 1.00當量)。2小時之後，添加另外的t-BuOK (9.38 g, 83.61 mmol, 1.50當量) 並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物藉由1 N HCl水溶液淬滅，用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮。將殘餘物藉由快速柱層析法 (PE:EA = 50:1至10:1) 純化，得到呈黃色液體的標題化合物。

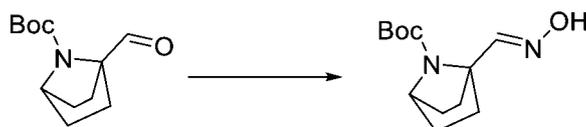
#### 步驟2：1-甲醯基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯



【0209】在0°C下將s-BuLi (2.9 mL, 3.80 mmol, 1.50當量) 添加到7-氮雜雙環-[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯 (500 mg, 2.53 mmol, 1.00當量) 和TMEDA (442

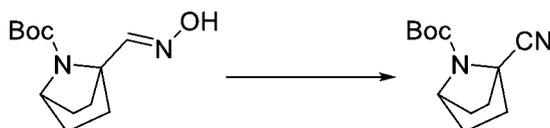
mg, 3.80 mmol, 1.50當量) 在Et<sub>2</sub>O (5.0 mL) 中的溶液中, 並且將混合物在N<sub>2</sub>下攪拌1小時。添加DMF (370 mg, 5.07 mmol, 2.00當量) 並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌20小時。將混合物藉由飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬滅, 用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 濃縮, 並且將殘餘物藉由快速柱層析法 (EA : PE = 0%至100%) 純化, 得到呈黃色液體的標題化合物。

步驟3: 1-((*t*-Bu基)甲基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯



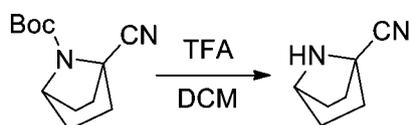
【0210】 在室溫下向1-甲酰基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯 (1.30 g, 5.77 mmol, 1.00當量) 在MeOH : H<sub>2</sub>O = 1 : 1 (30.0 mL) 中的溶液中添加NH<sub>2</sub>OH·HCl (0.48 g, 6.92 mmol, 1.20當量) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.37 g, 3.46 mmol, 0.60當量), 並且將混合物攪拌3小時。將混合物傾倒到水中, 用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 濃縮, 得到呈黃色油的標題化合物。

步驟4: 1-氰基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯



【0211】 向1-((*t*-Bu基)甲基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯 (1.39 g, 5.78 mmol, 1.00當量) 在MeCN (50.0 mL) 中的溶液中添加Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (23 mg, 0.12 mmol, 0.02當量), 並且將混合物在80°C下在N<sub>2</sub>下攪拌20小時。將混合物濃縮並藉由快速柱層析法 (EA : PE = 0%至100%) 純化, 得到呈白色固體的標題化合物。

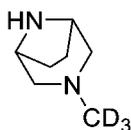
步驟5: 7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-1-甲腈



【0212】 將TFA (1.0 mL) 添加到1-氰基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯 (500 mg, 2.25 mmol, 1.00當量) 在DCM (5.0 mL) 中的溶液中，並且將混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物濃縮並且藉由THF/NH<sub>3</sub>將pH調節到8至9，然後將其濃縮，得到呈黃色固體的標題化合物。

### 中間體28

3-(甲基-d<sub>3</sub>)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷的合成



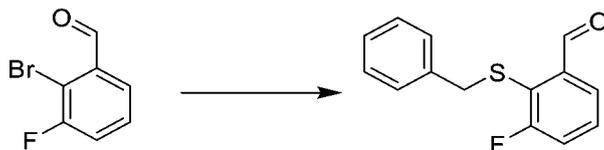
【0213】 藉由與中間體24、步驟1中所述類似地進行，使用碘甲烷-d<sub>3</sub>代替1,1,1-三氟-3-碘丙烷製備標題化合物。

### 中間體29

2-(二氟甲基)-6-氟苯磺酰氯的合成

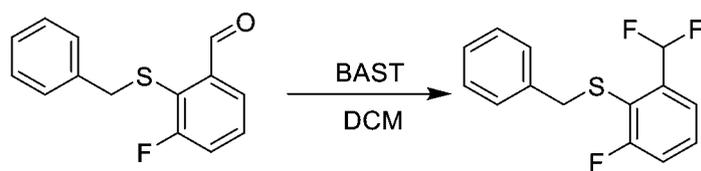


步驟1：2-(苄硫基)-3-氟苯甲醛



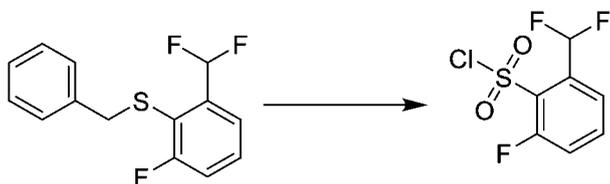
【0214】 將2-溴-3-氟苯甲醛 (200 mg, 0.99 mmol, 1.00當量)、苄基甲硫醇 (245 mg, 1.97 mmol, 2.00當量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (180 mg, 0.20 mmol, 0.20當量)、XantPhos (114 mg, 0.20 mmol, 0.20當量) 和DIEA (381 mg, 2.96 mmol, 3.00當量) 在1,4-二噁啉 (4.0 mL) 中的混合物在90°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法 (PE:EA = 20:1) 純化，得到呈黃色油的標題化合物。

步驟2：苄基(2-(二氟甲基)-6-氟苯基)硫烷



【0215】在0°C下將BAST（269 mg，1.22 mmol，1.50當量）逐份添加到2-(苄硫基)-3-氟苯甲醛（200 mg，0.81 mmol，1.00當量）在DCM（5.0 mL）中的混合物中。將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜，並且然後用飽和NaHCO<sub>3</sub>淬滅，並用DCM稀釋。將有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 20：1）純化，得到呈無色油的標題化合物。

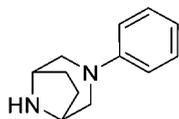
步驟3：2-(二氟甲基)-6-氟苯磺醯氯



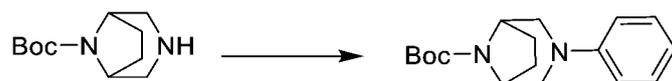
【0216】在0°C下向苄基(2-(二氟甲基)-6-氟苯基)硫烷（50 mg，0.19 mmol，1.00當量）在AcOH/H<sub>2</sub>O（1.0 mL/0.4 mL）中的混合物中添加NCS（75 mg，0.56 mmol，3.00當量）。將此混合物在室溫下攪拌3小時，然後添加H<sub>2</sub>O。將混合物用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到呈黃色油的粗產物。

### 中間體30

3-苯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷的合成



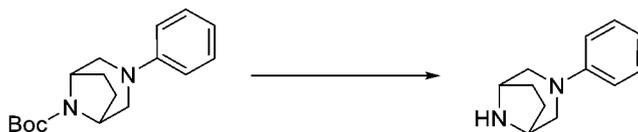
步驟1：3-苯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯



【0217】向溴苯（100 mg，0.637 mmol，1.00當量）在甲苯（2.0 mL）中的攪拌溶液中添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>（29 mg，0.03 mmol，0.05當量）、t-BuOK（214 mg，

1.89 mmol, 3.00當量)、BINAP (19.6 mg, 0.0637 mmol, 0.10當量) 和3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (270 mg, 1.262 mmol, 2.00當量)。將所得混合物在100°C下攪拌12小時, 並且然後濃縮並藉由矽膠柱層析法用PE/EtOAc (10:1) 洗脫來純化, 得到呈白色固體的標題化合物。

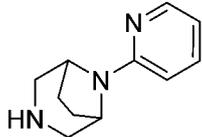
步驟2: 3-苯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷



【0218】 將3-苯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (160 mg, 0.50 mmol, 1.00當量) 在DCM/TFA = 5:1 (2.0 mL) 中的混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物濃縮, 得到呈白色固體的粗產物。

### 中間體31

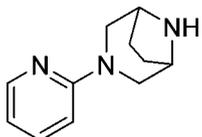
8-(吡啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷的合成



【0219】 藉由與中間體30, 步驟1中所述類似地進行, 使用3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯代替3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯並且使用2-碘吡啶代替溴苯製備標題化合物。

### 中間體32

3-(吡啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷的合成

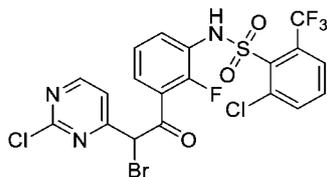


【0220】 藉由與中間體30, 步驟1中所述類似地進行, 使用2-碘吡啶代替溴苯製備標題化合物。

### 中間體33

N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘔啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2-氯-6-(三氟甲基)苯磺醯胺

的合成



步驟1：2-氯-6-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯

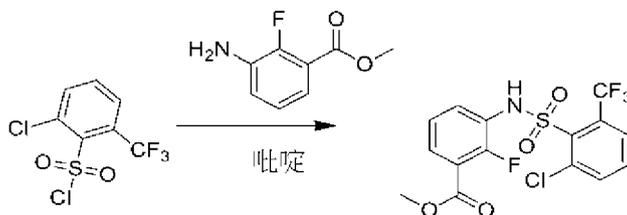


【0221】（溶液A）：在0°C下將SOCl<sub>2</sub>（12.20 g，102.30 mmol，4.00當量）緩慢添加到水（50.0 ml）中，並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌18小時。添加CuCl（100 mg，0.04 mmol，0.04當量），並且將所得混合物在0°C下攪拌1.5小時。

【0222】（溶液B）：將在水中的NaNO<sub>2</sub>（1.98 g，28.70 mmol，1.12當量）添加到2-氯-6-(三氟甲基)苯胺（5.00 g，25.60 mmol，1.00當量）在HCl（8.0 ml）中的混合物中，並且將混合物在0°C下攪拌15分鐘。

【0223】在0°C下將溶液A添加到溶液B中，並且將混合物在0°C下攪拌1.5小時。將混合物用DCM萃取，並且將合併的有機層用鹽水洗滌，經NaSO<sub>4</sub>乾燥，濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法PE/EtOAc（3:1）純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

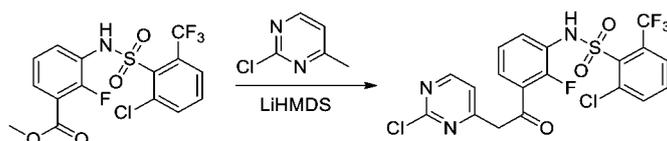
步驟2：3-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基磺醯胺基)-2-氟苯甲酸甲酯



【0224】在0°C下在N<sub>2</sub>下將在DCM中的2-氯-6-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯（500 mg，1.80 mmol，1.20當量）滴加到3-胺基-2-氟苯甲酸甲酯（254 mg，1.50 mmol，

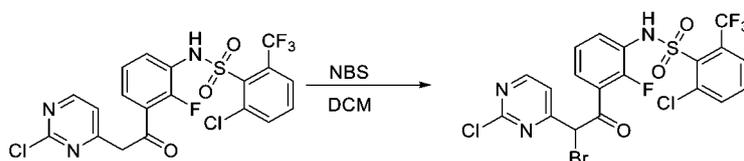
1.00當量)和吡啶(356 mg, 4.50 mmol, 3.00當量)在DCM中的攪拌溶液中,並且將所得混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌,經NaSO<sub>4</sub>乾燥,濃縮並藉由矽膠層析法PE/EtOAc (3:1)純化,得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟3: 2-氯-N-(3-(2-(2-氯嘧啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺



【0225】在0°C下將LiHMDS(在THF中1 M, 16.5 mL, 16.51 mmol, 3.00當量)添加到3-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基磺醯胺基)-2-氟苯甲酸甲酯(2.25 g, 5.47 mmol, 1.00當量)在THF(10.0 ml)中的攪拌溶液中。將2-氯-4-甲基嘧啶(911 mg, 7.12 mmol, 1.30當量)在THF(10.0 ml)中的溶液滴加到混合物中。1小時之後,將混合物傾倒到NH<sub>4</sub>Cl水溶液中,並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌,經NaSO<sub>4</sub>乾燥,濃縮並藉由矽膠柱層析法PE/EtOAc(1:1)純化,得到呈黃色固體的標題化合物。

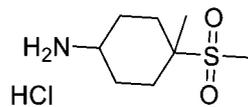
步驟4: N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2-氯-6-(三氟-甲基)苯磺醯胺



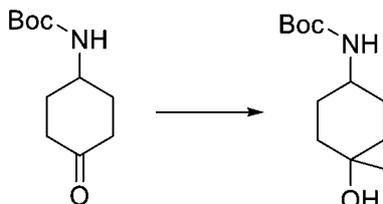
【0226】向2-氯-N-(3-(2-(2-氯嘧啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)苯磺醯胺(1.78 g, 3.48 mmol, 1.00當量)在DCM中的攪拌溶液中添加NBS(411 mg, 3.48 mmol, 1.00當量)。將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌3小時,並且然後傾倒到水中並用DCM萃取。將合併的有機層經NaSO<sub>4</sub>乾燥,濃縮並藉由矽膠柱層析法PE/EtOAc(1:1)純化,得到呈黃色固體的標題化合物。

## 中間體34

## 4-甲基-4-(甲磺醯基)環己-1-胺鹽酸鹽的合成

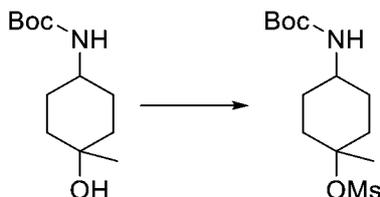


## 步驟1：(4-羥基-4-甲基環己基)胺基甲酸三級丁酯



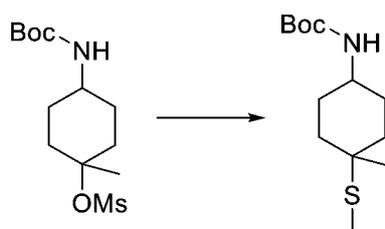
【0227】 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下向(4-側氧基環己基)胺基甲酸三級丁酯 (25.00 g, 0.12 mmol, 1.00當量) 在THF (500.0 mL) 中的攪拌溶液中添加 $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (117 mL, 0.35 mmol, 3.00當量) 並且將混合物在室溫下在 $\text{N}_2$ 下攪拌20小時。將混合物傾倒到飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液中，並且將混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌。將有機層濃縮並藉由矽膠柱層析法用(EA:PE = 0%至100%)洗脫來純化，得到呈淡黃色固體的標題化合物。

## 步驟2：甲磺酸4-((三級丁氧基羰基)胺基)-1-甲基環己酯



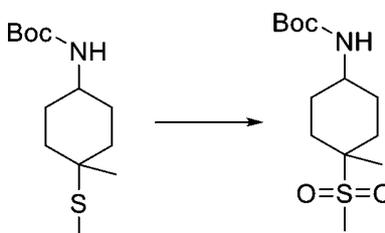
【0228】 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下向(4-羥基-4-甲基環己基)胺基甲酸三級丁酯(8.20 g, 35.81 mmol, 1.00當量) 在DCM (100.0 mL) 中的攪拌溶液中添加TEA (15.0 mL, 107.42 mmol, 3.00當量)、MsCl (3.3 mL, 42.97 mmol, 1.20當量)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時，並且將混合物用鹽水洗滌。將有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並濃縮，得到呈黃色固體的標題化合物。

## 步驟3：(4-甲基-4-(甲磺基)環己基)胺基甲酸三級丁酯



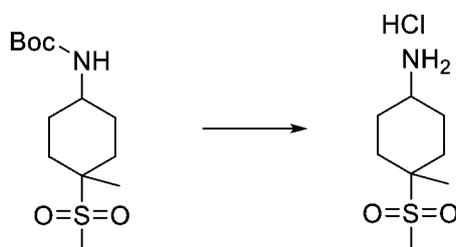
【0229】向甲磺酸4-((三級丁氧基羰基)胺基)-1-甲基環己酯(11.00 g, 35.83 mmol, 1.00當量)在DMF(100.0 mL)中的攪拌溶液中添加NaSCH<sub>3</sub>(5.02 g, 71.66 mmol, 2.00當量)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，並且將混合物用H<sub>2</sub>O淬滅，並且然後用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮並且藉由反相柱層析法純化，得到呈白色固體的標題化合物。

步驟4：(4-甲基-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基甲酸三級丁酯



【0230】向(4-甲基-4-(甲硫基)環己基)胺基甲酸三級丁酯(500 mg, 1.93 mmol, 1.00當量)在MeOH:THF:H<sub>2</sub>O = 2:2:1(20.0 mL)中的攪拌溶液中添加Oxone(2.37 g, 3.86 mmol, 2.00當量)。將混合物在室溫下攪拌16小時，並且將混合物用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，並且經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。將有機層濃縮，得到呈淡黃色固體的標題化合物。

步驟5：4-甲基-4-(甲基磺醯基)環己-1-胺鹽酸鹽



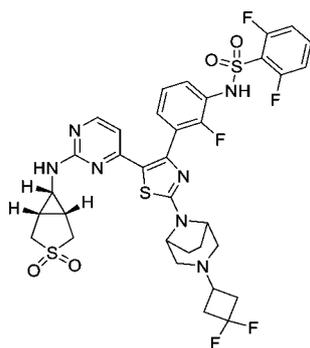
【0231】向(4-甲基-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基甲酸三級丁酯(380 mg, 1.31 mmol, 1.00當量)在EA(2.0 mL)中的攪拌溶液中添加EA/HCl(2 M, 2.0

mL) 並且在室溫下在氮氣氣氛下攪拌2小時。將所得混合物濃縮，得到呈白色固體的標題化合物。

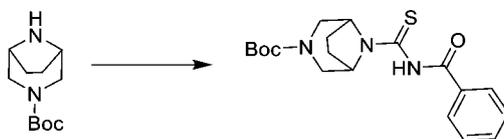
### 實例1

N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二

#### 氟苯磺醯胺的合成

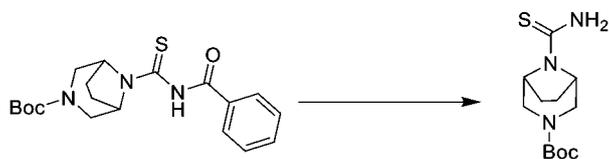


步驟1：(1R,5S)-8-(苯甲醯基硫代胺基甲醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



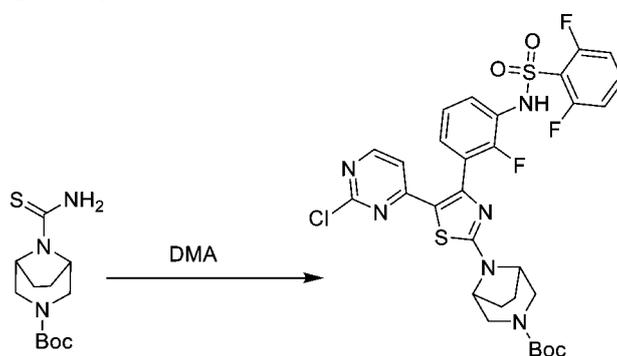
【0232】 將苯甲醯基異硫氰酸酯（169 mg，1.03 mmol，1.10當量）添加到(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯（200 mg，0.94 mmol，1.00當量）在THF（5.0 mL）中的混合物中並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 5：1）純化，得到呈白色固體的標題化合物。

步驟2：(1R,5S)-8-硫代胺基甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



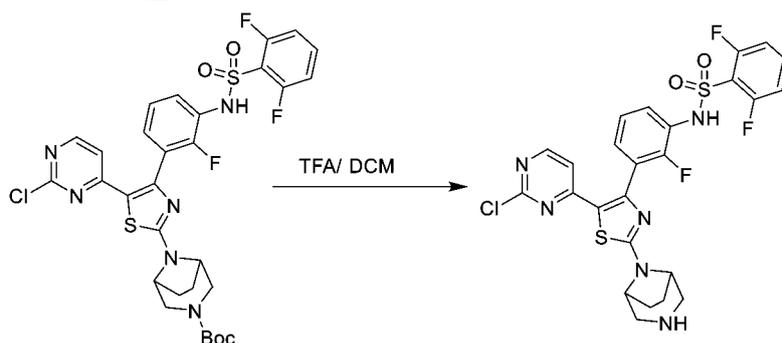
【0233】 將(1R,5S)-8-(苯甲醯基硫代胺基甲醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯 (300 mg, 0.80 mmol, 1.00當量) 和 $N_2H_4$  (80%, 5.0 mL) 的混合物在室溫下在 $N_2$ 下攪拌過夜。添加水, 並且將混合物用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經 $Na_2SO_4$ 乾燥, 濃縮並藉由矽膠柱層析法 (PE : EA = 1 : 1) 純化, 得到呈白色固體的標題化合物。

步驟3: 8-(5-(2-氯嘓啶-4-基)-4-(3-((2,6-二氟苯基)磺醯胺基)-2-氟苯基)噻唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



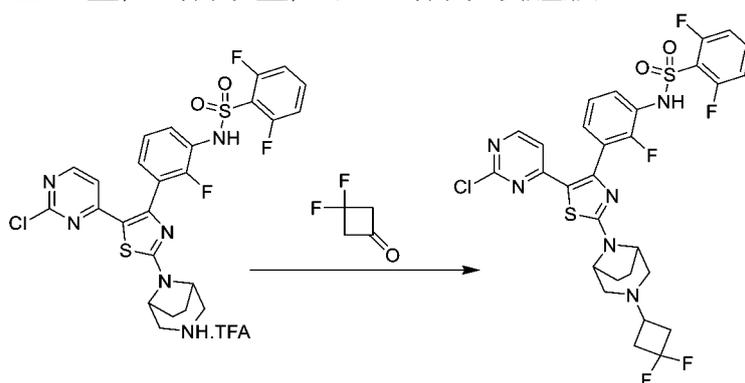
【0234】 將N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺 (中間體9; 384 mg, 0.74 mmol, 1.00當量) 和(1R,5S)-8-硫代胺基甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.74 mmol, 1.00當量) 在DMA (5.0 mL) 中的混合物在室溫下攪拌30分鐘, 並且然後在 $65^\circ C$ 下在 $N_2$ 下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法 (PE : EA = 2 : 1) 純化, 得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟4: N-(3-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-氯嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



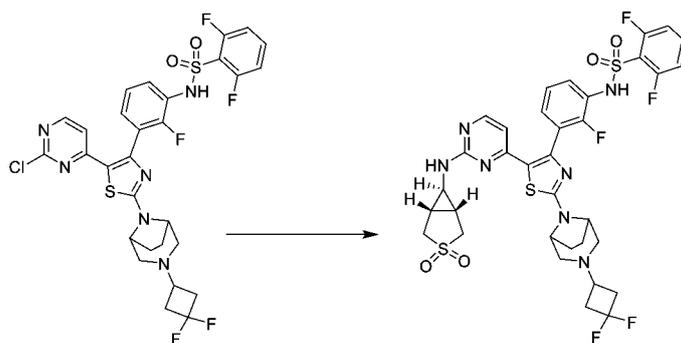
【0235】 將8-(5-(2-氯嘧啶-4-基)-4-(3-((2,6-二氟苯基)-磺醯胺基)-2-氟苯基)噻唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯 (400 mg, 0.58 mmol, 1.00當量) 和TFA (4.0 mL) 在DCM (10.0 mL) 中的混合物在0°C下攪拌2小時。將混合物濃縮，得到呈黃色油的粗產物。

步驟5：N-(3-(5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



【0236】 將3,3-二氟環丁-1-酮 (162 mg, 1.53 mmol, 3.00當量) 添加到N-(3-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺 (300 mg, 0.51 mmol, 1.00當量) 在DCE/MeOH (1:1, 6.0 mL) 中的溶液中，並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌1小時。在0°C下添加NaBH<sub>3</sub>CN (163 mg, 2.55 mmol, 5.00當量) 並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法 (PE:EA = 2:1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

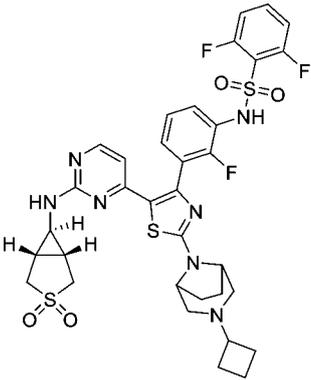
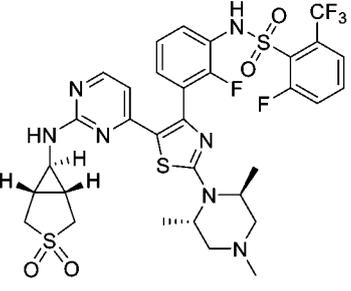
步驟6：N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



【0237】 將N-(3-(5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺 (60 mg, 0.09 mmol, 1.00當量)、(1R,5S,6r)-6-胺基-3-硫雜雙環[3.1.0]己烷3,3-二氧化物 (中間體3; 19 mg, 0.13 mmol, 1.50當量)、RuPhos (20 mg)、RuPhos Pd G2 (20 mg) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86 mg, 0.26 mmol, 3.00當量) 在t-BuOH (1.0 mL) 中的混合物在90°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體的標題化合物。LCMS (ES, m/z): [M+1]<sup>+</sup> = 794.3。

【0238】 與如實例1中所述類似地進行，製備以下化合物。

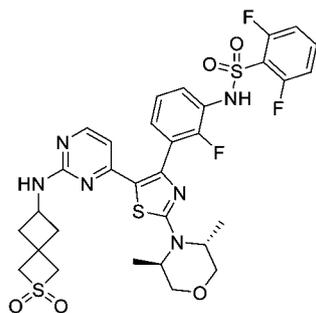
實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
2		中間體3被步驟6中的中間體2替代。	794.3

3		3,3-二氟環丁-1-酮被步驟5中的環丁酮替代。	758.2
4		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (1R,5S)-3,8-二氮雜雙環-[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯被步驟1中的(3S,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯替代。</li> <li>2. 中間體9被步驟3中的中間體8替代。</li> <li>3. 3,3-二氟環丁-1-酮被步驟5中的甲醛替代。</li> </ol>	770.2

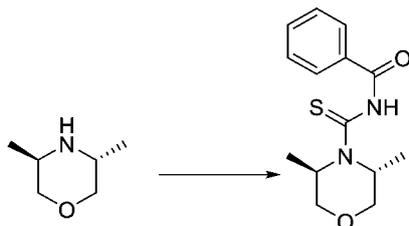
### 實例5

N-(3-(2-((3R,5R)-3,5-二甲基咪啉代)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]-庚-6-基)

胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺的合成

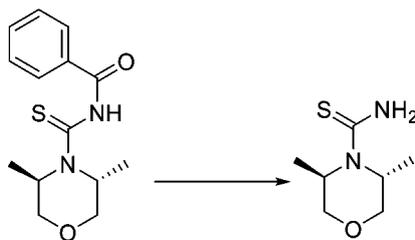


步驟1：N-((3R,5R)-3,5-二甲基咪啉-4-硫代羰基)苯甲醯胺



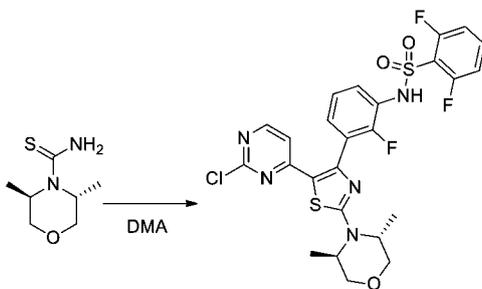
【0239】 向(3R,5R)-3,5-二甲基咪啉(500 mg, 4.34 mmol, 1.00當量)在THF(10.0 mL)中的攪拌溶液中添加苯甲醯基異硫氰酸酯(708 mg, 4.34 mmol, 1.00當量), 並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物濃縮並藉由矽膠層析法(EA:PE = 1:5)純化, 得到呈白色固體的標題化合物。

步驟2: (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉-4-硫代醯胺



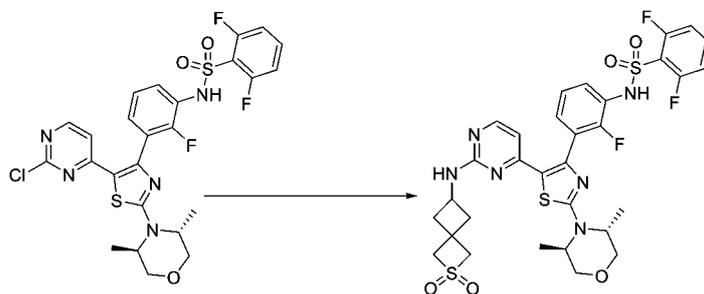
【0240】 將N-((3R,5R)-3,5-二甲基咪啉-4-硫代羰基)苯甲醯胺(975 mg, 3.50 mmol, 1.00當量)和 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (15.0 mL)的混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用DCM稀釋並用10%檸檬酸洗滌, 並且將有機層用鹽水洗滌, 經 $Na_2SO_4$ 乾燥, 濃縮並藉由矽膠層析法(EA:PE = 1:1)純化, 得到呈白色固體的標題化合物。

步驟3: N-(3-(5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-((3R,5R)-3,5-二甲基咪啉代)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



【0241】 將N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺(中間體9; 449 mg, 0.86 mmol, 1.00當量)、(3R,5R)-3,5-二甲基咪啉-4-硫代醯胺(150 mg, 0.86 mmol, 1.00當量)在DMA(10.0 mL)中的混合物在70°C下在 $N_2$ 下攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc萃取, 並且將合併的有機層用鹽水洗滌, 經 $Na_2SO_4$ 乾燥, 濃縮並藉由快速層析法純化, 得到呈黃色固體的標題化合物。

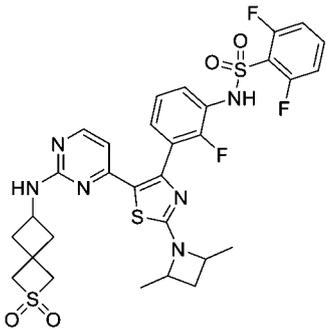
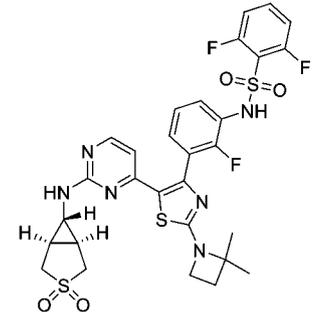
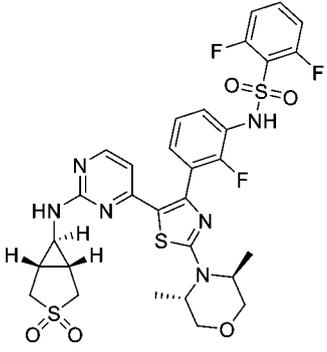
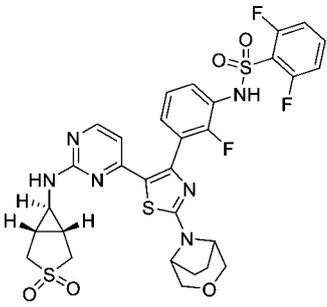
步驟4：N-(3-(2-((3R,5R)-3,5-二甲基咪啉代)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

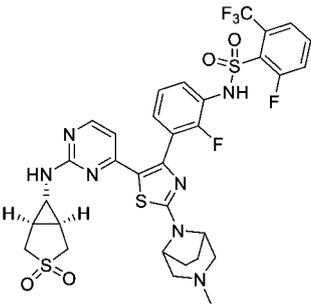
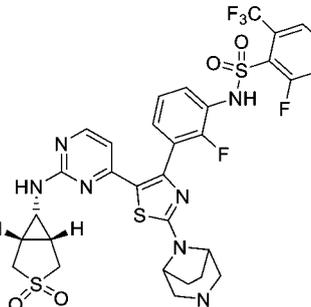
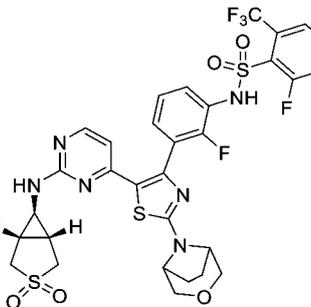
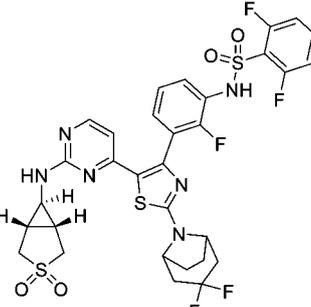


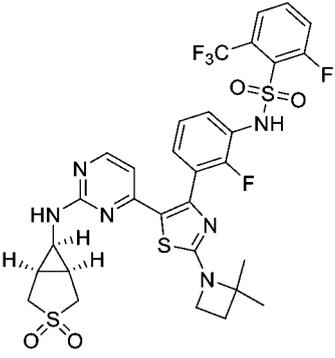
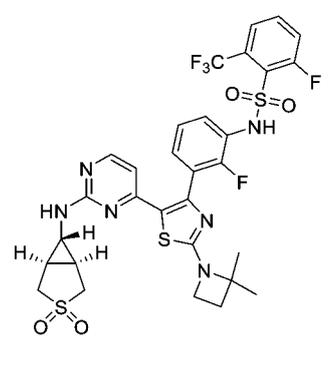
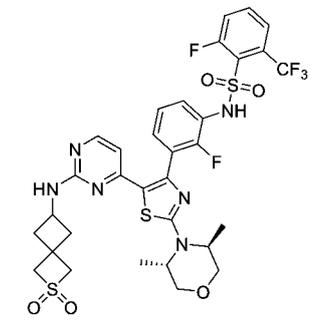
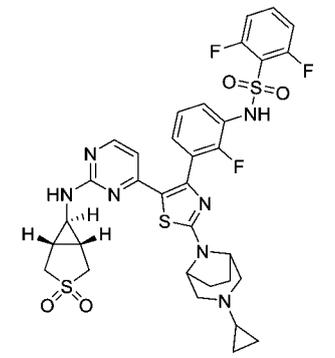
【0242】將N-(3-(5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-((3R,5R)-3,5-二甲基咪啉代)-噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺 (200 mg, 0.34 mmol, 1.00當量)、6-胺基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物鹽酸鹽 (中間體6, 79 mg, 0.40 mmol, 1.20當量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (552 mg, 1.70 mmol, 5.00當量)、RuPhos (20 mg)、RuPhos Pd G2 (20 mg) 在t-BuOH (5.0 mL) 中的混合物在90°C下在 $\text{N}_2$ 下攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮並藉由矽膠層析法 (PE:EA = 1:1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。MS (ES, m/z):  $[\text{M}+1]^+ = 721.3$

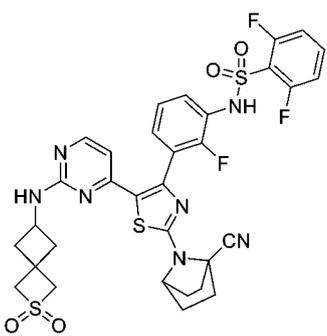
【0243】與如實例5中所述類似地進行，製備以下化合物。

實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+$
6		(3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的2,5-二甲基吡咯啉替代。	705.3

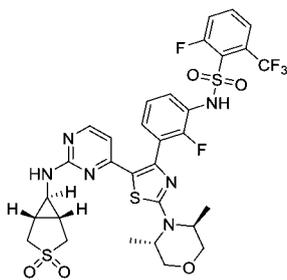
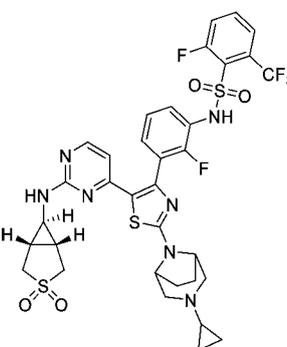
7		(3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的2,4-二甲基氮雜環丁烷替代。	691.1
8		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的2,2-二甲基氮雜環丁烷替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	677.2
9		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的(3S,5S)-3,5-二甲基咪啉替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	707.2
10		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的3-氧雜-8-氮雜雙環-[3.2.1]辛烷替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	705.1

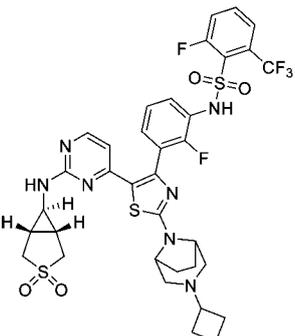
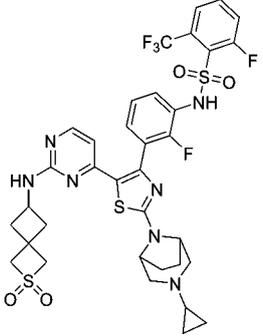
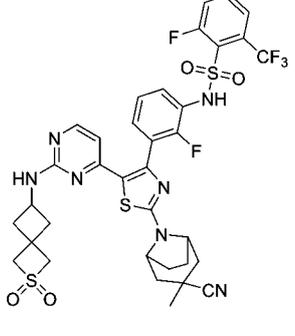
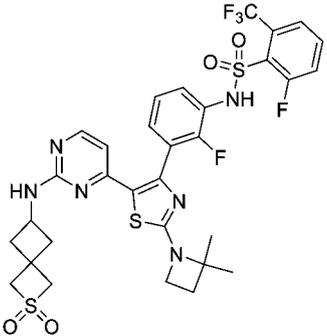
11		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]辛烷替代。</li> <li>2. 中間體9被步驟3中的中間體8替代。</li> <li>3. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	768.3
12		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]辛烷替代。</li> <li>2. 中間體9被步驟3中的中間體8替代。</li> <li>3. 中間體6被步驟4中的中間體2替代。</li> </ol>	768.3
13		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的3-氧雜-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷替代。</li> <li>2. 中間體9被步驟3中的中間體8替代。</li> <li>3. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	755.2
14		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的3,3-二氟-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	739.2

15		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的2,2-二甲基氮雜環丁烷替代。</li> <li>2. 中間體9被步驟3中的中間體8替代。</li> <li>3. 中間體6被步驟4中的中間體2替代。</li> </ol>	727.2
16		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的2,2-二甲基氮雜環丁烷替代。</li> <li>2. 中間體9被步驟3中的中間體8替代。</li> <li>3. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	727.2
17		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的(3S,5S)-3,5-二甲基咪啉替代。</li> <li>2. 中間體9被步驟3中的中間體8替代。</li> </ol>	770.9
18		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的中間體26替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	744.1

19		<p>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的中間體27替代。</p>	728.1
----	---	---	-------

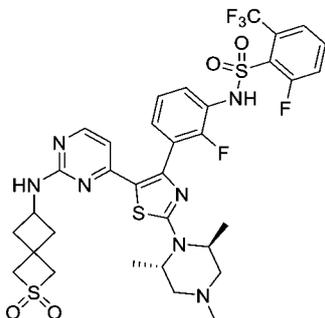
【0244】藉由與實例5中所述類似地進行製備的另外化合物係：

實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
130		<p>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的(3S,5S)-3,5-二甲基咪啉替代。</p> <p>2. 中間體9被步驟3中的中間體8替代。</p> <p>3. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</p>	757.2
131		<p>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的中間體26替代。</p> <p>2. 中間體9被步驟3中的中間體8替代。</p> <p>3. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</p>	794.3

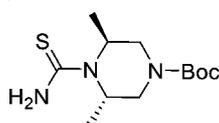
132		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的3-環丁基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷替代</li> <li>2. 中間體9被步驟3中的中間體8替代。</li> <li>3. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	808.3
133		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的中間體26替代</li> <li>2. 中間體9被步驟3中的中間體8替代。</li> </ol>	808.3
134		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的中間體21替代。</li> <li>2. 中間體9被步驟3中的中間體8替代。</li> </ol>	806.3
135		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉被步驟1中的2,2-二甲基氮雜環丁烷替代</li> <li>2. 中間體9被步驟3中的中間體8替代。</li> </ol>	741.3

## 實例20

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((2S,6S)-2,4,6-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺的合成

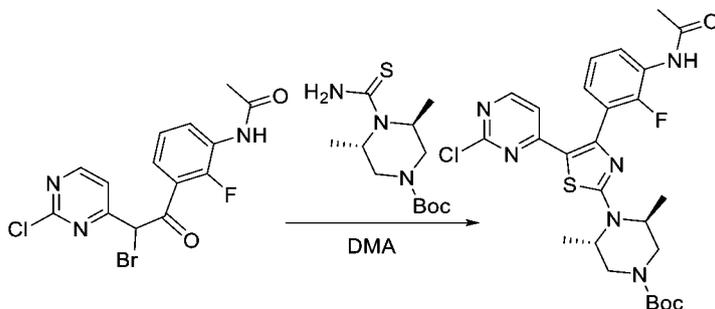


步驟1：(3S,5S)-4-硫代胺基甲醯基-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯



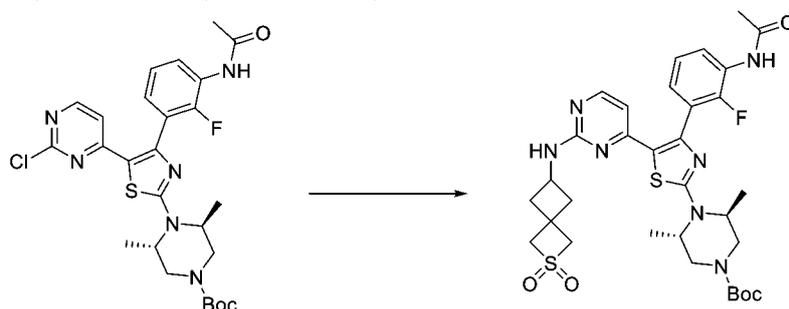
【0245】藉由與實例5，步驟1中所述類似地進行，使用(3S,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯代替(3R,5R)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯。

步驟2：(3S,5S)-4-(4-(3-乙醯胺基-2-氟苯基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯



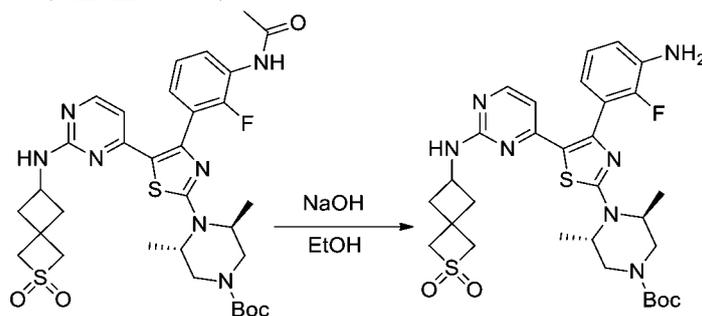
【0246】將N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-乙醯胺(中間體10；462 mg，1.20 mmol，1.20當量)和(3S,5S)-4-硫代胺基甲醯基-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(273 mg，1.00 mmol，1.00當量)在DMA(10.0 mL)中的混合物在70°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並藉由快速層析法純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟3：(3S,5S)-4-(4-(3-乙醯胺基-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0247】將((3S,5S)-4-(4-(3-乙醯胺基-2-氟苯基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯 (180 mg, 0.32 mmol, 1.00當量)、6-胺基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物鹽酸鹽 (70 mg, 0.36 mmol, 1.20當量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (520 mg, 1.60 mmol, 5.00當量)、RuPhos (30 mg)、RuPhos Pd G2 (30 mg) 在t-BuOH (5.0 mL) 中的混合物在90°C下在 $\text{N}_2$ 下攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮，並且將殘餘物藉由矽膠層析法 (PE : EA = 1 : 1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

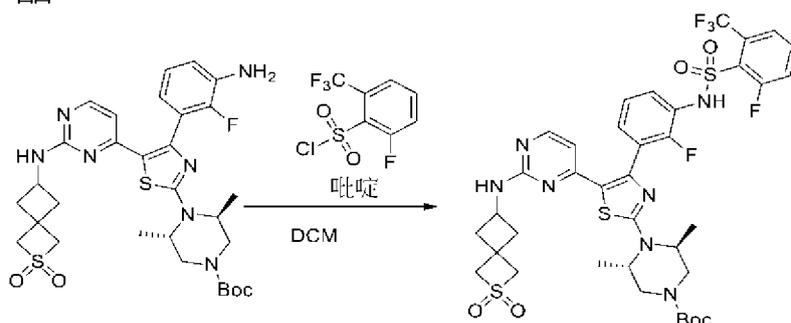
步驟4：(3S,5S)-4-(4-(3-胺基-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0248】向(3S,5S)-4-(4-(3-乙醯胺基-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯 (130 mg, 0.19 mmol, 1.00當量) 在EtOH (3.0 mL) 中的攪拌溶液中添加NaOH (120 mg, 3.00 mmol, 1 M)，將所得混合物在80°C下在 $\text{N}_2$ 下攪拌過夜。將反應混合

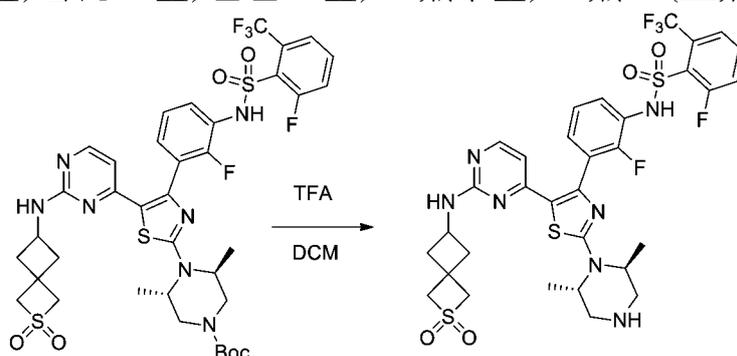
物用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到呈棕色油的標題化合物。

步驟5：(3S,5S)-4-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘓啶-4-基)-4-(2-氟-3-((2-氟-6-(三氟甲基)苯基)磺醯胺基)-苯基)噻唑-2-基)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯



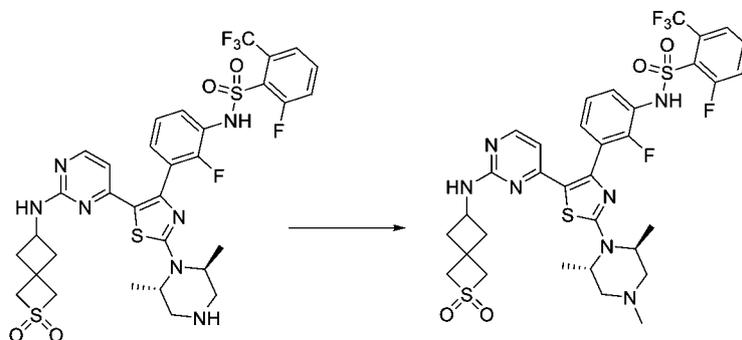
【0249】將2-氟-6-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯 (79 mg, 0.30 mmol, 1.50當量) 添加到(3S,5S)-4-(4-(3-胺基-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-2-基)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(122 mg, 0.19 mmol, 1.00當量) 在DCM (4.0 mL) 和吡啶 (90 mg, 1.14 mmol, 6.00當量) 中的攪拌溶液中，並且將所得混合物在45°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物用DCM萃取，並且將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並藉由快速層析法純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟6：N-(3-(2-((2S,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺



【0250】向(3S,5S)-4-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-(2-氟-3-(2-氟-6-(三氟甲基)-苯基磺醯胺基)苯基)-噻唑-2-基)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(50 mg, 0.06 mmol, 1.00當量)在DCM(2.0 mL)中的攪拌溶液中添加TFA(0.5 mL), 並且將所得混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物濃縮, 得到呈黃色油的標題化合物。

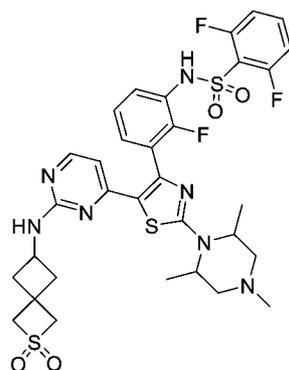
步驟7: N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((2S,6S)-2,4,6-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺



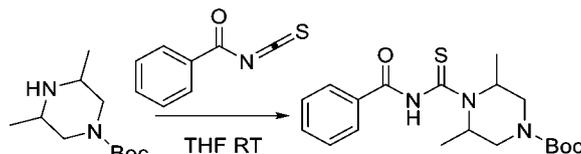
【0251】向N-(3-(2-((2S,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺(44 mg, 0.06 mmol, 1.00當量)在MeOH(2.0 mL)中的攪拌溶液中添加HCHO(25 mg, 0.30 mmol, 5.00當量, 35%)和AcOH(1滴), 將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加NaBH<sub>3</sub>CN(8 mg, 0.12 mmol, 2.00當量), 並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將溶液用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 濃縮並藉由製備型HPLC純化, 得到呈黃色固體的標題化合物。MS (ES, m/z): [M+1]<sup>+</sup> = 784.3

## 實例21

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,4,6-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺的合成

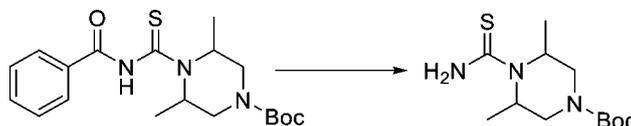


步驟1：4-(苯甲醯基硫代胺基甲醯基)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯



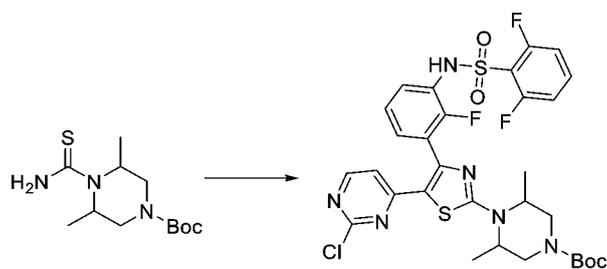
【0252】 向3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯 (2.00 g, 9.34 mmol, 1.00當量) 在THF (30.0 mL) 中的攪拌溶液中添加苯甲醯基異硫氰酸酯 (1.67 g, 10.28 mmol, 1.10當量)，並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由矽膠層析法 (EA : PE = 1 : 5) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟2：4-硫代胺基甲醯基-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯



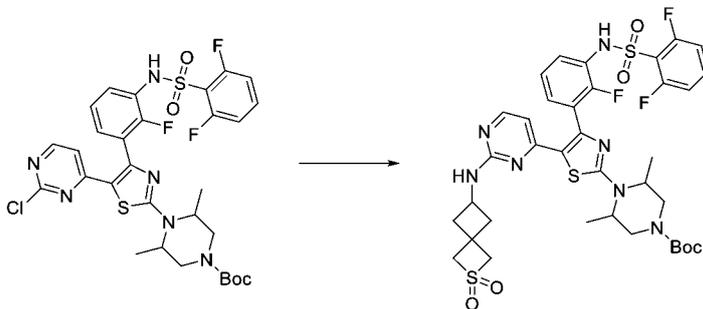
【0253】 將4-(苯甲醯基硫代胺基甲醯基)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯 (2.80 g, 7.43 mmol, 1.00當量) 和 $N_2H_4 \cdot H_2O$  (30.0 mL) 的混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用DCM稀釋，並且將有機層用10%檸檬酸、鹽水洗滌，經 $Na_2SO_4$  乾燥，濃縮並藉由矽膠層析法 (EA : PE = 1 : 3) 純化，得到呈白色固體的標題化合物。

步驟3：4-(5-(2-氯嘓啶-4-基)-4-(3-(2,6-二氟苯基磺醯胺基)-2-氟苯基)噻唑-2-基)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯



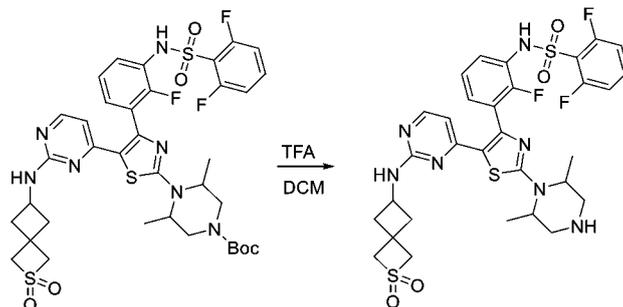
【0254】將N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙硫基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺（中間體9；1.14 g，2.20 mmol，1.00當量）和4-硫代胺基甲硫基-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯（600 mg，2.20 mmol，1.00當量）在DMA（12.0 mL）中的混合物在70°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並藉由快速層析法純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟4：4-(4-(3-(2,6-二氟苯基磺醯胺基)-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,5-二甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯



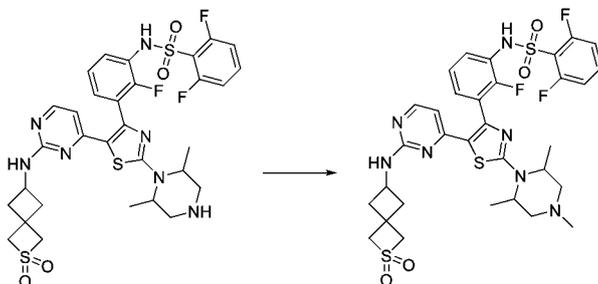
將4-(5-(2-氯嘧啶-4-基)-4-(3-(2,6-二氟苯基-磺醯胺基)-2-氟苯基)噻唑-2-基)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯（200 mg，0.29 mmol，1.00當量）、6-胺基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物鹽酸鹽（中間體6；68 mg，0.35 mmol，1.20當量）、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（471 mg，1.45 mmol，5.00當量）、RuPhos（20 mg）、RuPhos Pd G2（20 mg）在t-BuOH（5.0 mL）中的混合物在90°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並藉由矽膠層析法（PE：EA = 1：1）純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟5：N-(3-(2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



【0255】向4-(4-(3-(2,6-二氟苯基磺醯胺基)-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯 (50 mg, 0.06 mmol, 1.00當量) 在DCM (2.0 mL) 中的攪拌溶液中添加TFA (0.5 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時，並且然後將其濃縮，得到呈黃色油的標題化合物。

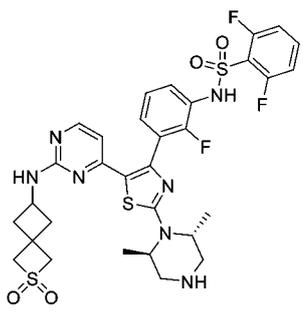
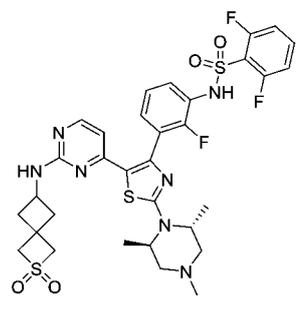
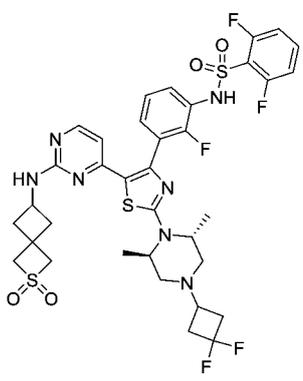
步驟6：N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,4,6-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

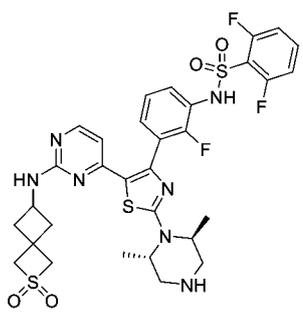
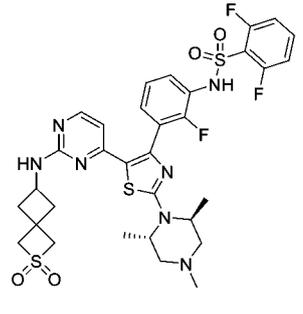
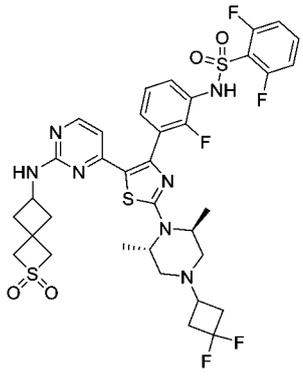
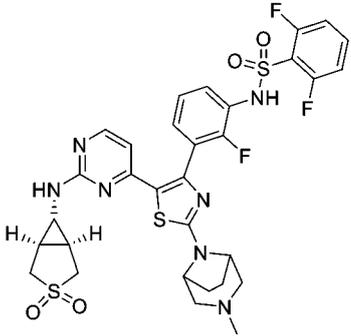


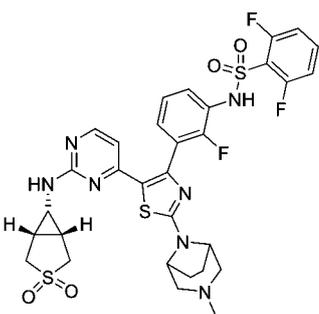
【0256】向N-(3-(2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺 (44 mg, 0.06 mmol, 1.00當量) 在MeOH (2.0 mL) 中的攪拌溶液中添加HCHO (25 mg, 0.30 mmol, 5.00當量, 35%) 和AcOH (1滴)，將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘，並且添加NaBH<sub>3</sub>CN (8 mg, 0.12 mmol, 2.00當量)。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用水稀釋並用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用鹽水洗滌，經

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體的標題化合物。MS  
(ES, m/z): [M+1]<sup>+</sup> = 734.3

【0257】 與如實例21中所述類似地進行，製備以下化合物。

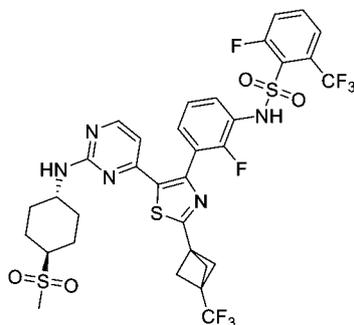
實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
22		3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯被步驟1中的(3R,5R)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯替代，而不進行步驟6。	720.1
23		3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯被步驟1中的(3R,5R)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯替代。	734.1
24		<ol style="list-style-type: none"> <li>3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯被步驟1中的(3R,5R)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯替代。</li> <li>甲醛被步驟6中的3,3-二氟環丁-1-酮替代。</li> </ol>	810.1

25		<p>3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯被步驟1中的(3<i>S</i>,5<i>S</i>)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯替代，而不進行步驟6。</p>	720.1
26		<p>3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯被步驟1中的(3<i>S</i>,5<i>S</i>)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯替代。</p>	734.3
27		<ol style="list-style-type: none"> <li>3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯被步驟1中的(3<i>S</i>,5<i>S</i>)-3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯替代。</li> <li>甲醛被步驟6中的3,3-二氟環丁-1-酮替代。</li> </ol>	810.3
28		<ol style="list-style-type: none"> <li>3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯被步驟1中的3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯替代。</li> <li>中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	718.1

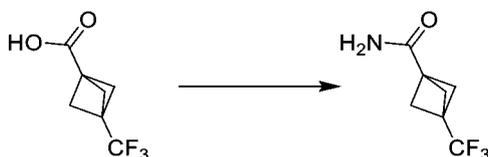
29		<p>1. 3,5-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯被步驟1中的3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯替代。</p> <p>2. 中間體6被步驟4中的中間體2替代。</p>	718.1
----	---	---	-------

## 實例30

2-氟-N-(2-氟-3-(5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)環己基)-胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)苯磺醯胺的合成



步驟1：3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺



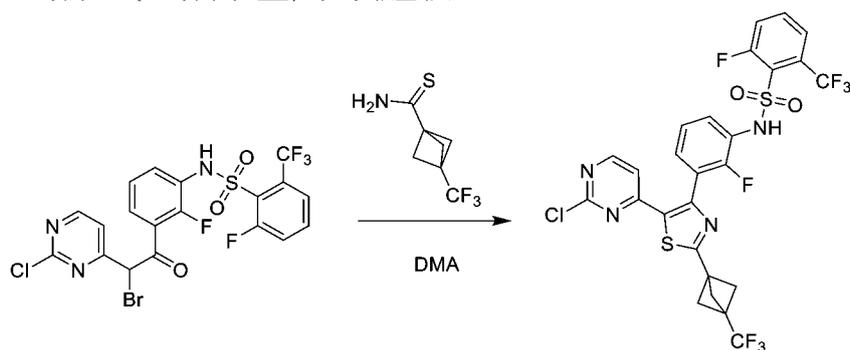
【0258】在0°C下將草醯氯（641 mg，5.05 mmol，1.30當量）和DMF（1滴）滴加到3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸（700 mg，3.89 mmol，1.00當量）在DCM（14.0 mL）中的混合物中並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌2小時。然後在-10°C下將NH<sub>3</sub>（氣體）鼓泡到反應混合物中。在室溫下攪拌過夜之後，將其過濾，並且將濾液濃縮，得到呈白色固體的粗產物。

步驟2：3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-硫代醯胺



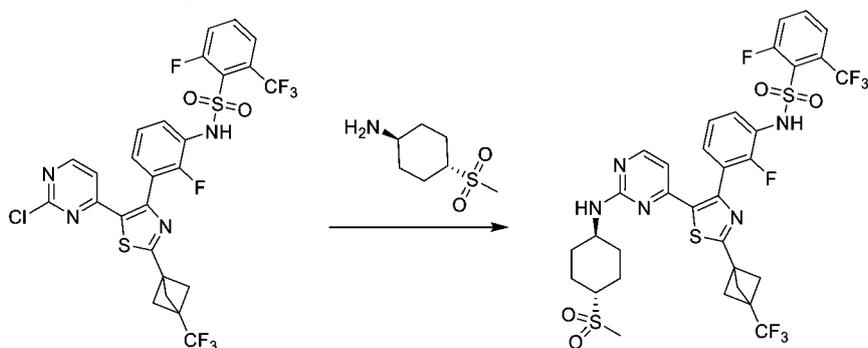
【0259】將勞森試劑（1.57 g，3.89 mmol，1.00當量）添加到(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺（697 mg，3.89 mmol，1.00當量）在THF（28.0 mL）中的混合物中並且將混合物在65°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 5：1）純化，得到呈白色固體的標題化合物。

步驟3：N-(3-(5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺



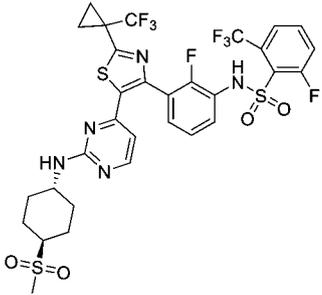
【0260】將N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺（中間體8；876 mg，1.54 mmol，1.00當量）和3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-硫代醯胺（300 mg，1.54 mmol，1.00當量）在DMA（36.0 mL）中的混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌30分鐘。將混合物在65°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜，然後用H<sub>2</sub>O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 2：1）純化，得到呈淡黃色固體的標題產物。

步驟4：2-氟-N-(2-氟-3-(5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺



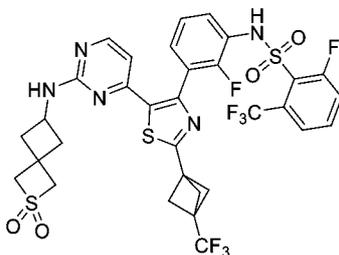
【0261】 將N-(3-(5-(2-氯嘓啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]-戊-1-基)噻啞-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺 (200 mg, 0.30 mmol, 1.00當量)、(1r,4r)-4-(甲基磺醯基)環己-1-胺三氟乙酸鹽 (中間體5; 131 mg, 0.45 mmol, 1.50當量)、Ruphos (50 mg)、RuPhos Pd G2 (50 mg) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (293 mg, 0.90 mmol, 3.00當量) 在NMP/t-BuOH (1.0 mL/3.0 mL) 中的混合物在90°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物用H<sub>2</sub>O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (DCM : MeOH = 30 : 1) 和製備型TLC (DCM : MeOH = 30 : 1) 純化, 得到標題化合物。將標題化合物用乙醚/MeOH (20 : 1) 濕磨1小時, 過濾固體並用乙醚洗滌濾餅。將濾液冷凍乾燥, 得到呈淡黃色固體的標題化合物。MS (ES, m/z): [M+1]<sup>+</sup> = 808.1

【0262】 與如實例30中所述類似地進行, 製備以下化合物。

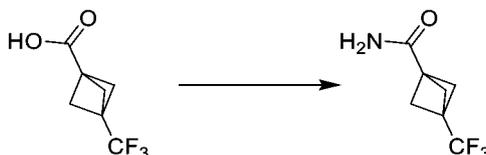
實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
31		3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸替代。	782.1



N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺的合成

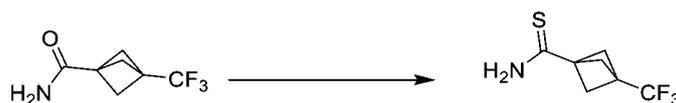


步驟1：3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺



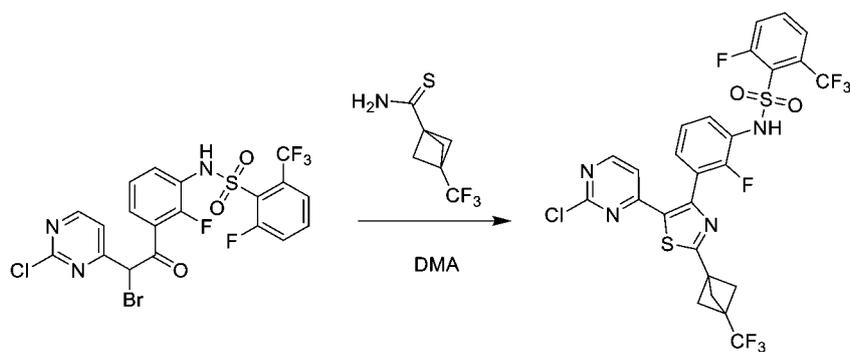
【0263】 在0°C下將草醯氯（641 mg，5.05 mmol，1.30當量）和DMF（1滴）滴加到3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸（700 mg，3.89 mmol，1.00當量）在DCM（14.0 mL）中的混合物中，並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌2小時。在-10°C下將NH<sub>3</sub>（氣體）鼓泡到反應混合物中，並且將混合物溫熱至室溫並攪拌過夜。將混合物過濾，並且將濾液濃縮，得到呈白色固體的粗標題化合物。

步驟2：3-三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-硫代醯胺



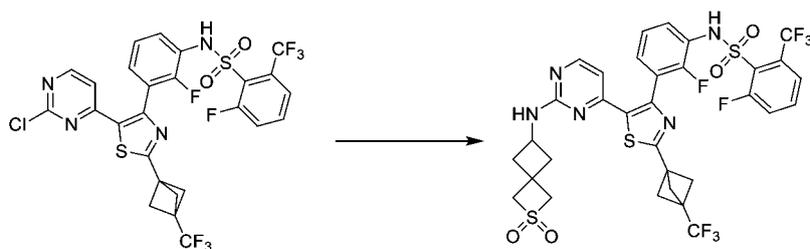
【0264】 將勞森試劑（1.57 g，3.89 mmol，1.00當量）添加到(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺（697 mg，3.89 mmol，1.00當量）在THF（28.0 mL）中的混合物中並且將混合物在65°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 5：1）純化，得到呈白色固體的標題化合物。

步驟3：N-(3-(5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺



【0265】將N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺(中間體8, 876 mg, 1.54 mmol, 1.00當量)和3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-硫代醯胺(300 mg, 1.54 mmol, 1.00當量)在DMA(36.0 mL)中的混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌30分鐘。將混合物在65°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜,然後用H<sub>2</sub>O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌,經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥,濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法(PE:EA = 2:1)純化,得到呈淡黃色固體的標題化合物。

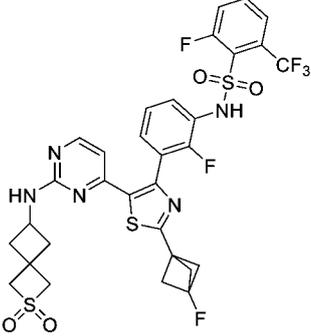
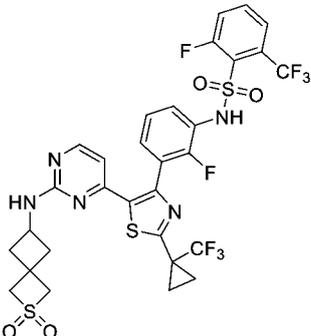
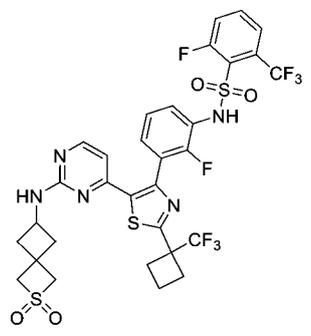
步驟4: N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺

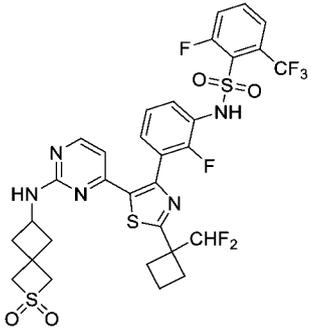
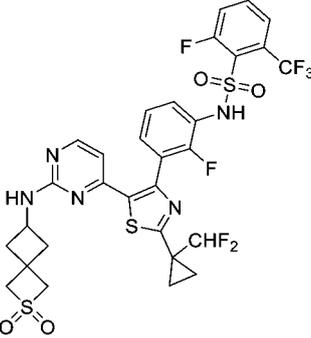


【0266】將N-(3-(5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺(300 mg, 0.45 mmol, 1.00當量)、6-胺基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物(中間體6; 133 mg, 0.68 mmol, 1.50當量)、RuPhos(60 mg)、RuPhos Pd G2(60 mg)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(440 mg, 1.35 mmol, 3.00當量)在NMP/t-BuOH(1.5 mL/6.0 mL)中的混合物在90°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物用H<sub>2</sub>O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌,經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

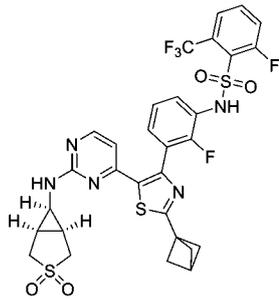
乾燥，濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC (DCM : EtOAc = 1 : 2) 純化，得到呈白色固體的標題化合物。LCMS (ES, m/z): [M+1]<sup>+</sup> = 792.1

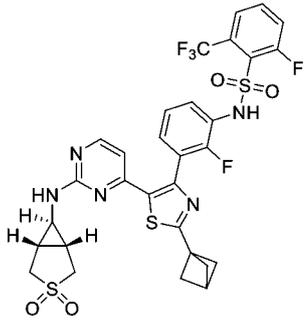
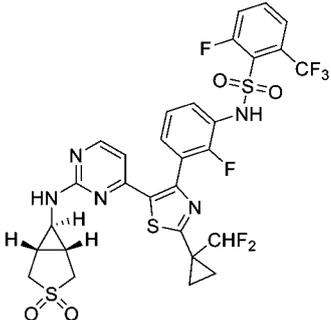
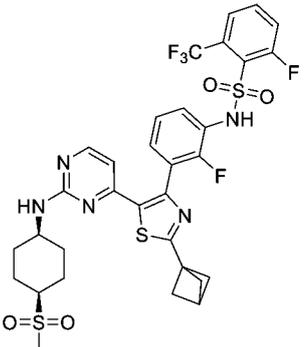
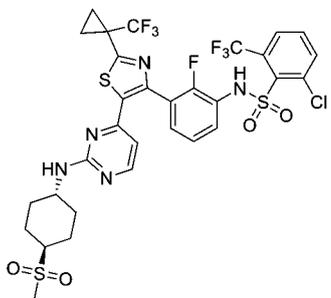
【0267】 與如實例36中所述類似地進行，製備以下化合物。

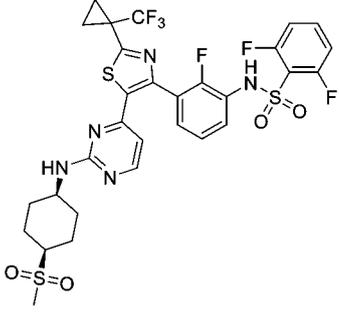
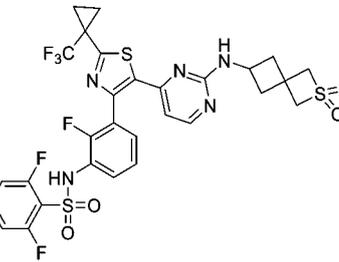
實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
37		3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸替代。	742.2
38		3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸替代。	766.1
39		3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的1-(三氟甲基)環丁烷-1-甲酸替代。	780.2

40		3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的中間體17替代。	762.1
41		3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的中間體16替代。	748.1

【0268】 藉由與實例36中所述類似地進行製備的另外化合物係：

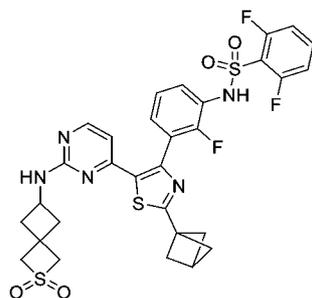
實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
119		<ol style="list-style-type: none"> <li>3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的中間體15替代。</li> <li>中間體6被步驟4中的中間體2替代。</li> </ol>	710.2

120		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的中間體15替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	709.9
121		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的中間體16替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	734.0
122		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 3-(三氟甲基)雙環-[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的中間體15替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體4替代。</li> </ol>	740.1
123		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸替代。</li> <li>2. 中間體8被步驟3中的中間體33替代。</li> <li>3. 中間體6被步驟4中的中間體5替代。</li> </ol>	798.1

124		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸替代。</li> <li>2. 中間體8被步驟3中的中間體9替代。</li> <li>3. 中間體6被步驟4中的中間體4替代。</li> </ol>	732.1
125		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸替代。</li> <li>2. 中間體8被步驟3中的中間體9替代。</li> </ol>	716.1

## 實例42

N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺的合成



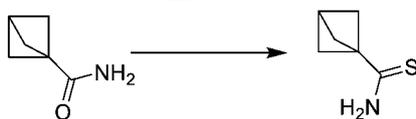
步驟1：雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺



【0269】在0°C下將草醯氯(294 mg, 2.32 mmol, 1.30當量)和DMF(1滴)添加到雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(中間體15; 200 mg, 1.78 mmol, 1.00當量)在DCM

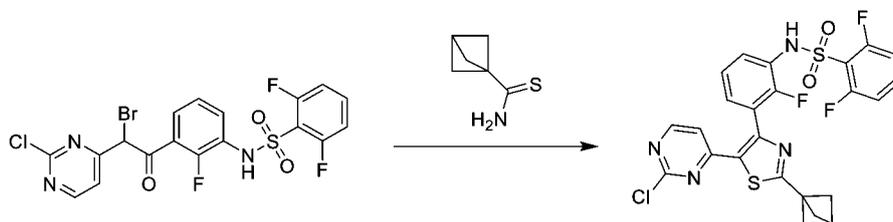
(2.0 mL) 中的混合物中。將混合物溫熱至室溫並且在 $N_2$ 下攪拌2小時。將混合物滴加到 $NH_3 \cdot H_2O$  (1.90 g, 53.52 mmol, 30.00當量) 在THF (3.0 mL) 中的溶液中並在室溫下攪拌過夜。將混合物用 $H_2O$ 稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，濃縮，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟2：雙環[1.1.1]戊烷-1-硫代醯胺



【0270】將蘿拉試劑 (655 mg, 1.62 mmol, 1.00當量) 添加到雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺 (180 mg, 1.62 mmol, 1.00當量) 在THF (10.0 mL) 中的混合物中，並且將混合物在60°C下在 $N_2$ 下攪拌3小時。將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法 (PE : EA = 2 : 1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

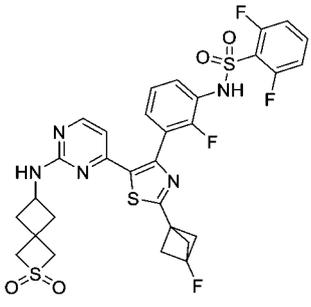
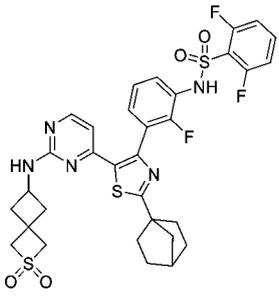
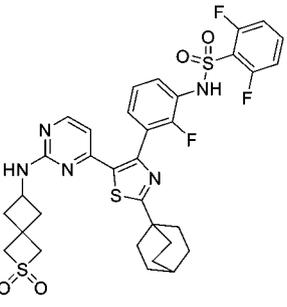
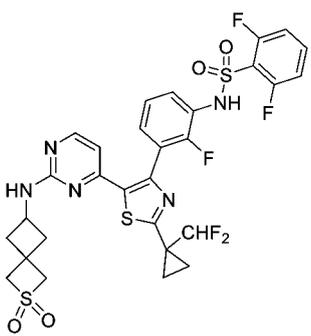
步驟3：N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-氯嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟-苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺

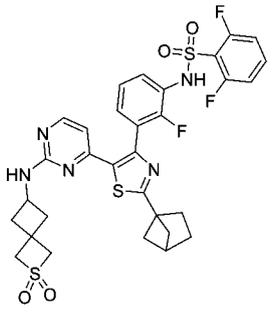
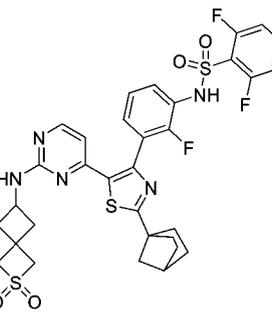
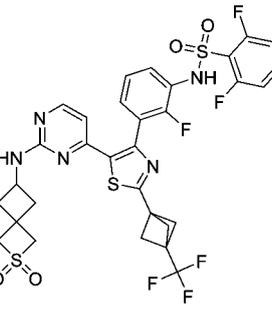
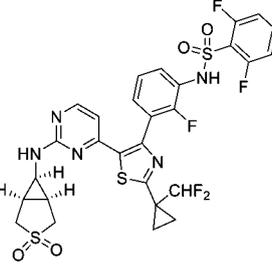


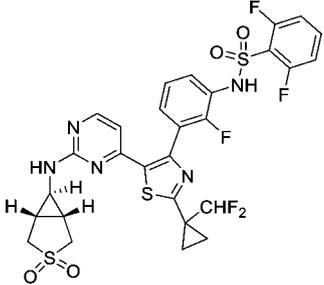
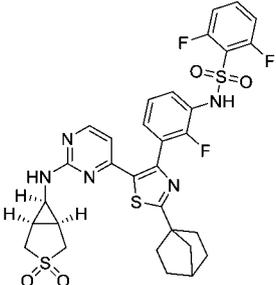
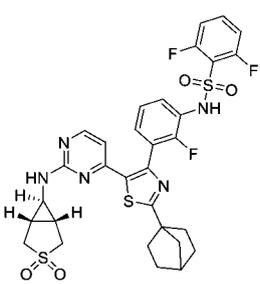
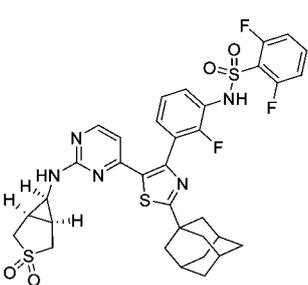
【0271】將N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺 (中間體9; 260 mg, 0.50 mmol, 1.00當量) 和雙環[1.1.1]戊烷-1-硫代醯胺 (64 mg, 0.50 mmol, 1.00當量) 在DMA (5.0 mL) 中的混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物在75°C下攪拌過夜，並且然後濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (PE : EA = 2 : 1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

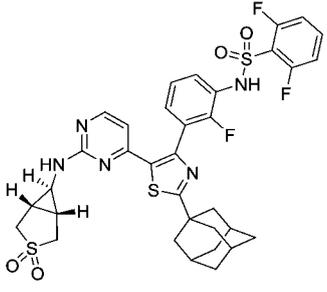
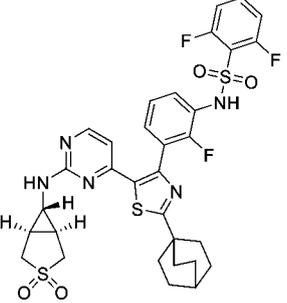
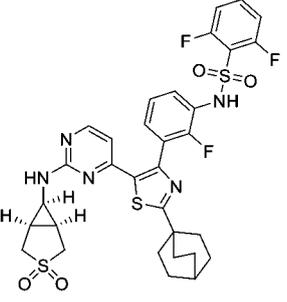
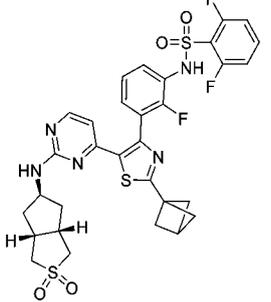
步驟4：N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)-胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



45		<p>雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟 1中的3-氟雙環[1.1.1]-戊烷-1- 甲酸替代。</p>	692.1
46		<p>雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟 1中的雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸 替代。</p>	702.3
47		<p>雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟 1中的雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸 替代。</p>	716.2
48		<p>雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟 1中的中間體17替代。</p>	698.1

49		<p>雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的雙環[2.1.1]己烷-1-甲酸替代。</p>	688.1
50		<p>雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸替代。</p>	702.1
51		<p>雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的3-(三氟甲基)雙環-[1.1.1]戊烷-1-甲酸替代。</p>	742.1
52		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的中間體17替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體2替代。</li> </ol>	684.2

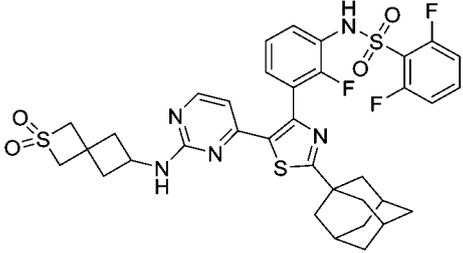
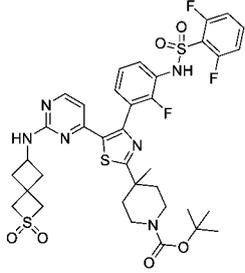
53		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的中間體17替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	684.2
54		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體2替代。</li> </ol>	688.2
55		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	688.3
56		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的金剛烷-1-甲酸替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體2替代。</li> </ol>	728.2

57		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的金剛烷-1-甲酸替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	728.2
58		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體3替代。</li> </ol>	702.3
59		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸替代。</li> <li>2. 中間體6被步驟4中的中間體2替代。</li> </ol>	702.2
60		<p>中間體6被步驟4中的中間體1替代。</p>	688.2

61*		中間體6被步驟4中的中間體7替代。	688.1
62*		中間體6被步驟4中的中間體7替代。	701.3
* 61和62使用中間體7製備為混合物，然後製備61和62。			

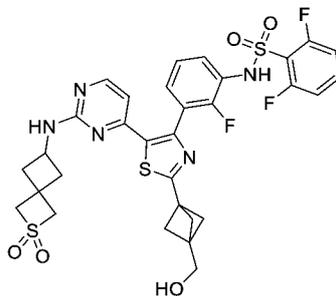
【0274】 藉由與實例42中所述類似地進行製備的另外化合物係：

實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
64		雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的2-氧雜雙環[2.1.1]-己烷-1-甲酸替代。	690.2

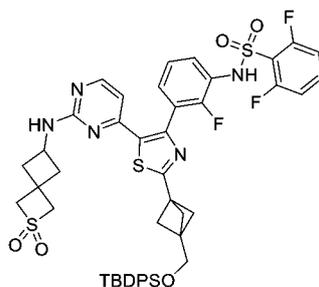
65		雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟 1中的-金剛烷-1-甲酸替代。	742.2
66		雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟 1中的(1-(三級丁氧基-羰基)-4- 甲基哌啶-4-甲酸替代。	805.3

### 實例63

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(經基甲基)  
雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺的合成

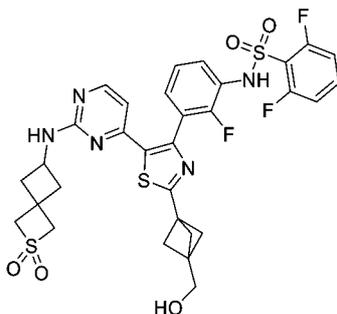


步驟1：N-(3-(2-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-  
(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-  
2,6-二氟苯磺醯胺



【0275】 用3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (中間體14) 替代雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸且如實例42，步驟1-4中所述類似地進行，合成標題化合物。

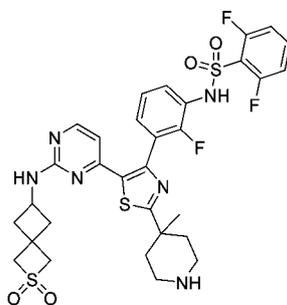
步驟2：N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟-苯磺醯胺



【0276】 在室溫下在N<sub>2</sub>下將TBAF (5.0 mL，在THF中，1 M) 添加到N-(3-(2-(3-(((三級丁基-二苯基矽基)氧基)甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺-[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯-磺醯胺 (310 mg，0.33 mmol，1.00當量) 在THF (50.0 mL) 中的攪拌溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌16小時，並且然後濃縮並藉由矽膠層析法 (EA : PE = 1 : 1) 純化，得到標題化合物。MS (ES, m/z): [M+1]<sup>+</sup> = 704.2

### 實例67

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺的合成

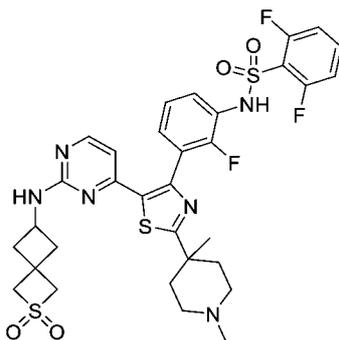


【0277】 向4-(4-(3-(2,6-二氟苯基磺醯胺基)-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

(150 mg, 0.19 mmol, 1.00當量) 在DCM (4.0 mL) 中的溶液中添加TFA (1.0 mL)。將混合物在室溫下攪拌2小時，並且然後將其濃縮，得到標題化合物。MS (ES,  $m/z$ ):  $[M+1]^+ = 705.1$

### 實例68

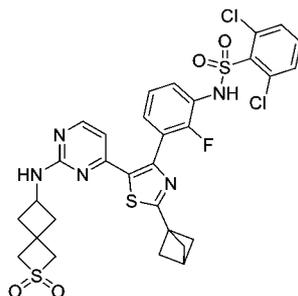
N-(3-(2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺的合成



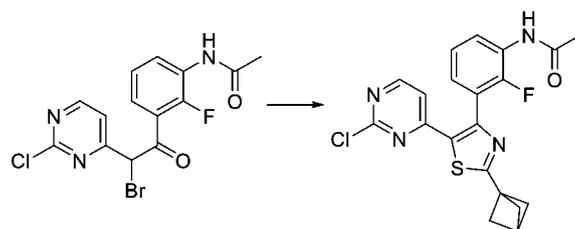
【0278】 在0°C下向N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(4-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟-苯磺醯胺 (50 mg, 0.07 mmol, 1.00當量) 和NaBH(OAc)<sub>3</sub> (45 mg, 0.21 mmol, 3.00當量) 的溶液中添加HCHO (35%, 在H<sub>2</sub>O中, 24 mg, 0.28 mmol, 4.00當量)。將混合物在室溫下攪拌3小時，並且然後濃縮並藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物。MS (ES,  $m/z$ ):  $[M+1]^+ = 719.2$ 。

### 實例69

N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氯苯磺醯胺的合成

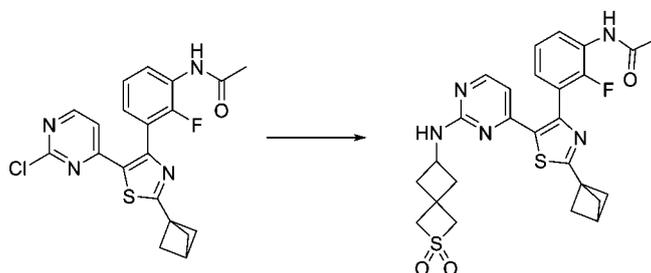


步驟1：N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺



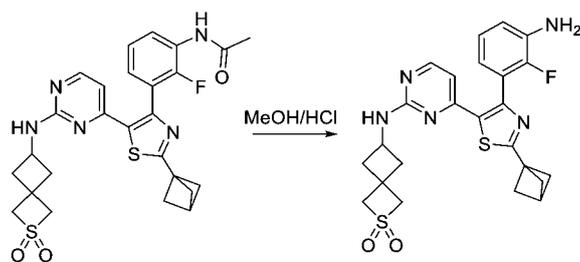
【0279】將雙環[1.1.1]戊烷-1-硫代醯胺（2.00 g，15.70 mmol，1.00當量）和N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)乙醯胺(中間體10; 6.00 g，15.70 mmol，1.00當量)在DMA（100.0 mL）中的混合物在室溫下攪拌1小時，並且然後後將其在65°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟2：N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺



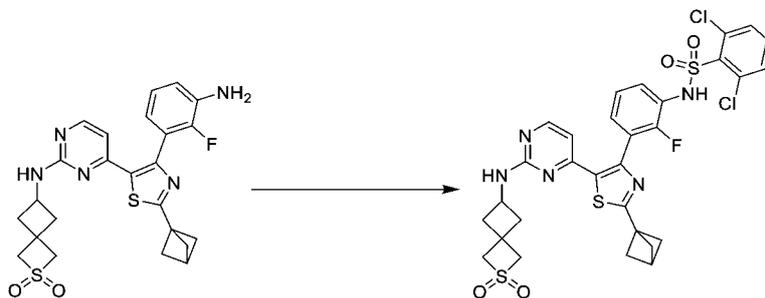
【0280】向N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺（4.75 g，11.47 mmol，1.00當量）在n-BuOH（100.0 mL）中的溶液中添加2-硫雜螺[3.3]庚-6-胺（中間體6；3.39 g，17.21 mmol，1.50當量）、DIEA（8.88 g，68.84 mmol，6.00當量），並且將混合物在130°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法（PE:EA = 2:1至1:2）純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟3：6-((4-(4-(3-胺基-2-氟苯基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基)胺基)-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物



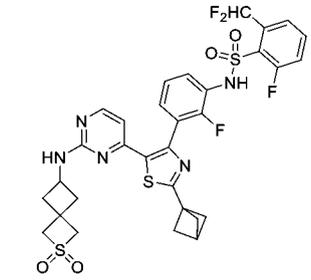
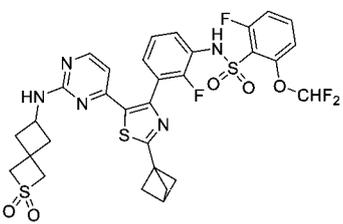
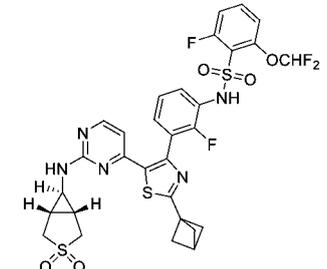
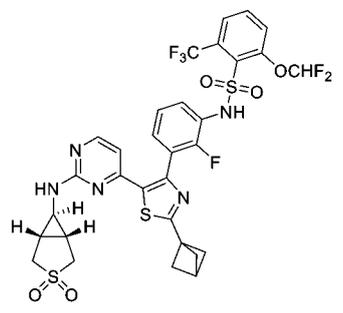
【0281】向N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺(1.50 g, 2.78 mmol)在MeOH (15.0 mL) 中的溶液中添加MeOH/HCl (2 M, 10.0 mL), 並且將混合物在50°C 下在N<sub>2</sub>下攪拌2小時。將混合物濃縮, 並且藉由添加1 N NaOH水溶液將pH調節到9。將混合物用EtOAc萃取, 並且將合併的有機層用水、鹽水洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 濃縮, 得到呈黃色固體的標題化合物。

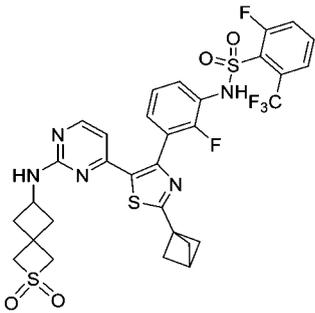
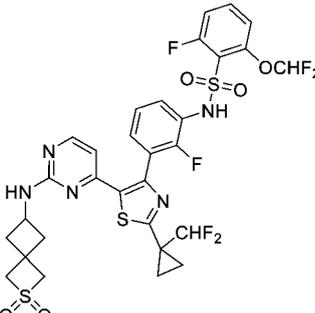
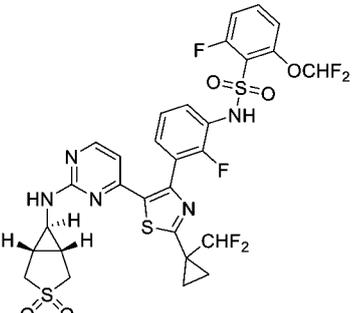
步驟4: N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氯苯磺醯胺



【0282】在0°C下將2,6-二氯苯磺醯氯(197 mg, 0.80 mmol, 2.00當量)添加到6-((4-(4-(3-胺基-2-氟苯基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-5-基)-嘧啶-2-基)胺基)-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物(200 mg, 0.40 mmol, 1.00當量)和吡啶(95 mg, 1.21 mmol, 3.00當量)在DCM (4.0 mL) 中的混合物中。將混合物緩慢溫熱至室溫並且攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法(DCM : MeOH = 20 : 1) 純化, 得到呈黃色固體的標題化合物。MS (ES, m/z): [M+1]<sup>+</sup> = 706.1。

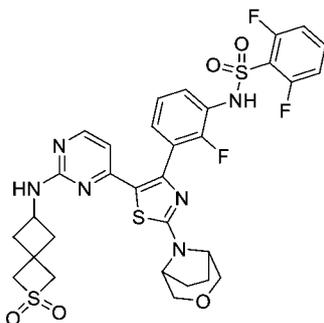
【0283】與如實例69中所述類似地進行, 製備以下化合物。

實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
70		2,6-二氯苯磺醯氯被步驟4中的中間體29替代。	706.1
71		2,6-二氯苯磺醯氯被步驟4中的中間體12替代。	722.2
72		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 中間體6被步驟2中的中間體3替代。</li> <li>2. 2,6-二氯苯磺醯氯被步驟4中的中間體12替代。</li> </ol>	708.1
73		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 中間體6被步驟2中的中間體3替代。</li> <li>2. 2,6-二氯苯磺醯氯用步驟4中的中間體11替代。</li> </ol>	758.2

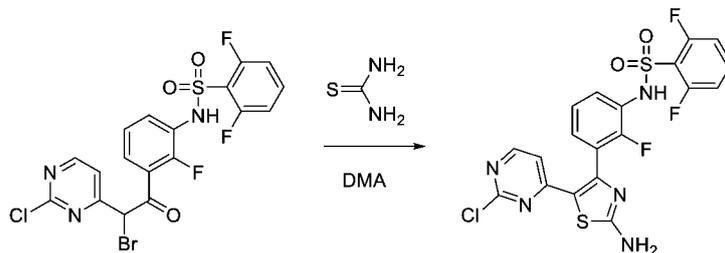
74		2,6-二氯苯磺醯氨被步驟4中的2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯氨替代。	724.2
75		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的中間體16替代</li> <li>2. 2,6-二氯苯磺醯氨被步驟4中的中間體12替代。</li> </ol>	746.2
76		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸被步驟1中的中間體16替代</li> <li>2. 中間體6被步驟2中的中間體3替代。</li> <li>3. 2,6-二氯苯磺醯氨被步驟4中的中間體12替代。</li> </ol>	732.2

## 實例78

N-(3-(2-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺-[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺的合成

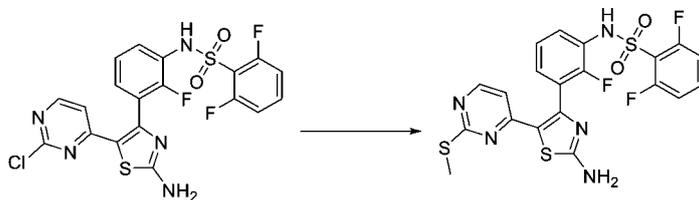


步驟1：N-(3-(2-氨基-5-(2-氯嘧啶-4-基)-2,3-二氫噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



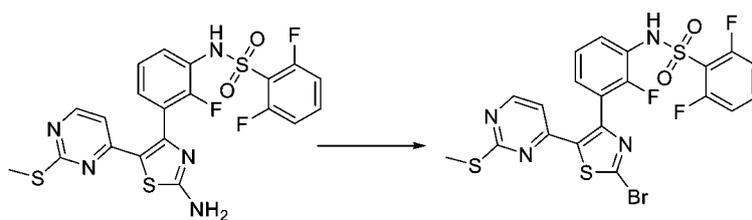
【0284】 將N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺（中間體9；15.00 g，28.85 mmol，1.00當量）和硫脲（2.20 g，3.72 mmol，1.00當量）在DMA（150.0 mL）中的混合物在室溫下攪拌30分鐘，並且然後在N<sub>2</sub>下加熱到70°C持續4小時。將混合物傾倒到水中，過濾，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟2：N-(3-(2-氨基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



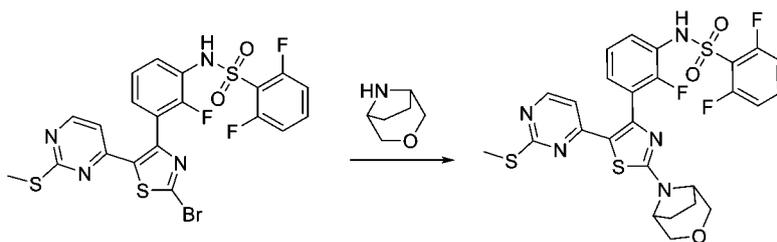
【0285】 在室溫下，將甲硫醇鈉（196 mg，2.80 mmol，2.00當量）添加到N-(3-(2-氨基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺（700 mg，1.40 mmol，1.00當量）在DMSO（10.0 ml）中的混合物中，並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析儀（DCM/MeOH = 20/1）純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟3：N-(3-(2-溴-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



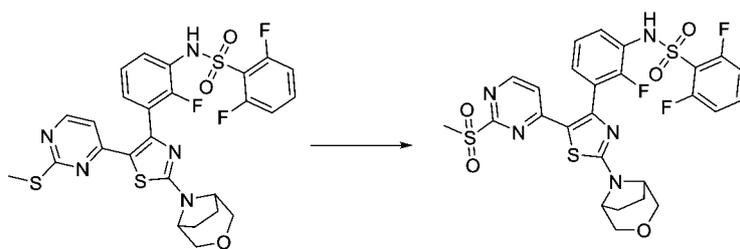
【0286】 在0°C下將三級丁腈（91 mg，0.89 mmol，1.50當量）添加到N-(3-(2-氨基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺（300 mg，0.59 mmol，1.00當量）和CuBr<sub>2</sub>（158 mg，0.71 mmol，1.20當量）在MeCN（6.0 ml）中的混合物中將混合物在室溫下攪拌過夜，並且用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，並且經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。然後，將殘餘物藉由矽膠層析儀（DCM/MeOH = 100/1）純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟4：N-(3-(2-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



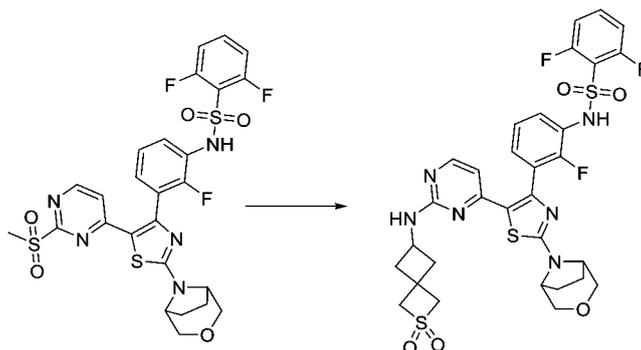
【0287】 將N-(3-(2-溴-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺（100 mg，0.18 mol，1.00當量）、3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷（131 mg，0.90 mmol 5.00當量）和TEA（111 mg，1.10 mmol，6.00當量）在DMA（2.0 ml）中的混合物在120°C下在微波輻射下攪拌3小時。然後將混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，並且經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析儀（DCM/MeOH = 50/1）純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟5：N-(3-(2-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



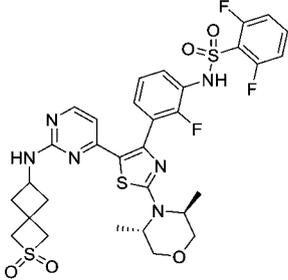
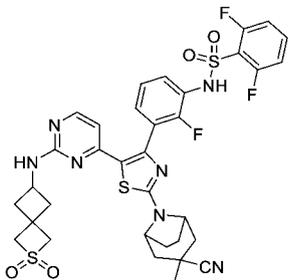
【0288】 在室溫下將Oxone（246 mg，0.40 mmol，2.00當量）添加到N-(3-(2-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺（120 mg，0.20 mmol 1.00當量）在THF/H<sub>2</sub>O = 4/1（2.0 ml）中的混合物中，並且將混合物攪拌過夜。將混合物用EtOAc萃取，並且將合併的有機層用鹽水洗滌並經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟6：N-(3-(2-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



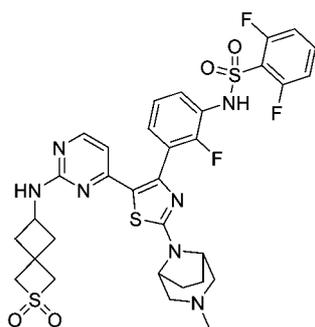
【0289】 將N-(3-(2-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(甲基磺醯基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺（70 mg，0.11 mmol，1.00當量）、6-胺基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物（中間體6；27 mg，0.17 mmol，1.50當量）、DIEA（43 mg，0.33 mmol，3.00當量）在DMSO（1 ml）中的混合物在70°C下攪拌過夜。將混合物藉由矽膠層析儀純化，得到呈黃色固體的標題化合物。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 719.2

【0290】 與如實例78中所述類似地進行，製備以下化合物。

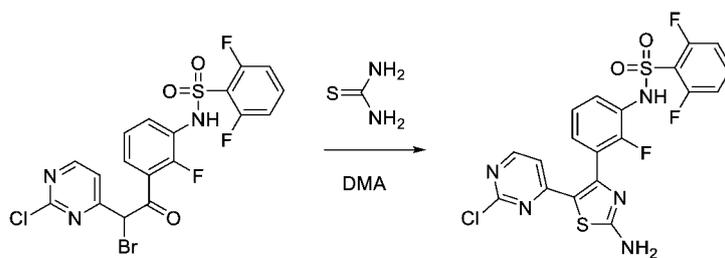
實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
79		3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷被步驟4中的(3S,5S)-3,5-二甲基咪啉替代。	721.3
80		3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷被步驟4中的中間體21替代。	756.3

## 實例81

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺的合成

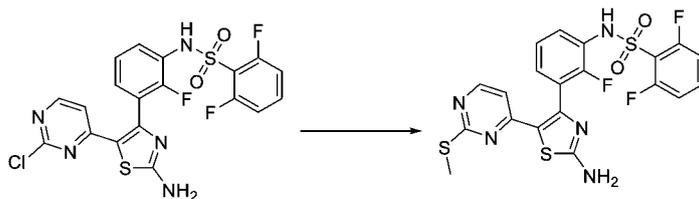


步驟1: N-(3-(2-胺基-5-(2-氟嘧啶-4-基)-2,3-二氫噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



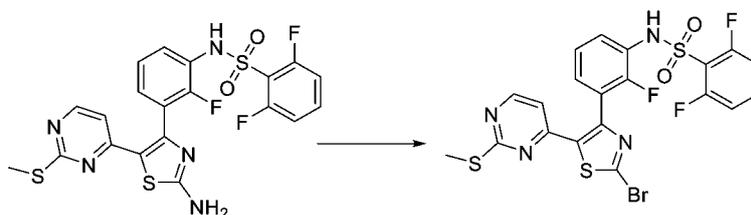
【0291】將N-(3-(2-溴-2-(2-氯咪啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺（中間體9；15.00 g，28.85 mmol，1.00當量）和硫脲（2.20 g，3.72 mmol，1.00當量）在DMA（150.0 mL）中的混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後將混合物在70°C下在N<sub>2</sub>下加熱4小時。將混合物傾倒到水中，過濾，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟2：N-(3-(2-胺基-5-(2-(甲硫基)咪啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



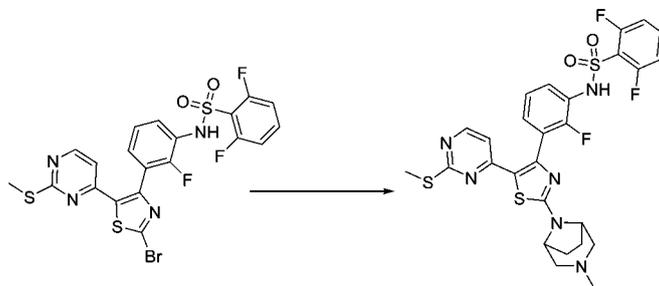
【0292】在室溫下，將甲硫醇鈉（196 mg，2.80 mmol，2.00當量）添加到N-(3-(2-胺基-5-(2-氯咪啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟-苯磺醯胺（700 mg，1.40 mmol，1.00當量）在DMSO（10.0 ml）中的混合物中，並且將混合物攪拌過夜。將混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析儀（DCM/MeOH = 20/1）純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟3：N-(3-(2-溴-5-(2-(甲硫基)咪啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



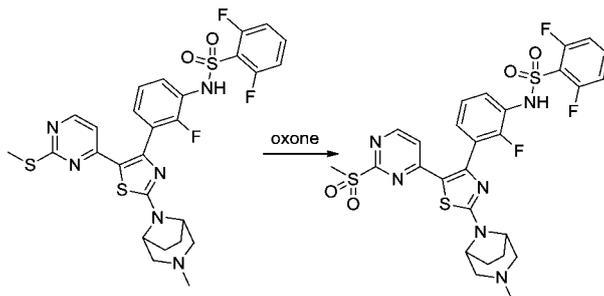
【0293】 在0°C下將三級丁腈（91 mg，0.89 mmol，1.50當量）添加到N-(3-(2-氨基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺（300 mg，0.59 mmol，1.00當量）和CuBr<sub>2</sub>（158 mg，0.71 mmol，1.20當量）在MeCN（6.0 ml）中的混合物中並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析儀（DCM/MeOH = 100/1）純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟4：2,6-二氟-N-(2-氟-3-(2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)苯磺醯胺



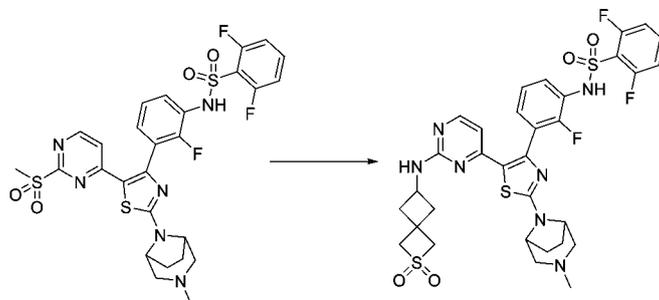
【0294】 將N-(3-(2-溴-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟-苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺（500 mg，0.87 mmol，1.00當量）、3-甲基-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽（425 mg，2.62 mmol，3.0當量）、TEA（796 mg，7.87 mmol，9.00當量）在DMA（6.0 mL）中的混合物在120°C下在微波輻射下攪拌3小時。將混合物濃縮並且將殘餘物藉由快速柱層析法（EA：PE = 0%至100%）純化，得到呈黃色油的標題化合物。

步驟5：2,6-二氟-N-(2-氟-3-(2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(甲磺醯基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)苯磺醯胺



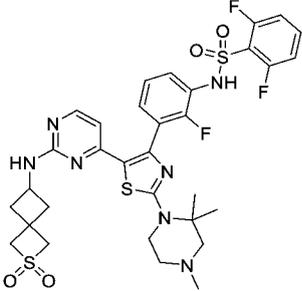
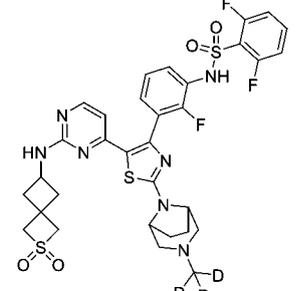
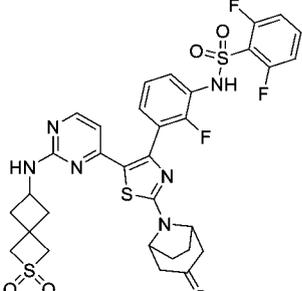
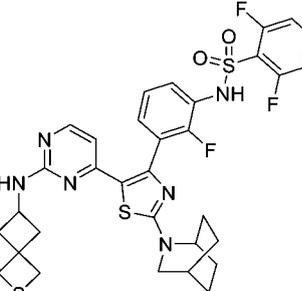
【0295】 向2,6-二氟-N-(2-氟-3-(2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]-辛-8-基)-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)苯磺醯胺 (513 mg, 0.83 mmol, 1.00當量) 在MeOH : THF : H<sub>2</sub>O = 2 : 2 : 1 (15.0 mL) 中的溶液中添加Oxone (1.50 g, 2.49 mmol, 3.00當量)。將混合物在35°C下攪拌過夜，並且然後用H<sub>2</sub>O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到呈黃色油的標題化合物，其不經純化直接用於下一步驟。

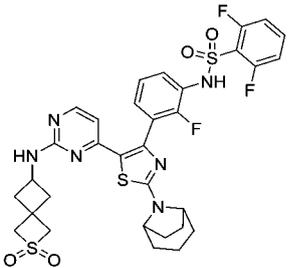
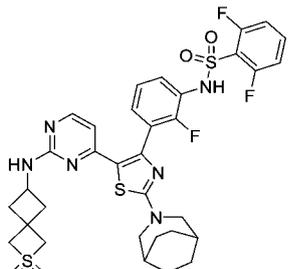
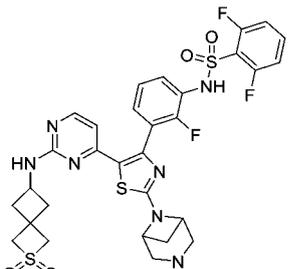
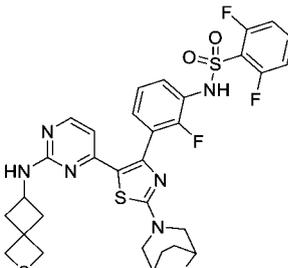
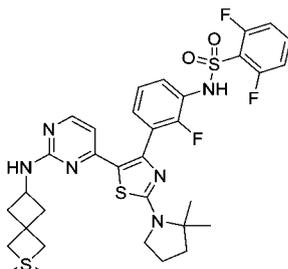
步驟6：N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]-辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟-苯磺醯胺

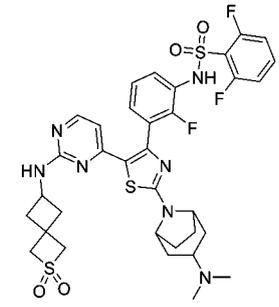
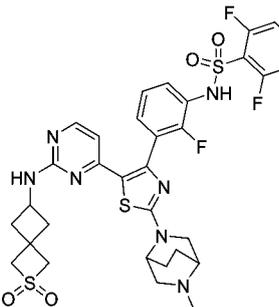
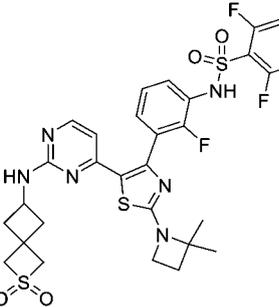
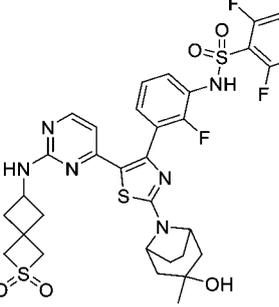


【0296】 將2,6-二氟-N-(2-氟-3-(2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]-辛-8-基)-5-(2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)苯磺醯胺 (520 mg, 0.80 mmol, 1.00當量)、6-胺基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物 (中間體6; 237 mg, 1.20 mmol, 1.50當量)、DIEA (620 mg, 4.80 mmol, 6.00當量) 在DMSO (15.0 mL) 中的混合物在65°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物傾倒到水中，並且將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈淡黃色固體的標題化合物。MS (ES, m/z): [M+1]<sup>+</sup> = 732.2。

【0297】 與如實例81中所述類似地進行，製備以下化合物。

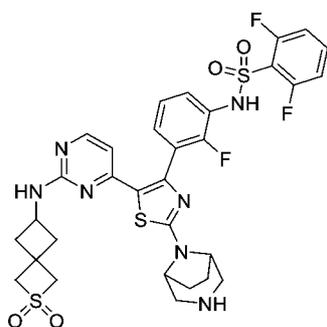
實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
82		3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]-辛烷被步驟4中的 1,3,3-三甲基哌啶替代。	734.3
83		3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]-辛烷被步驟4中的中 間體28替代。	735.3
84		3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]-辛烷被步驟4中的8- 氮雜雙環-[3.2.1]辛-3-酮替 代。	731.2
85		3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]-辛烷被步驟4中的2- 氮雜雙環-[2.2.2]辛烷替代。	717.2

86		<p>3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]-辛烷被步驟4中的8- 氮雜雙環-[3.2.1]辛烷替代。</p>	717.2
87		<p>3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]-辛烷被步驟4中的3- 氮雜雙環-[3.2.2]壬烷替代。</p>	731.2
88		<p>3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]-辛烷被步驟4中的3- 甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1] 庚烷替代。</p>	718.2
89		<p>3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]-辛烷被步驟4中的8- 甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1] 辛烷替代。</p>	732.2
90		<p>3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]-辛烷被步驟4中的2,2- 二甲基吡咯啉替代。</p>	705.2

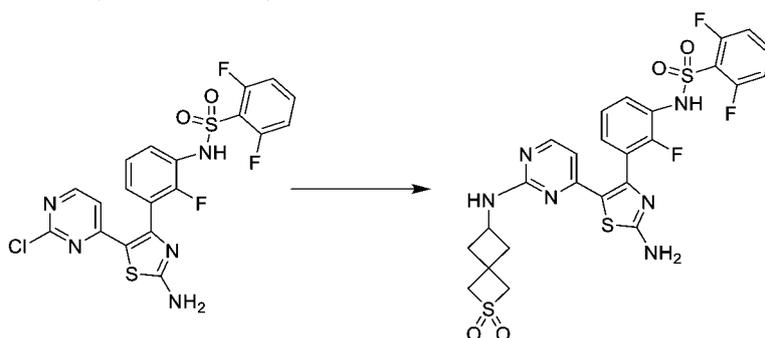
91		<p>3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]-辛烷被步驟4中的 N,N-二甲基-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-3-胺替代。</p>	760.2
92		<p>3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]-辛烷被步驟4中的2- 甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.2] 辛烷替代。</p>	732.2
93		<p>3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]-辛烷被步驟4中的2,2- 二甲基氮雜環丁烷替代。</p>	691.2
94		<p>3-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1]-辛烷被步驟4中的3- 甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3- 醇替代。</p>	747.3

## 實例95

N-(3-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺-[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺的合成

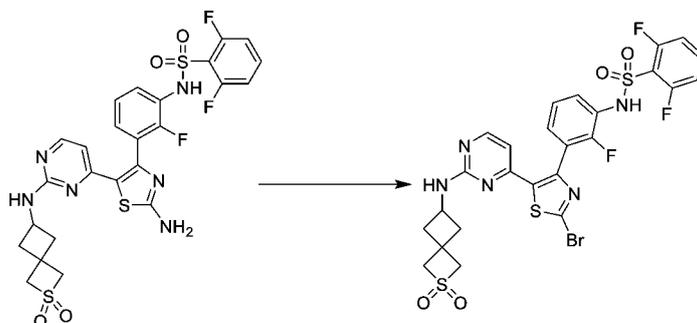


步驟1：N-(3-(2-胺基-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3-二氫噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



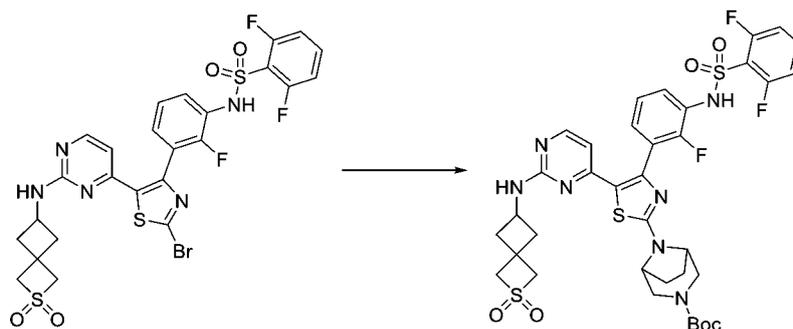
【0298】將N-(3-(2-胺基-5-(2-氯嘧啶-4-基)-2,3-二氫噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺 (10.00 g, 20.10 mmol, 1.00當量)、6-胺基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物(中間體6; 4.40 g, 22.10 mmol, 1.10當量)和DIEA (13.00 g, 100.50 mmol, 5.00當量)在n-BuOH (100.0 mL)中的混合物在130°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物濃縮，並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (DCM/MeOH = 40 : 1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟2：N-(3-(2-溴-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



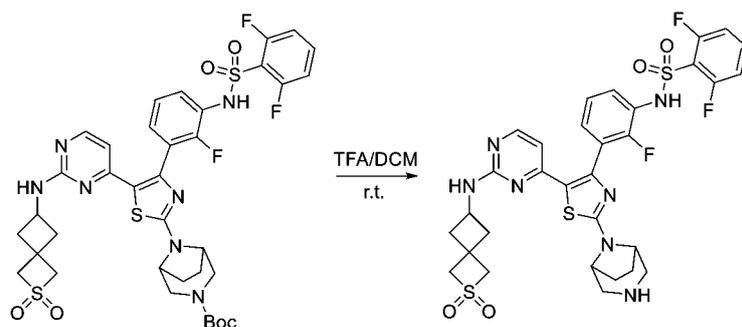
【0299】 在0°C下，將三級丁腈（2.20 g，21.70 mmol，1.50當量）添加到N-(3-(2-胺基-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3-二氫噁唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺（9.00 g，14.47 mmol，1.00當量）和CuBr<sub>2</sub>（4.20 g，18.81 mmol，1.30當量）在MeCN（100.0 mL）中的混合物中。將混合物溫熱至室溫並攪拌2小時。將混合物用EtOAc稀釋，並且將有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE/EA = 1 : 1）純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟3：8-(4-(3-(2,6-二氟苯基磺醯胺基)-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噁唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



【0300】 將N-(3-(2-溴-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺（5.00 g，7.28 mmol，1.00當量）和3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯（2.32 g，10.92 mmol，1.50當量）、TEA（4.42 g，43.70 mmol，6.00當量）在DMA（30.0 mL）中的混合物在120°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物傾倒到水中並用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 50 : 1至10 : 1）純化，得到呈黃色油的標題化合物。

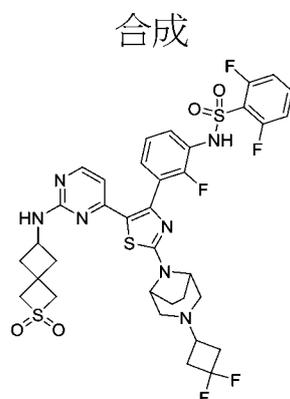
步驟4：N-(3-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



【0301】 向8-(4-(3-(2,6-二氟苯基磺醯胺基)-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環-[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯 (10 g, 12.20 mmol) 在DCM (10.0 mL) 中的溶液中添加TFA (4.0 mL), 並且將混合物在室溫下攪拌3小時。將混合物濃縮, 得到呈黃色油的標題化合物。MS (ES, m/z): [M+1]<sup>+</sup> = 718.0。

### 實例96

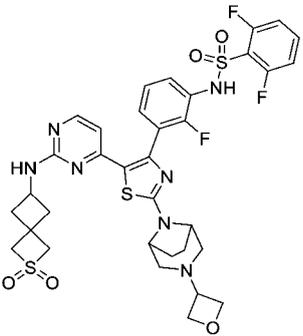
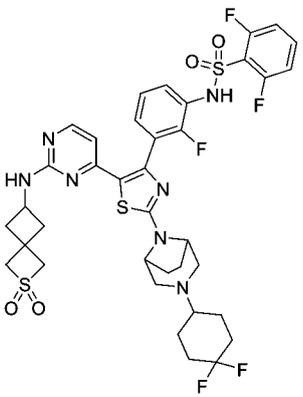
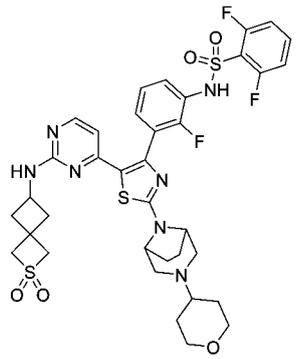
N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺的

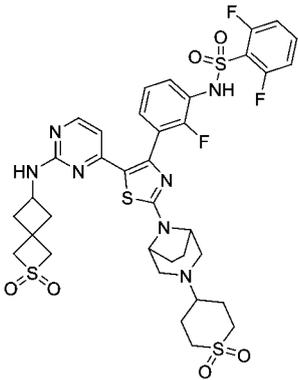
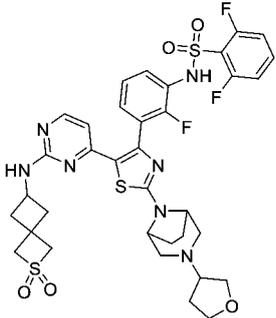
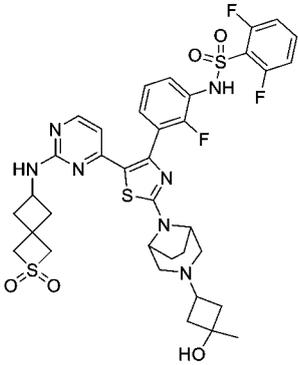
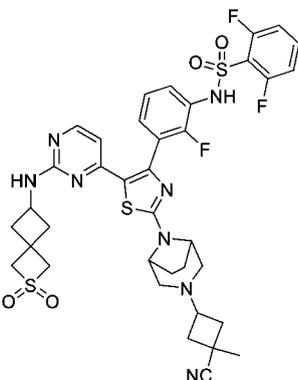


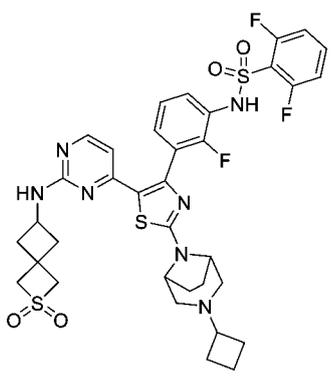
【0302】 向N-(3-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺-[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯-磺醯胺 (300 mg, 0.37 mmol, 1.00當量) 在MeOH : THF = 1 : 1 (5 mL) 中的溶液中添加3,3-二氟-環丁酮 (117 mg, 1.10 mmol, 3.00當量)、AcOH (3滴), 並且將混合物在室溫下攪拌15分鐘。添加NaBH<sub>3</sub>CN (116 mg, 1.84 mmol, 5.00當量) 並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物傾倒到水中, 並且藉由1 N NaOH

將pH調節到7~8。將混合物用EtOAc萃取，用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（EA:PE = 0%至100%）純化，並且然後藉由反相柱純化，得到呈黃色固體的標題化合物。MS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 808.3。

【0303】與如實例96中所述類似地進行，製備以下化合物。

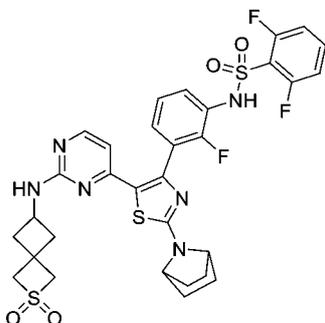
實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
97		3,3-二氟環丁-1-酮被氧雜環丁烷-3-酮替代。	774.3
98		3,3-二氟環丁-1-酮被4,4-二氟-環己酮替代。	836.3
99		3,3-二氟環丁-1-酮被四氫-4H-哌喃-4-酮替代。	802.3

100		3,3-二氟環丁-1-酮被四氫-4H-噻喃-4-酮1,1-二氧化物替代。	850.2
101		3,3-二氟環丁-1-酮被二氫呋喃-3(2H)-酮替代。	788.2
102		3,3-二氟環丁-1-酮被中間體13替代。	802.3
103		3,3-二氟環丁-1-酮被中間體19替代。	811.4

104		3,3-二氟環丁-1-酮被環丁酮替代。	772.4
-----	---	---------------------	-------

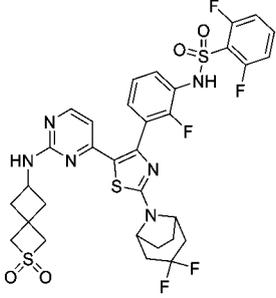
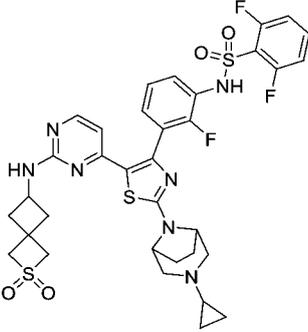
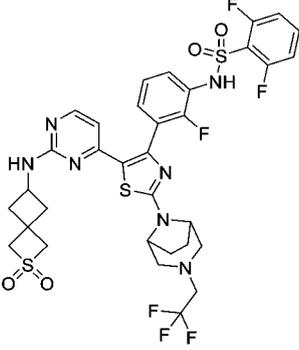
### 實例105

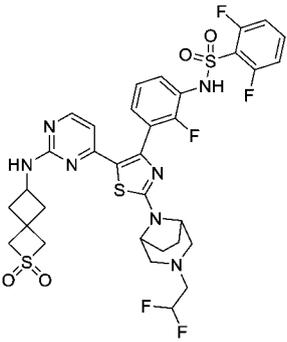
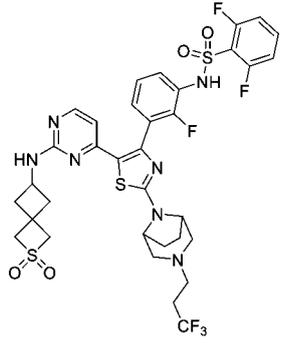
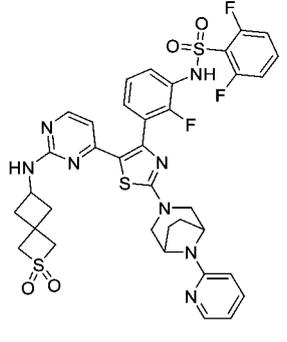
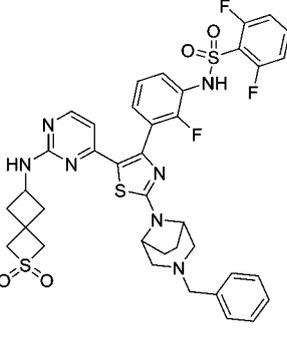
N-(3-(2-(7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺的合成

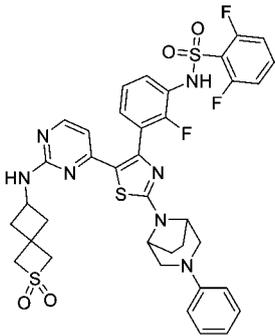
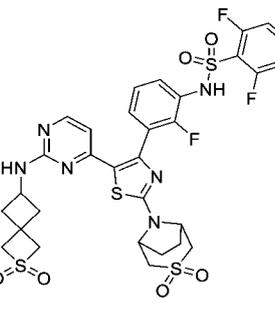
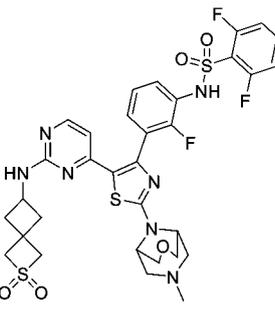
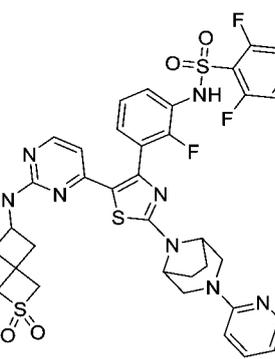


【0304】 將N-(3-(2-溴-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺 (0.5 g, 0.73 mmol, 1.00當量) 和7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷 (0.11 g, 1.1 mmol, 1.50當量)、TEA (0.44 g, 4.3 mmol, 6.00當量) 在DMA (3.0 mL) 中的混合物在120°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物傾倒到水中，用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (DCM : MeOH = 50 : 1至10 : 1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。LCMS (ES, m/z): [M+1]<sup>+</sup> = 703.2

【0305】 與如實例105中所述類似地進行，製備以下化合物。

實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
106		7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷被3,3-二氟-8-氮雜雙環-[3.2.1]辛烷替代。	753.1
107		7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷被中間體26替代。	758.2
108		7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷被中間體22替代。	800.2

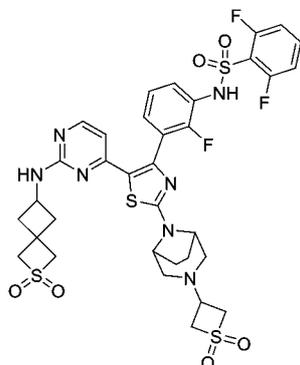
109		7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷被中間體23替代。	782.3
110		7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷被中間體24替代。	814.3
111		7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷被中間體31替代。	795.2
112		7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷被中間體25替代。	808.2

113		7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷被中間體30替代。	794.3
114		7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷被中間體20替代。	767.2
115		7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷被7-甲基-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]替代。	748.3
116		7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷被中間體32替代。	795.1

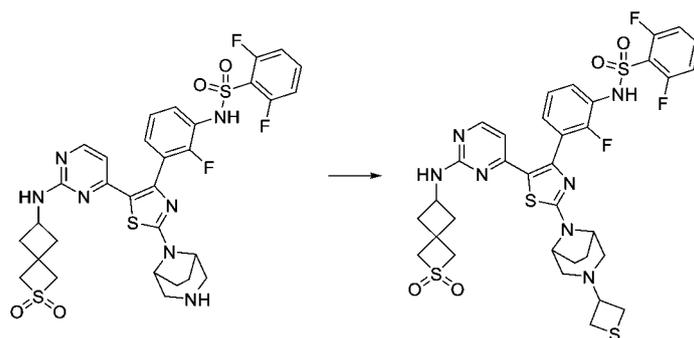
## 實例117

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-

### 二氟苯磺醯胺的合成

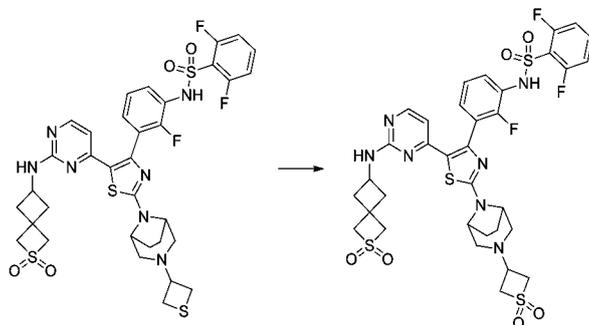


步驟1：6 N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



【0306】向N-(3-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺 (100 mg, 0.14 mmol, 1.00當量) 在MeOH/THF (2.0 mL, 1:1) 中的溶液中添加硫化環丙烷-3-酮 (61 mg, 0.70 mmol, 5.00當量) 和AcOH (1滴)。將混合物在室溫下攪拌20分鐘。添加NaBH<sub>3</sub>CN (44 mg, 0.70 mmol, 5.00當量) 並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽快速柱DCM/MeOH (20:1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

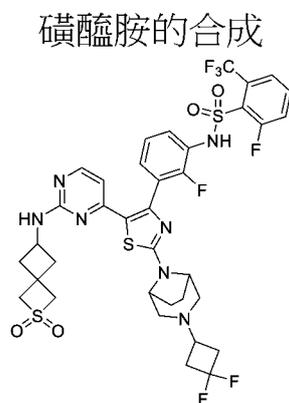
步驟2：N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺



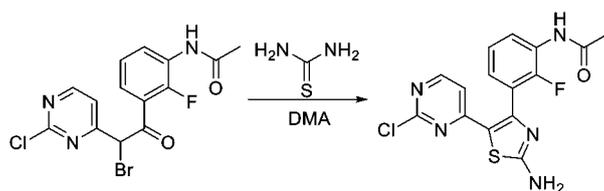
【0307】將Oxone (93 mg, 0.15 mmol, 3.00當量) 添加到中6 N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]-辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺 (40 mg, 0.05 mmol, 1.00當量) 在MeOH : THF : H<sub>2</sub>O (2.0 mL, 2 : 2 : 1) 中的混合物中，並且將混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用DCM萃取，並且將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體的標題化合物。MS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 822.1

### 實例126

N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺的合成

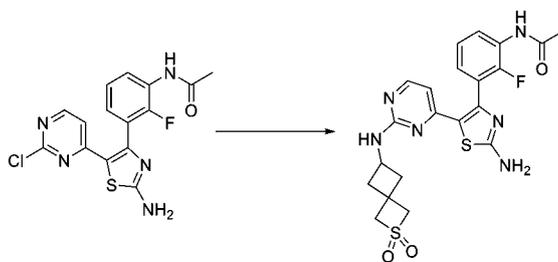


步驟1：N-(3-(2-(胺基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺



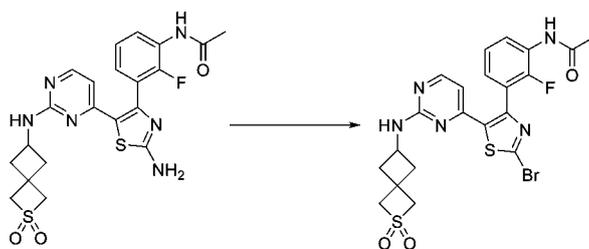
【0308】將N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)-乙醯胺(中間體10; 6.32 g, 16.40 mmol, 1.00當量)、硫脲(1.25 g, 16.40 mmol, 1.00當量)在DMA (70.0 mL)中的混合物在65°C下在N<sub>2</sub>下攪拌3小時。將混合物傾倒到水中,並且將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌,經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥,濃縮,得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟2: N-(3-(2-胺基-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘓啶-4-基)-噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺



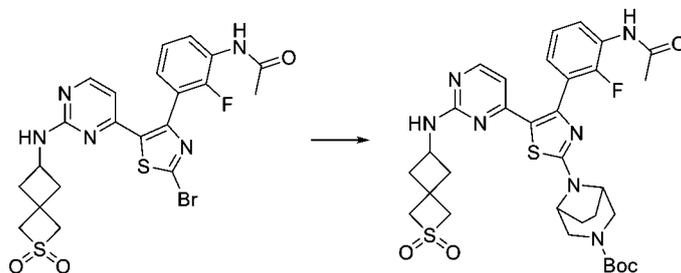
【0309】將N-(3-(2-胺基-5-(2-氯嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-乙醯胺(5.05 g, 13.90 mmol, 1.00當量)、2-硫雜螺[3.3]庚-6-胺鹽酸鹽(中間體6; 3.30 g, 16.70 mmol, 1.50當量)、DIEA (8.90 g, 69.60 mmol, 5.00當量)在n-BuOH (100.0 mL)中的混合物在130°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物傾倒到水中並用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌,經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥,濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法(PE:EA = 1:1至DCM:MeOH = 20:1)純化,得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟3: N-(3-(2-溴-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘓啶-4-基)-噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺



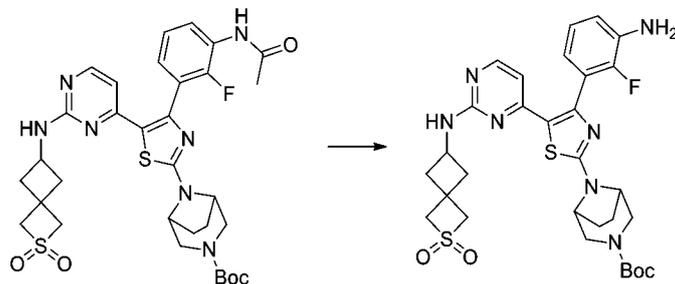
【0310】在0°C下將三級丁腈（1.15 g，11.20 mmol，1.50當量）添加到N-(3-(2-氨基-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺（3.63 g，7.40 mmol，1.00當量）和CuBr<sub>2</sub>（2.16 g，9.70 mmol，1.30當量）在MeCN（50.0 mL）中的溶液中，並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌3小時。將混合物傾倒到水中，用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，並且將殘餘物藉由柱層析法（PE：EA = 1：1至DCM：MeOH = 20：1）純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟4：8-(4-(3-乙醯胺基-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



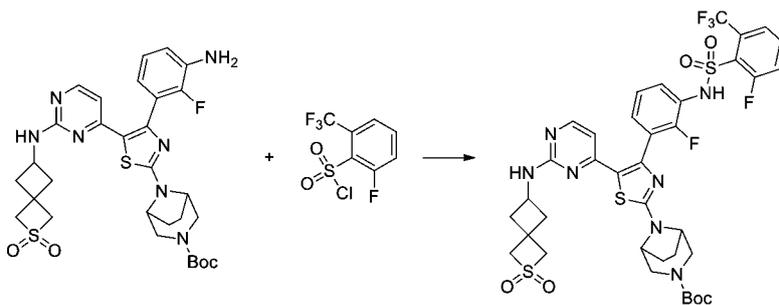
【0311】將N-(3-(2-溴-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺（800 mg，1.45 mmol，1.00當量）、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯（400 mg，1.88 mmol，1.30當量）和TEA（439 mg，4.38 mmol，3.00當量）在DMA（10.0 mL）中的混合物在120°C下攪拌過夜。將混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽快速柱PE/EtOAc（1：2）純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟5：8-(4-(3-胺基-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



【0312】向8-(4-(3-乙醯胺基-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯 (900 mg, 1.32 mmol, 1.00當量) 在EtOH (10.0 mL) 中的溶液中添加NaOH (105 mg, 2.64 mmol, 2.00當量)，並且將混合物在80°C下攪拌過夜。將混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，得到呈黃色固體的標題化合物。

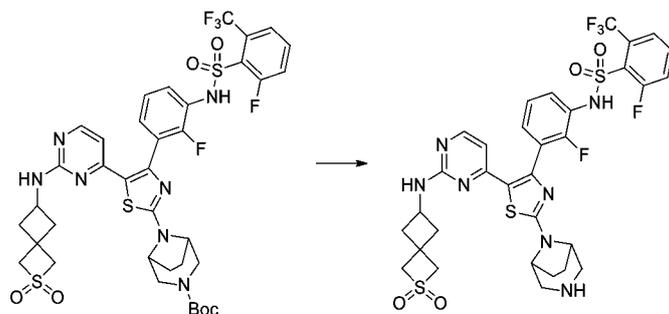
步驟6：8-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-(2-氟-3-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基磺醯胺基)苯基)噻唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



【0313】將2-氟-6-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯 (536 mg, 2.05 mmol, 1.60當量) 添加到8-(4-(3-胺基-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯 (820 mg, 1.28 mmol, 1.00當量) 和吡啶 (303 mg, 3.84 mmol, 3.00當量) 在DCM (20.0 mL)

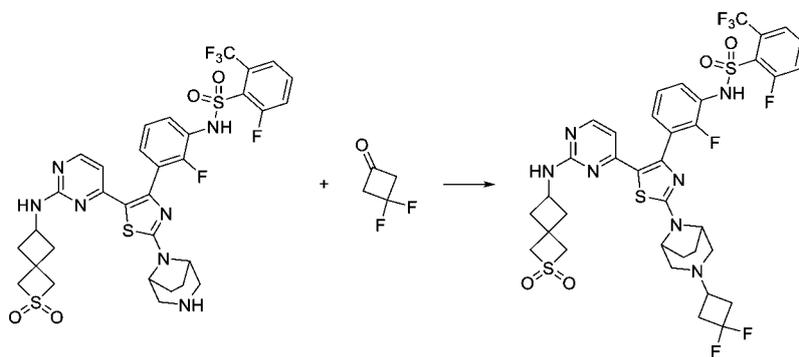
中的溶液中，並且將混合物在40°C下攪拌過夜。將混合物濃縮，並且將殘餘物藉由二氧化矽快速柱DCM/MeOH (20:1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟7：N-(3-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺



【0314】 向8-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-4-(2-氟-3-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基磺醯胺基)-苯基)噻唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯 (540 mg, 0.62 mmol, 1.00當量) 在DCM (4.0 mL) 中的溶液中添加TFA (1.0 mL)，並且將混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物濃縮，得到呈黃色油的標題化合物。

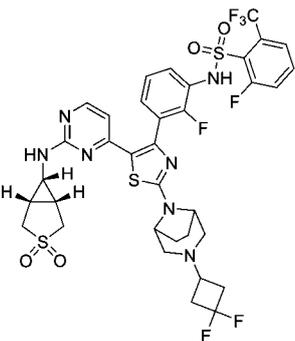
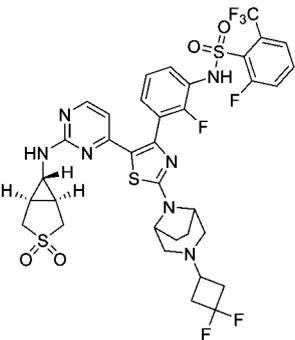
步驟8：N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺

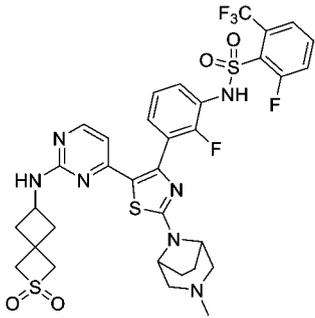


【0315】 將N-(3-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺 (200 mg, 0.26 mmol, 1.00當量)、AcOH (2滴) 和3,3-二氟環丁酮 (138

mg, 1.30 mmol, 5.00當量) 在MeOH/THF (4.0 mL, 1:1) 中的混合物在室溫下攪拌0.5小時。添加NaBH<sub>3</sub>CN (82 mg, 1.30 mmol, 5.00當量), 並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用DCM萃取, 並且將合併的有機層用鹽水洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽快速柱純化, 得到呈黃色固體的標題化合物。

**【0316】** 與如實例126中所述類似地進行, 製備以下化合物。

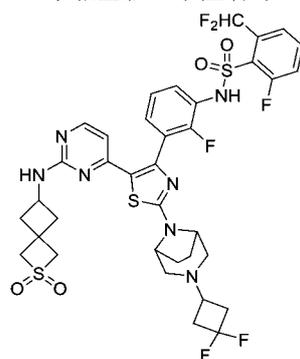
實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
127		中間體6被步驟2中的中間體2替代。	844.3
128		中間體6被步驟2中的中間體3替代。	844.3

129		3,3-二氟環丁酮被步驟8中的甲 醛替代	782.3
-----	---	-------------------------	-------

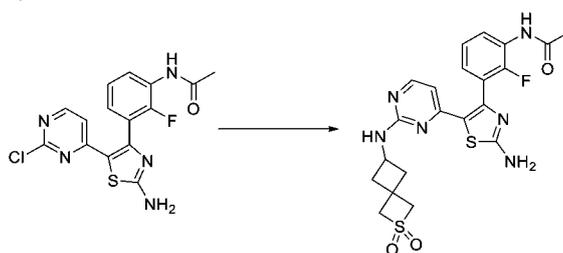
## 實例136

N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲基)-6-氟苯

## 磺醯胺的合成



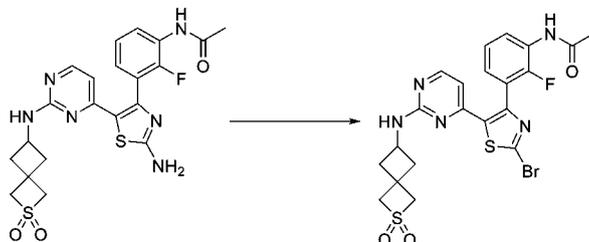
步驟1: N-(3-(2-胺基-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺



【0317】將N-(3-(2-胺基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-乙醯胺 (5.05 g, 13.90 mmol, 1.00當量)、2-硫雜螺[3.3]庚-6-胺鹽酸鹽 (中間體6; 3.30 g, 16.70 mmol, 1.50當量)、DIEA (8.90 g, 69.60 mmol, 5.00當量) 在n-BuOH (100.0 mL) 中的混合物在130°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物傾倒到水中並用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將殘餘物

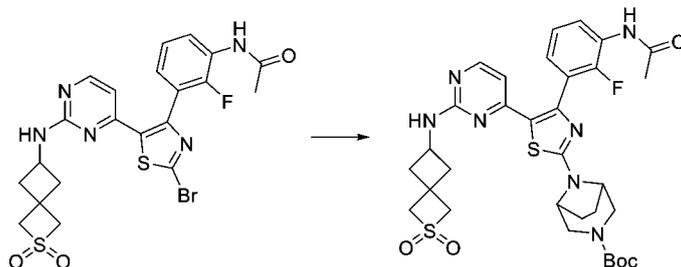
藉由矽膠柱層析法 (PE : EA = 1 : 1至DCM : MeOH = 20 : 1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟2：N-(3-(2-溴-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺



【0318】 在0°C下將三級丁腈 (1.15 g, 11.20 mmol, 1.50當量) 添加到N-(3-(2-胺基-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺 (3.63 g, 7.40 mmol, 1.00當量) 和CuBr<sub>2</sub> (2.16 g, 9.70 mmol, 1.30當量) 在MeCN (50.0 mL) 中的溶液中，並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌3小時。將混合物傾倒到水中，用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮。將殘餘物藉由柱層析法 (PE : EA = 1 : 1至DCM : MeOH = 20 : 1) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

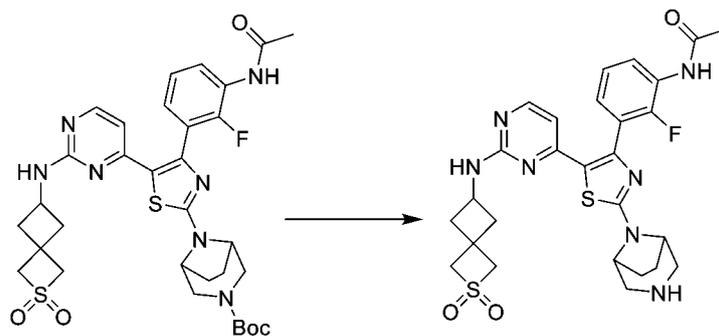
步驟3：8-(4-(3-乙醯胺基-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯



【0319】 將N-(3-(2-溴-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺 (800 mg, 1.45 mmol, 1.00當量)、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯 (400 mg, 1.88 mmol, 1.30當量) 和TEA (439 mg, 4.38 mmol, 3.00當量) 在DMA (10.0 mL) 中的混合物在120°C下攪拌過夜。

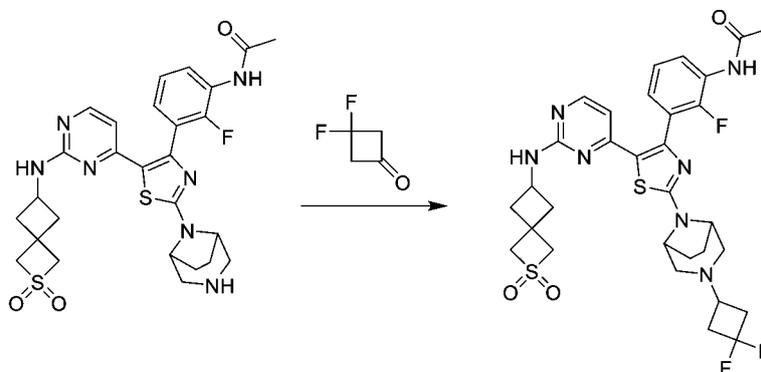
將混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽快速柱PE/EtOAc (1:2) 純化，得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟4：N-(3-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺



【0320】在0°C下將TFA (1.0 mL) 添加到8-(4-(3-乙醯胺基-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯 (450 mg, 0.66 mmol, 1.00當量) 在DCM (5.0 mL) 中的混合物中。將此混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌2小時，並且然後濃縮，得到呈棕色固體的粗產物。

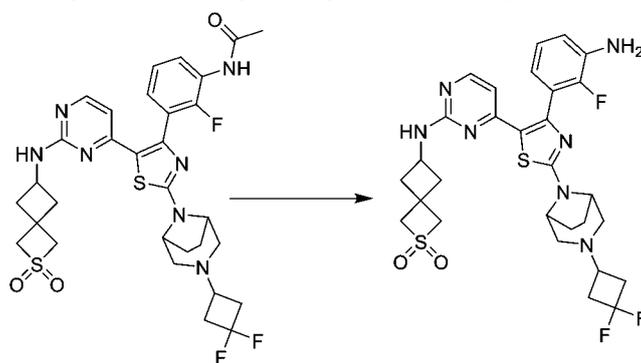
步驟5：N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺



【0321】將N-(3-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)乙醯胺 (350 mg, 0.50

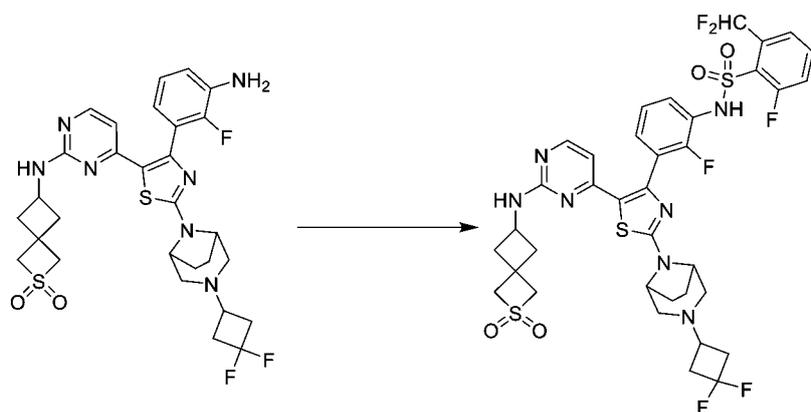
mmol, 1.00當量) 和3,3-二氟環丁-1-酮 (160 mg, 1.506 mmol, 3.00當量) 在 DCE/MeOH (1:1, 7.0 mL) 中的混合物在室溫下攪拌1小時。添加NaBH<sub>3</sub>CN (158 mg, 2.51 mmol, 5.00當量), 並且將混合物在室溫下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜。將混合物濃縮, 並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (DCM: MeOH = 20:1) 純化, 得到呈黃色固體的標題化合物。

步驟6: 6-((4-(4-(3-胺基-2-氟苯基)-2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基)胺基)-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物



【0322】 將N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-乙醯胺 (325 mg, 0.48 mmol, 1.00當量) 在HCl/MeOH (2 M, 10.0 mL) 中的混合物在50°C下在N<sub>2</sub>下攪拌3小時。將混合物濃縮, 得到粗標題化合物, 其不經進一步純化而用於下一步驟。

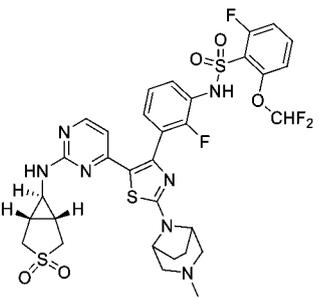
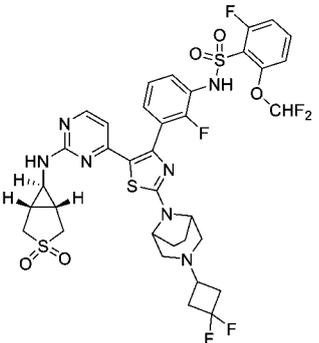
步驟7: N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲基)-6-氟苯磺醯胺



【0323】 將2-(二氟甲基)-6-氟苯磺醯氯（中間體29；180 mg，0.74 mmol，3.00當量）添加到6-((4-(4-(3-胺基-2-氟苯基)-2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基)胺基)-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物（155 mg，0.25 mmol，1.00當量）、吡啶（97 mg，1.23 mmol，5.00當量）在DCM（5.0 mL）中的混合物中，並且將混合物在室溫下在 $N_2$ 下攪拌過夜。將混合物濃縮，並且將殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體的標題化合物。MS (ES, m/z):  $[M+1]^+ = 840.3$ 。

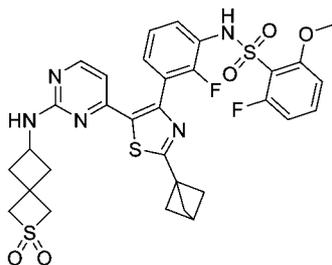
【0324】 與如實例136中所述類似地進行，製備以下化合物。

實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$
137		<ol style="list-style-type: none"> <li>3,3-二氟環丁-1-酮被步驟5中的甲醛替代</li> <li>中間體29被步驟7中的中間體12替代。</li> </ol>	780.3

138		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 中間體6被步驟1中的中間體3替代。</li> <li>2. 3,3-二氟環丁-1-酮被步驟5中的甲醛替代</li> <li>3. 中間體29被步驟7中的中間體12替代。</li> </ol>	766.3
139		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 中間體6被步驟1中的中間體3替代。</li> <li>2. 中間體29被步驟7中的中間體12替代。</li> </ol>	842.0

### 實例140

N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)-胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-甲氧基苯磺醯胺的合成

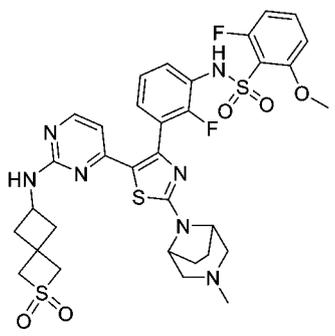
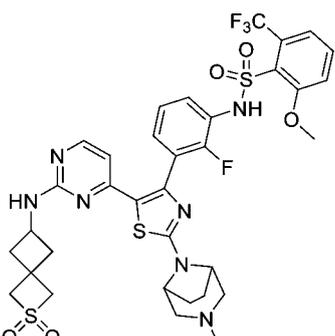


【0325】 在0°C下，向N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺（實例42；50 mg，0.07 mmol，1.00當量）在THF（2.0 mL）中的攪拌溶液中添加NaH（60%）（14.8 mg，0.37 mmol，5.00當量）。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。在室溫下添加MeOH（9.6 mg，0.30 mmol，14.00當量），並且將混合物攪拌過夜。將混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥

並濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體的標題化合物。LCMS

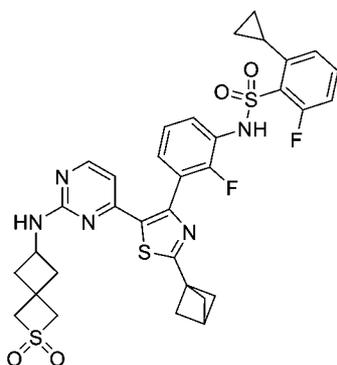
(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 686.2

【0326】與如實例140中所述類似地進行，製備以下化合物。

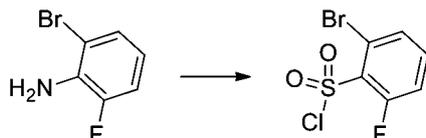
實例#	結構	合成方案的改變	LCMS (ES, m/z): [M+1] <sup>+</sup>
141		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺被實例81的標題化合物替代	744.4
142		N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺被實例129的標題化合物替代	794.3

### 實例143

N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-環丙基-6-氟苯磺醯胺的合成



步驟1：2-溴-6-氟苯-1-磺醯氯

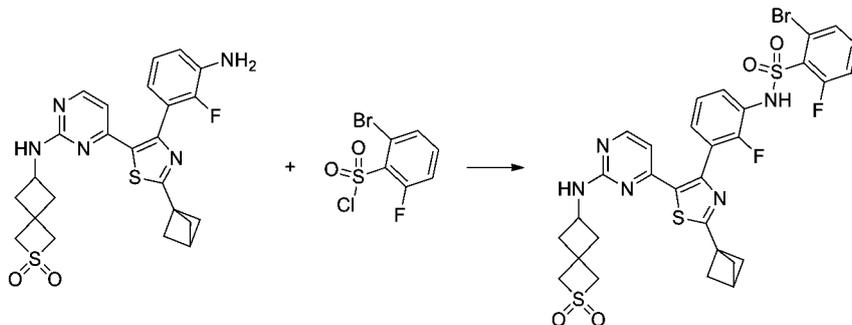


【0327】（溶液A）在0°C下將SOCl<sub>2</sub>（1.70 g，14.47 mmol，5.50當量）滴加到H<sub>2</sub>O（7.5 mL）中，然後將反應物在室溫下攪拌過夜。將CuCl（130 mg，1.32 mmol，0.50當量）添加到反應混合物中。

【0328】（溶液B）在0°C向100 mL三頸燒瓶中添加HCl（6.0 mL）和2-溴-6-氟苯胺（500 mg，2.63 mmol，1.00當量）。然後在0°C下滴加在H<sub>2</sub>O（5.0 mL）中的NaNO<sub>2</sub>（272 mg，3.95 mmol，1.50當量）。將混合物攪拌1小時。

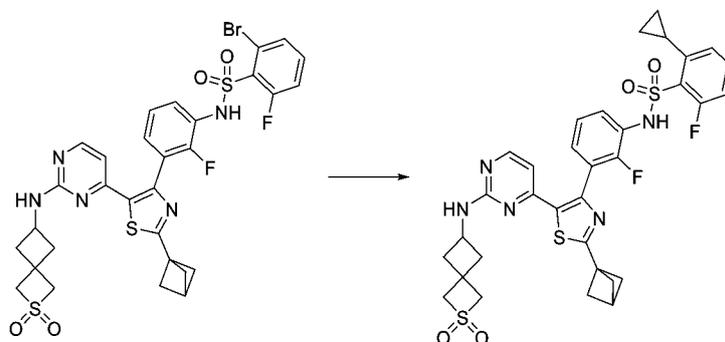
【0329】在0°C下將溶液A滴加到溶液B中，並且將混合物在室溫攪拌1小時。將混合物用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，得到呈黃色油的標題化合物。

步驟2：N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-溴-6-氟苯磺醯胺



【0330】將2-溴-6-氟苯-1-磺醯氯（165 mg，0.60 mmol，2.0當量）添加到6-((4-(4-(3-胺基-2-氟苯基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-5-基)嘓啶-2-基)胺基)-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物（150 mg，0.30 mmol，1.00當量）和吡啶（71 mg，0.90 mmol，3.00當量）在DCM（2.0 mL）中的溶液中。將混合物在40°C下攪拌過夜。濃縮混合物，並且將殘餘物藉由矽膠快速柱PE/EtOAc（1:2）純化，得到呈白色固體的標題化合物。

步驟3：N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)-胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-環丙基-6-氟苯磺醯胺



【0331】將環丙基硼酸（35 mg，0.41 mmol，3.00當量）、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （133 mg，0.41 mmol，3.00當量）、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （30 mg）、N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-溴-6-氟苯磺醯胺（100 mg，0.14 mmol，1.00當量）在二噁咻/ $\text{H}_2\text{O}$ （2.0 mL，5:1）中的混合物在100°C下在微波輻射下攪拌2小時。將混合物用DCM萃取，並且將合併的有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並濃縮。然後，將殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體的標題化合物。MS (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+ = 696.1$

## 生物學實例

### 實例 1：OVCAR3 細胞中的磷酸化 RB 測量

【0332】 在OVCAR3細胞中測定具有式 (I) 的化合物抑制CDK2的能力。使用來自浣思公司 (Cisbio) 的HTRF磷酸化RB細胞套組 (kit) (目錄號64RBS807PEG) 測量S807/811處的RB蛋白磷酸化。

【0333】 第 1 天，將 OVCAR3 細胞以 200  $\mu$ L 以 20,000 個細胞/孔接種到 96 孔組織培養物處理的平板中，並且在 37°C 下在 CO<sub>2</sub> 氣氛中孵育過夜。第 2 天，使用 HP D300 數位分配器，用濃度為 0.3 至 10,000 nM 的測試化合物處理細胞。化合物處理之後二十四小時，藉由輕彈平板並用乾淨紙巾輕拍平板除去細胞培養基。立即從套組中補充 30  $\mu$ L 1X 裂解緩衝液，並且將平板在振盪器上在室溫下孵育 30 分鐘。藉由上下移液均化之後，將 8  $\mu$ L 來自 96 孔細胞培養板的細胞裂解物轉移到 384 孔小體積白色檢測板。添加 2  $\mu$ L 預混合的檢測溶液，並且用封閉劑覆蓋平板。為了製備檢測溶液，根據製造商的說明書，將 d2 軛合的-phospho-RB 抗體和 Eu-穴狀配位基軛合的 phospho-RB 抗體稀釋到檢測緩衝液中。

【0334】 將檢測板在室溫下孵育 4 小時，並且在 Clariostar (BMG Labtech) 上以 TR-FRET 模式 (665 nM 和 620 nM) 讀數。將 TR-FRET 比 (665 nM/620 nM) 相對化合物濃度作圖，並且對於 DMSO 對照歸一化。半最大抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) 值使用 GraphPad Prism (8 版; 拉荷亞, 加利福尼亞州) 用四參數邏輯擬合計算。

【0335】 化合物表1中的化合物的CDK2 IC<sub>50</sub>數據提供於下表2中。

[表2]

來自化合物 表1的化 物編號	pRb ( $\mu$ M)	來自化合物 表1的化 物編號	pRb ( $\mu$ M)	來自化 物表1的 物編號	pRb ( $\mu$ M)
1	1.68	52	0.08	105	0.12
2	0.15	53	0.04	106	0.68

3	0.12	54	0.2	107	0.15
4	0.13	55	1.35	108	0.10
5	0.52	56	0.11	109	0.09
6	0.080	57	0.60	110	0.04
7	0.39	58	0.09	111	0.08
8	0.24	59	3.01	112	0.03
9	0.10	60	0.90	113	0.07
10	0.055	61	0.34	114	0.30
11	0.11	62	3.86	115	0.05
12	0.068	63	0.13	116	0.09
13	0.73	64	0.17	117	0.90
14	18.14	65	0.39	118	0.73
15	3.20	66	0.15	119	1.34
16	0.13	67	0.03	120	0.29
17	0.48	68	0.05	121	0.05
18	0.079	69	1.28	122	0.04
19	0.19	70	0.03	123	0.17
20	0.24	71	18.89	124	0.04
21	0.24	72	0.061	125	4.51
22	0.44	73	0.6	126	0.07
23	1.74	74	0.63	127	0.06
24	1.46	75	0.85	128	0.05
25	1.55	76	0.87	129	0.09

26	0.016	77	0.24	130	0.45
27	0.066	78	3.79	131	0.12
28	1.17	79	0.06	132	0.05
29	0.27	80	0.06	133	0.12
30	0.24	81	0.14	134	0.08
31	0.07	82	0.13	135	0.07
32	0.08	83	0.04	136	1.35
33	0.10	84	0.03	137	0.10
34	2.01	85	0.03	138	0.18
35	0.29	86	0.040	139	0.13
36	0.09	87	0.077	140	0.07
37	0.42	88	0.09	141	6.70
38	8.12	89	0.12	142	0.32
39	0.35	91	0.15	143	0.11
40	1.70	92	0.04	144	0.24
41	0.36	93	0.04	146	0.20
42	0.25	94	0.28	147	0.91
43	0.46	95	0.07	148	0.40
44	0.66	96	3.99	149	0.09
45	4.14	98	0.13	150	0.17
46	1.36	99	0.06	151	0.051
47	0.05	100	0.10	152	0.15
48	7.13	101	0.17	153	0.060

49	1.13	102	0.19	154	0.095
50	0.19	103	0.10		
51	0.04	104	0.08		

## 配製物實例

【0336】 以下是含有本揭露之化合物的代表性藥物配製物。

## 片劑配製物

【0337】 將以下成分緊密混合並且壓製成單槽片劑。

成分	量/片劑 (mg)
具有式 (I) 的化合物	400
玉米澱粉	50
交聯羧甲基纖維素鈉	25
乳糖	120
硬脂酸鎂	5

## 膠囊配製物

【0338】 將以下成分緊密混合並裝入硬殼的明膠膠囊中。

成分	量/膠囊 (mg)
具有式 (I) 的化合物	200
噴霧乾燥的乳糖	148
硬脂酸鎂	2

## 可注射配製物

【0339】 在2% HPMC中的本揭露之化合物（例如，化合物1）、在DI水中的1% Tween 80，用MSA使得pH 2.2，適量到至少20 mg/mL

## 吸入組成物

【0340】 為了製備用於吸入遞送的藥物組成物，將20 mg本文揭露的化合物與50 mg無水檸檬酸和100 mL 0.9%氯化鈉溶液混合。將混合物併入適用於吸入施用的吸入遞送裝置（如噴霧器）中。

#### 局部凝膠組成物

【0341】 為了製備藥用局部凝膠組成物，將100 mg本文揭露的化合物與1.75 g羥丙基纖維素、10 mL丙二醇、10 mL豆蔻酸異丙酯以及100 mL純化的醇USP混合。然後將所得凝膠混合物併入適用於局部施用的容器（如管）中。

#### 眼用溶液組成物

【0342】 為了製備藥用眼用溶液組成物，將100 mg本文揭露的化合物與在100 mL淨化水中的0.9 g NaCl混合並且使用0.2微米過濾器過濾。然後將所得等滲溶液併入適用於眼科施用的眼科遞送裝置（如眼藥水容器）中。

#### 鼻腔噴霧溶液

【0343】 為了製備藥用鼻腔噴霧溶液，將10 g本文揭露的化合物與30 mL的0.05 M磷酸鹽緩衝溶液（pH 4.4）混合。將溶液置於鼻腔給藥器中，該給藥器設計為遞送100 ul噴霧用於每次給藥。

#### 【符號說明】

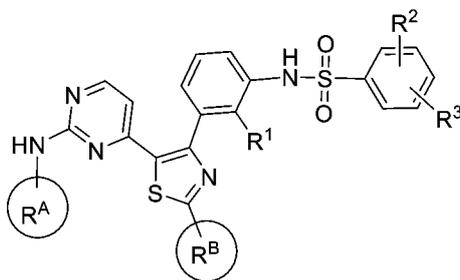
【0344】 無

#### 【生物材料寄存】

【0345】 無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式 (I) 的化合物：

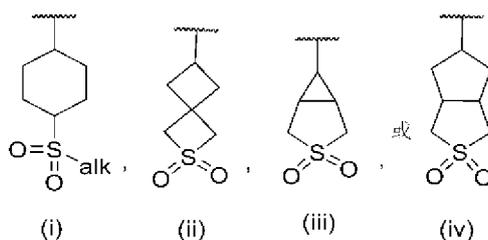


(I)

其中：

$R^1$  係氫或鹵素；

環 $R^A$ 係具有式 (i)、(ii)、(iii) 或 (iv) 的環：



其中alk係烷基，並且每個 $R^A$ 環被獨立地選自氫、烷基和鹵素的 $R^4$ 和 $R^5$ 取代；

$R^2$ 和 $R^3$ 獨立地選自氫、烷基、環烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、和鹵代烷氧基；

環 $R^B$ 係環烷基、橋接的環烷基、雜環基、或橋接的雜環基，其中：

(A) 環 $R^B$ 的環烷基和橋接的環烷基被選自氫、鹵素、鹵代烷基和羧烷基的 $R^a$ 取代；

(B) 環 $R^B$ 的雜環基被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代，其中 $R^b$ 和 $R^c$ 獨立地選自氫、烷基、烷氧基、羧基、氨基、鹵素、鹵代烷基、和鹵代烷氧基，並且 $R^d$ 係氫、烷基、氘代烷基、環烷基（視需要被一個或兩個獨立地選自烷基、鹵素、羧基和氨基的

取代基取代)、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、鹵代烷氧基、烷氧基羰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、芳基、芳烷基、雜環基、或雜芳基；並且

(C) 環 $R^B$ 的橋接的雜環基被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代，其中 $R^e$ 和 $R^f$ 獨立地選自氫、烷基、烷氧基、羥基、氰基、鹵素、鹵代烷基、和鹵代烷氧基，並且 $R^g$ 係氫、烷基、氘代烷基、環烷基（視需要被一個或兩個獨立地選自烷基、鹵素、羥基或氰基的取代基取代）、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、鹵代烷氧基、烷氧基羰基、側氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、芳基、芳烷基、雜環基、或雜芳基；或其藥學上可接受的鹽。

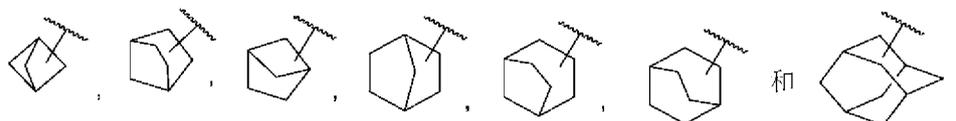
【請求項2】如請求項1所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^B$ 係被 $R^a$ 取代的橋接的環烷基。

【請求項3】如請求項1所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^B$ 係被 $R^a$ 取代的環烷基。

【請求項4】如請求項1所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^B$ 係被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代的橋接的雜環基。

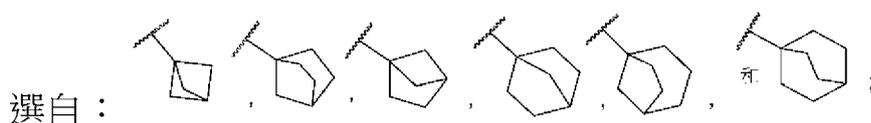
【請求項5】如請求項1所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^B$ 係被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代的雜環基。

【請求項6】如請求項1或2所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中： $R^B$ 的該橋接的環烷基選自：



其中每個橋接的環烷基被 $R^a$ 取代。

【請求項7】如請求項1、2、或6中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^B$ 的該橋接的環烷基選自：

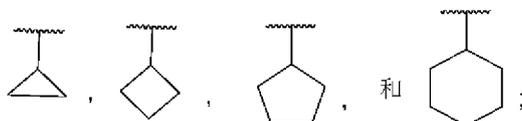


其中每個橋接的環烷基被 $R^a$ 取代。

【請求項8】如請求項1、2、6、和7中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^B$ 的該橋接的環烷基係：



【請求項9】如請求項1或3所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^B$ 的該環烷基選自：



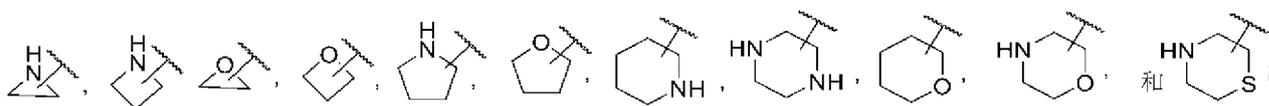
其中每個環烷基環被 $R^a$ 取代。

【請求項10】如請求項1、3、或9所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^B$ 的該環烷基選自：



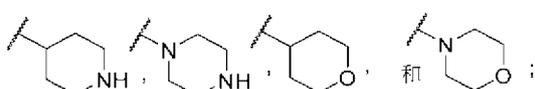
其中每個環烷基被 $R^a$ 取代。

【請求項11】如請求項1或5所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^B$ 的該雜環基選自：



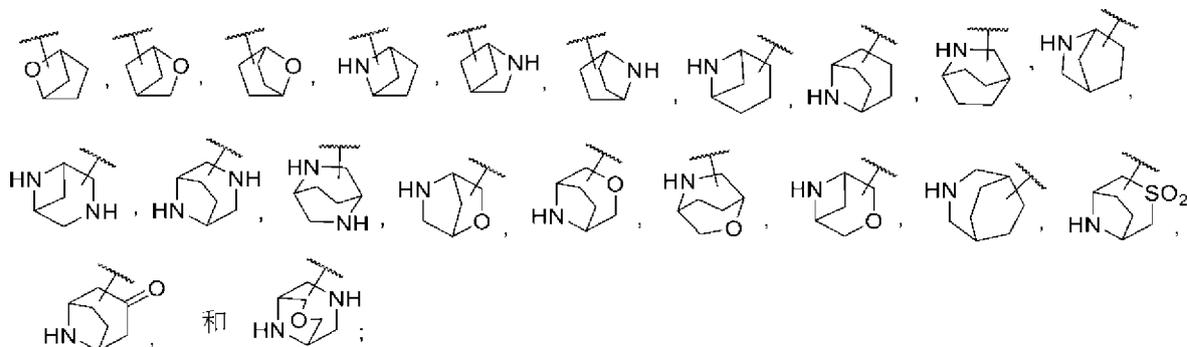
其中每個雜環基被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代。

【請求項12】如請求項1、5、或11所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^B$ 的該雜環基選自：



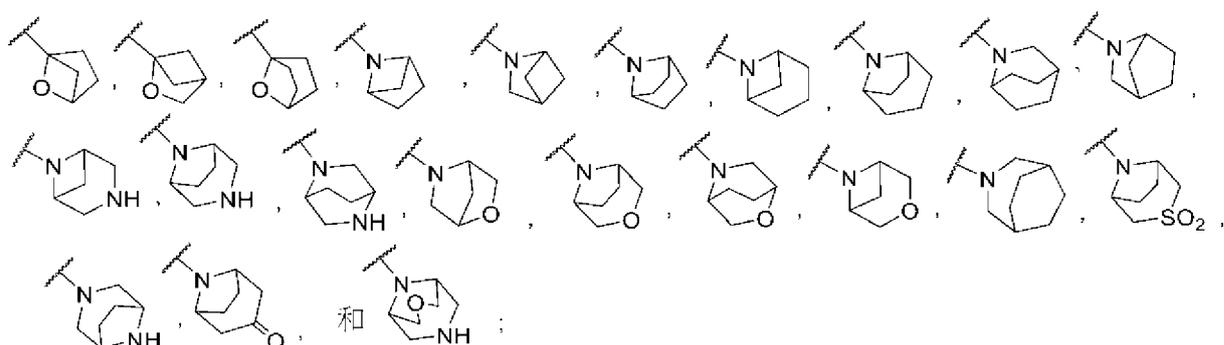
其中每個雜環基被 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 取代。

【請求項13】如請求項1或4所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^B$ 的該橋接的雜環基選自：



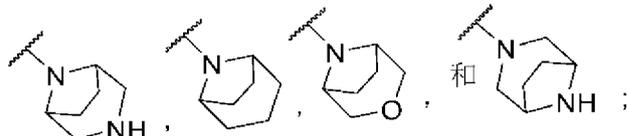
其中每個橋接的雜環基被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代。

【請求項14】如請求項1、4、或13所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^B$ 的該橋接的雜環基選自：



其中每個橋接的雜環基被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代。

【請求項15】如請求項1、4、或14所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^B$ 的該橋接的雜環基選自：



其中每個橋接的雜環基被 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 取代。

【請求項16】如請求項1至3和6至10中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中： $R^a$ 係氫、氯、氟、二氟甲基、三氟甲基、或經甲基。

【請求項17】 如請求項1至3、6至10、和16中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中： $R^a$ 係氫。

【請求項18】 如請求項1至3、6至10、和16中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中： $R^a$ 係氟或氯。

【請求項19】 如請求項1至3、6至10、和16中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中： $R^a$ 係二氟甲基或三氟甲基。

【請求項20】 如請求項1至3和6至10中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中： $R^a$ 係氫或鹵代烷基。

【請求項21】 如請求項1至3和6至10中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中： $R^a$ 係氫或鹵素。

【請求項22】 如請求項1至3和6至10中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中： $R^a$ 係鹵素或鹵代烷基。

【請求項23】 如請求項1、2、6至8、和16至22中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^b$ 係雙環[1.1.1]戊-1-基、3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基、3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基、3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基、3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基、或3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基。

【請求項24】 如請求項1、3、9、10、16、17、19、20、和22中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^b$ 係環丁基、環丙基、1-(二氟甲基)環丁基、1-(三氟甲基)環丁基、1-(二氟甲基)-環丙基、或1-(三氟甲基)環丙基。

【請求項25】 如請求項1、3、9、10、16、19、20、22、和24中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^b$ 係1-(二氟甲基)-環丁基、1-(三氟甲基)環丁基、1-(二氟甲基)環丙基、或1-(三氟甲基)-環丙基。

【請求項26】 如請求項1、4、5、和11至15中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中： $R^b$ 和 $R^c$ 獨立地選自氫、甲基、氟、氯、二氟甲基、三氟甲

基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、羥基、和氰基，並且R<sup>d</sup>選自氫、甲基、三氘代甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、3,3-二氟環丁基、4,4-二氟環己基、3-羥基-3-甲基環丁基、3-氰基-3-甲基環丁基、氧雜環丁烷-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫吡喃-4-基、1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基、1,1-二側氧基四氫-2H-噁喃-4-基、苄基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、和吡啶-4-基；並且

R<sup>e</sup>和R<sup>f</sup>獨立地選自氫、甲基、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、羥基、和氰基，並且R<sup>g</sup>選自氫、甲基、三氘代甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、3,3-二氟環丁基、4,4-二氟環己基、3-羥基-3-甲基環丁基、3-氰基-3-甲基環丁基、氧雜環丁烷-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫吡喃-4-基、1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基、1,1-二側氧基四氫-2H-噁喃-4-基、苄基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、和吡啶-4-基。

**【請求項27】** 如請求項1、4、5、11至15、和26中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：R<sup>b</sup>係氫，R<sup>c</sup>選自氫、甲基、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、羥基、和氰基，並且R<sup>d</sup>選自氫、甲基、三氘代甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、3,3-二氟環丁基、4,4-二氟環己基、3-羥基-3-甲基環丁基、3-氰基-3-甲基環丁基、氧雜環丁烷-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫吡喃-4-基、1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基、1,1-二側氧基四氫-2H-噁喃-4-基、苄基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、和吡啶-4-基；並且

R<sup>e</sup>係氫，R<sup>f</sup>選自氫、甲基、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、羥基、和氰基，並且R<sup>g</sup>選自氫、甲基、三氘代甲基、

環丙基、環丁基、環戊基、環己基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、3,3-二氟環丁基、4,4-二氟環己基、3-羥基-3-甲基環丁基、3-氰基-3-甲基環丁基、氧雜環丁烷-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫吡喃-4-基、1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基、1,1-二側氧基四氫-2H-噻喃-4-基、苄基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、和吡啶-4-基。

【請求項28】 如請求項1、4、5、11至15、和26至28中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：(i) 環R<sup>B</sup>的雜環基係3,5-二甲基咪啉代、4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基、2,2,4-三甲基哌啶-1-基、4-甲基哌啶-4-基、1,4-二甲基哌啶-4-基、3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、2,2-二甲基吡咯啶-1-基、2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-基、2,4-二甲基氮雜環丁烷-1-基、2,4,6-三甲基哌啶-1-基、2,6-二甲基哌啶-1-基、或2,5-二甲基吡咯啶-1-基；並且

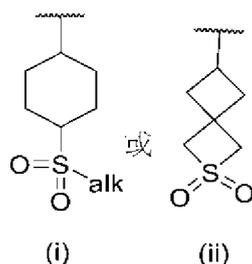
(ii) 環R<sup>B</sup>的橋接的雜環基係2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基、3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3,3-二氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(甲基-d<sub>3</sub>)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(2,2-二氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(3,3,3-三氟丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基、3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、3-(二甲基胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(氧雜環丁烷-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、3-羥基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-氰基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(4,4-二氟環己基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、8-(吡啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、3-(1,1-二側氧

基四氫-2H-噻喃-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-苄基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-苯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(吡啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(四氫呋喃-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(3-羥基-3-甲基環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3,3-二側氧基-3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-(3-氰基-3-甲基環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-環丁基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、2-(1-氰基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基、4-(3,3-二氟環丁基)-2,6-二甲基哌啶-1-基、7-甲基-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基、或3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基。

【請求項29】如請求項1、4、13、14、15、和28中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環R<sup>B</sup>的橋接的雜環基係3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基。

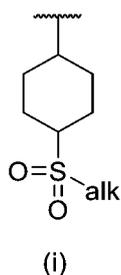
【請求項30】如請求項1、4、13、14、15、和28中任一項所述之化合物，其中：環R<sup>B</sup>的橋接的雜環基係3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基。

【請求項31】如請求項1至30中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環R<sup>A</sup>係具有式 (i) 或 (ii) 的環：



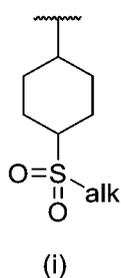
其中alk係烷基，並且每個環R<sup>A</sup>被R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>取代。

【請求項32】如請求項1至31中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環R<sup>A</sup>係具有式 (i) 的環：



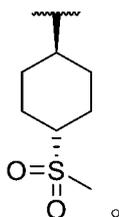
其中alk係烷基， $R^4$ 係氫，並且 $R^5$ 係氟或甲基，其連接在被 $-SO_2alk$ 取代的碳的間位的碳上。

【請求項33】如請求項1至31中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^A$ 係具有式 (i) 的環：



其中alk係烷基，並且 $R^4$ 和 $R^5$ 係氫。

【請求項34】如請求項1至33中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^A$ 係具有下式的環：

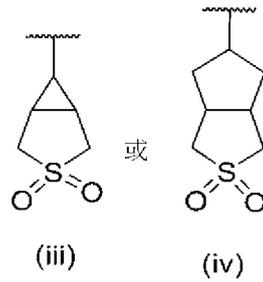


【請求項35】如請求項1至31中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^A$ 係具有式 (ii) 的環：



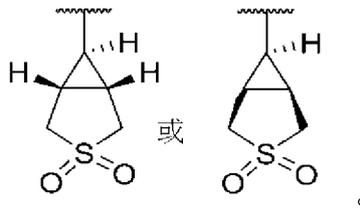
其中該具有式 (ii) 的環被 $R^4$ 和 $R^5$ 取代。

【請求項36】如請求項1至30中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^A$ 係具有式 (iii) 或 (iv) 的環：

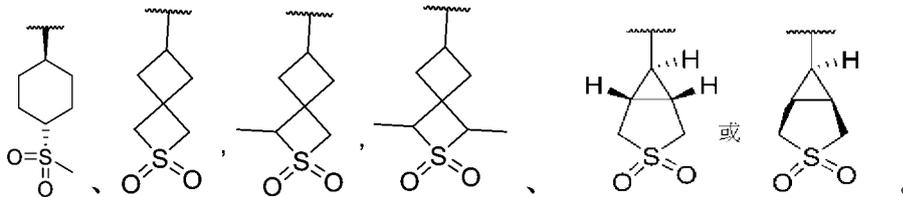


其中每個環被 $R^4$ 和 $R^5$ 取代。

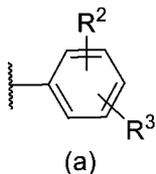
【請求項37】如請求項1至30和36中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^A$ 係具有下式的環：



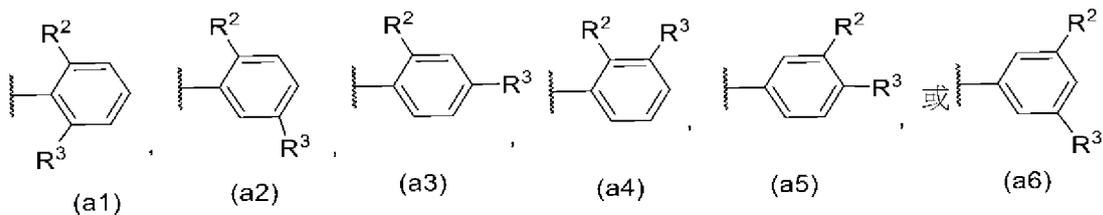
【請求項38】如請求項1至30中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：環 $R^A$ 係具有下式的環：



【請求項39】如請求項1至38中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：

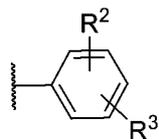


係：

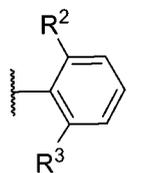


【請求項40】如請求項1至39中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中：



(a) 係 (a1)：



(a1)。

【請求項41】如請求項1至40中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中： $R^2$ 和 $R^3$ 獨立地選自氫、氟、氯、甲基、乙基、丙基、環丙基、環丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、二氟甲氧基、和三氟甲氧基。

【請求項42】如請求項1至41中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中： $R^2$ 和 $R^3$ 獨立地選自氟、氯、環丙基、甲氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、和三氟甲氧基。

【請求項43】如請求項1至40中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，

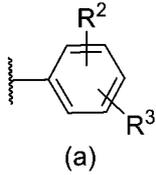
其中： $R^2$ 係鹵素、環烷基、或鹵代烷基，並且 $R^3$ 係鹵素、烷氧基、或鹵代烷氧基。

【請求項44】如請求項1至42中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中： $R^2$ 係氟、氯、環丙基、二氟甲基、或三氟甲基，並且 $R^3$ 係氟、氯、甲氧基、或二氟甲氧基。

【請求項45】如請求項1至38中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，

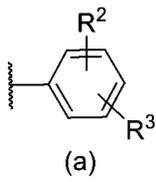
其中：



係2,6-二氟苯基、2-氟-6-三氟甲基苯基、2-氯-6-三氟甲基-苯基、2-二氟甲氧基-6-氟-苯基、2-二氟甲氧基-6-三氟甲基苯基、2-甲氧基-6-三氟甲基苯基、2-氟-6-甲氧基苯基、2-二氟甲基-6-氟-苯基、2-環丙基-6-氟苯基、或2,6-二氯苯基。

【請求項46】如請求項1至38中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中：



係2,6-二氟苯基或2-氟-6-三氟甲基苯基。

【請求項47】如請求項1至46中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中：R<sup>1</sup>係鹵素。

【請求項48】如請求項1至47中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中：R<sup>1</sup>係氟。

【請求項49】如請求項2所述之化合物，該化合物選自由以下組成之群組：

N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[2.2.2]辛-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[2.1.1]己-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
2-氟-N-(2-氟-3-(2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)-環己基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氯苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(羥基甲基)-雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
2-氟-N-(2-氟-3-(5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)-環己基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)-雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)-雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-環丙基-6-氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲基)-6-氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-甲氧基苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-((3R,5R,7R)-金剛烷-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-((3R,5R,7R)-金剛烷-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺；
2-氟-N-(2-氟-3-(2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)環己基)-胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺；

2-氯-N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環-[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[2.2.2]辛-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
2-氯-N-(2-氟-3-(5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)-環己基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(三氟甲基)雙環-[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[2.2.2]辛-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲氧基)-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺；

N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)環己基)-胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-(((3aR,5s,6aS)-2,2-二側氧基六氫-1H-環戊二烯并[c]噻吩-5-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((1-甲基-2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；以及
N-(3-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(2-((1,3-二甲基-2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項50】 如請求項3所述之化合物，該化合物選自由以下組成之群組：

N-(3-(2-環丁基-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
2-(二氟甲氧基)-N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丁基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(1-(三氟甲基)環丁基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
2-氟-N-(2-氟-3-(5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
2,6-二氟-N-(2-氟-3-(5-(2-(((1s,4s)-4-(甲基磺醯基)環己基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)噻唑-4-基)苯基)苯磺醯胺；

N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺；

2-(二氟甲氧基)-N-(3-(2-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-氟苯磺醯胺；以及

2-氯-N-(2-氟-3-(5-(2-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯基)-環己基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(1-(三氟甲基)-環丙基)噻唑-4-基)苯基)-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項51】 如請求項4所述之化合物，該化合物選自由以下組成之群組：

N-(3-(2-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(3,3-二氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(8-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-(二甲基胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-羥基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-氰基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(8-(吡啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(1,1-二側氧基四氫-2H-噻喃-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-苄基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-苯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(吡啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(四氫呋喃-3-基)-3,8-二氮雜雙環-[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟-苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(1,1-二側氧基硫化環丙烷-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(3-羥基-3-甲基環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3,3-二側氧基-3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-(3-氰基-3-甲基環丁基)-3,8-二氮雜雙環-[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲基)-6-氟苯磺醯胺；

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-環丁基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(1-氰基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-甲氧基苯磺醯胺；
2-(二氟甲氧基)-N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-(((1S,5S)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺；
2-(二氟甲氧基)-N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺；

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘓啶-4-基)-2-(7-甲基-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-(3-(5-(2-(((1S,5S)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺；

N-(3-(5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)-苯磺醯胺；

N-(3-(2-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-(3-(2-(3,3-二氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

2-(二氟甲氧基)-N-(3-(5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(3-環丁基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-環丁基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(甲基-d3)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-環丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮雜雙環-[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟-苯磺醯胺；
N-(3-(2-(3-(2,2-二氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(3,3,3-三氟丙基)-3,8-二氮雜雙環-[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(3-(4,4-二氟環己基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(3-(3,3-二氟環丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；以及

N-(3-(2-(3-氰基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項52】 如請求項5所述之化合物，該化合物選自由以下組成之群組：

N-(3-(2-((3S,5S)-3,5-二甲基咪啉代)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
4-(4-(3-((2,6-二氟苯基)磺醯胺基)-2-氟苯基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(4-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(2,4,6-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-((3R,5R)-3,5-二甲基咪啉代)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-((2R,6R)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-((2R,6R)-2,4,6-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-((2R,6R)-4-(3,3-二氟環丁基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟-苯磺醯胺；

N-(3-(2-((2S,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘓啶-4-基)-2-((2S,6S)-2,4,6-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-((2S,6S)-4-(3,3-二氟環丁基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟-苯磺醯胺；
N-(3-(2-(2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-(2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘓啶-4-基)-2-((2S,6S)-2,4,6-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(2,4-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-((3S,5S)-3,5-二甲基咪啉代)-5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；
N-(3-(2-(2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-((3S,5S)-3,5-二甲基咪啉代)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；
N-(3-(2-((3S,5S)-3,5-二甲基咪啉代)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘓啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-(3-(2-(2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-(3-(2-(2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-(3-(5-(2-(((1R,5S,6r)-3,3-二側氧基-3-硫雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((2S,6S)-2,4,6-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯磺醯胺；以及

N-(3-(5-(2-((2,2-二側氧基-2-硫雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-嘧啶-4-基)-2-(2,2,4-三甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺醯胺；

或其藥學上可接受的鹽。

**【請求項53】** 一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項1至52中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、以及藥學上可接受的賦形劑。

**【請求項54】** 一種治療患者的癌症之方法，該方法包括向有公認需要的患者施用治療有效量的在如請求項53所述之藥物組成物中的如請求項1至53中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽。

**【請求項55】** 如請求項54所述之方法，其中：將在如請求項53所述之藥物組成物中的如請求項1至53中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽與至少一種其他抗癌劑組合施用。

**【請求項56】** 如請求項54或55所述之方法，其中：所述癌症係肺癌、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、小腸癌、大腸癌、直腸癌、肛門癌、子宮內膜癌、胃癌、頭頸癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、子宮癌、食道癌、膽囊癌、胰臟癌、胃癌、甲狀腺癌、或副甲狀腺癌。