



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I616438 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：106109075

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 20 日

(51)Int. Cl.：

*C07D231/12 (2006.01)**C07D233/58 (2006.01)**C07D249/06 (2006.01)**C07D261/08 (2006.01)**C07D263/32 (2006.01)**C07D271/06 (2006.01)**C07D271/10 (2006.01)**C07D277/22 (2006.01)**C07D285/12 (2006.01)**C07D285/08 (2006.01)**C07D413/04 (2006.01)**C07D413/10 (2006.01)**C07D417/10 (2006.01)**C07D495/04 (2006.01)**A61K31/415 (2006.01)**A61K31/4164 (2006.01)**A61K31/4192 (2006.01)**A61K31/42 (2006.01)**A61K31/421 (2006.01)**A61K31/4245 (2006.01)**A61K31/426 (2006.01)**A61K31/433 (2006.01)**A61K31/4439 (2006.01)**A61K31/454 (2006.01)**A61K31/497 (2006.01)**A61K31/538 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/03/22 美國

62/311,888

2016/08/02 美國

62/369,778

(71)申請人：默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：科維力 布蘭登 M CROWLEY, BRENDAN M. (US)；坎貝爾 布莱恩 T CAMPBELL, BRIAN T. (US)；杜飛 喬瑟夫 L DUFFY, JOSEPH L. (US)；葛沙克 湯瑪士 J GRESHOCK, THOMAS J. (US)；古耶狄恩 迪歐戴爾 G GUIADEEN, DEODIAL G. (US)；哈維 安德魯 約翰 HARVEY, ANDREW JOHN (AU)；賀夫 貝琳達 C HUFF, BELINDA C. (AU)；拉維特 肯尼斯 J LEAVITT, KENNETH J. (US)；拉達 凡妮莎 L RADA, VANESSA L. (US)；山德斯 約翰 M SANDERS, JOHN M. (US)；施普 威廉 D SHIPE, WILLIAM D. (US)；蘇安 琳達 M SUEN, LINDA M. (US)；貝爾 伊恩 M BELL, IAN M. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2014/019023A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 237 頁

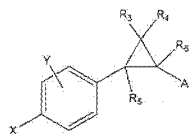
(54)名稱

菸鹼乙醯膽鹼受體之異位調節劑

ALLOSTERIC MODULATORS OF NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS

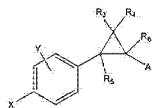
(57)摘要

本發明係關於可用作 $\alpha 7$ nAChR 調節劑之式 I 化合物、包含該等化合物之組合物，及該等化合物之用途，其用於預防、治療或改善疾病，特別是中樞神經系統病症(例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)及精神分裂症中之認知損害)，以及用於 L-DOPA 誘導之運動困難及發炎



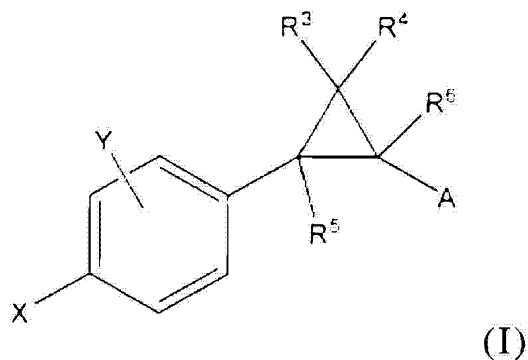
(I)。

The present disclosure relates to compounds of formula I that are useful as modulators of $\alpha 7$ nAChR, compositions comprising such compounds, and the use of such compounds for preventing, treating, or ameliorating disease, particularly disorders of the central nervous system such as cognitive impairments in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and schizophrenia, as well as for L-DOPA induced-dyskinesia and inflammation



(I).

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

菸鹼乙醯膽鹼受體之異位調節劑

【英文發明名稱】

ALLOSTERIC MODULATORS OF NICOTINIC
ACETYLCHOLINE RECEPTORS

【技術領域】

本發明係關於可用作 $\alpha 7$ nAChR調節劑之化合物、包含該等化合物之組合物及該等化合物之用途，其用於預防、治療或改善疾病、特定而言中樞神經系統病症，例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)及精神分裂症中之認知損害。

【先前技術】

$\alpha 7$ nAChR係對 Ca^{2+} 具有高滲透性之快速脫敏配體門控之離子通道。在人類腦中， $\alpha 7$ nAChR在皮質及海馬體、與認知相關之區域中高度表現，參見(例如) Breese等人 *J. Comp. Neurol.* (1997) 387:385-398。在神經元中， $\alpha 7$ nAChR位於突觸前及突觸後結構二者中，其中受體之活化可調節神經傳遞質釋放、神經元興奮及細胞內信號傳導，參見(例如) Frazier等人 *J. Neurosci.* (1998) 18:1187-1195。

認知損害在許多神經及精神疾病(包括阿茲海默氏病(AD)、精神分裂症及帕金森氏病)中流行，且膽鹼能信號傳導之功能障礙促使該等疾病之認知損害，參見(例如) Francis等人 *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1999) 66:137-147。舉例而言，AD發病之主要特徵係基底前腦核中膽鹼能神經元損失，而經由抑制乙醯膽鹼酯酶增加膽鹼能傳遞係AD之認知症

狀之護理標準。對於 $\alpha 7$ nAChR 更特定地，最近展現，恩塞尼林 (encenicline) ($\alpha 7$ nAChR 之部分激動劑) 改良阿茲海默氏病中之認知，參見 (例如) Moebius H 等人，67th Annual Meeting. Am. Acad. Neurol. (AAN) 2015, Abst P7.100。表明 $\alpha 7$ nAChR 在精神分裂症之病因中之證據來自展現精神分裂患者之腦中神經元 $\alpha 7$ nAChR 之表現降低的研究及精神分裂症患者通常吸煙之觀察 (據信此係自我投藥之形式)。另外，編碼 $\alpha 7$ nAChR、CHRNA7 (其影響 $\alpha 7$ nAChR 蛋白之表現) 之基因之啟動子區之變體與精神分裂症之症狀相關，參見 (例如) Sinkus 等人 *Neuropharmacology* (2015) 96:274-288。此外，來自臨床試驗之累積證據指示，用激動劑活化 $\alpha 7$ nAChR 可對認知具有有益效應，參見 (例如) Keefe 等人 *Neuropsychopharmacology* (2015) 40:3053-3060 及 Bertrand 等人 *Pharmacology Reviews* (2015) 67:1025-1073。因此，靶向 $\alpha 7$ nAChR 係用於治療與各種認知障礙相關之認知損害的治療策略。

帕金森氏病 (PD) 係特徵在於運動功能進行性缺陷之神經退化性疾病 (例如顫抖、運動徐緩、僵化及姿勢反射受損)。與疾病相關之主要病理發現係黑質中多巴胺神經元之退化，從而引起紋狀體中多巴胺能調節喪失。L-DOPA 係 PD 中之運動症狀之當前標準治療。然而，PD 患者中利用 L-DOPA 長期治療亦誘導運動困難，即 L-DOPA 療法之副作用。多條新證據指示，在若干動物模型中，活化 $\alpha 7$ nAChR 劇烈緩和運動困難，參見 (例如) Zhang 等人 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2014) 351:25-32。另外，累積證據顯示，用 $\alpha 7$ nAChR 激動劑預治療可保護抵抗黑質紋狀體神經元中之神經退化，此表明 $\alpha 7$ 活化亦可具有疾病調修性質，參見 (例如) Suzuki 等人 *J. Neurosci. Res.* (2013) 91:462-471。總之， $\alpha 7$ nAChR 係改善疾病進

展及管控運動困難二者之有吸引力之靶標。

除在中樞神經系統中表現外， $\alpha 7$ nAChR亦在周邊免疫細胞(包括巨噬細胞、單核球、樹突細胞及B及T細胞)中廣泛表現，參見(例如) Rosas-Ballina等人 *Science* (2011) 334:98-101。周邊 $\alpha 7$ nAChR之活化對於經由膽鹼能抗發炎路徑抑制促炎性細胞介素之釋放至關重要，參見(例如) Wang等人 *Nature* (2003) 421:384-388。因此， $\alpha 7$ nAChR係若干發炎性疾病(例如類風濕性關節炎及動脈粥樣硬化)之潛在靶標，參見(例如) WJ de Jonge等人 *British J. Pharmacol.* (2007) 151:915-929。

近年來，已提出 $\alpha 7$ -選擇性正向異位調節劑(PAM)作為治療AD、PD及精神分裂症中之認知損害以及L-DOPA誘導之運動困難及發炎的治療方法。與活化與內源激動劑無關之通道的 $\alpha 7$ 激動劑相反，PAM增加內源激動劑之功效而不干擾神經傳遞之時間及空間完整性。存在兩類 $\alpha 7$ PAM，即I型及II型，其基於調節之功能性質而不同。I型PAM (例如NS1738，參見(例如) Timmermann等人 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2007) 323:294-307)主要影響峰電流而對受體脫敏效應極小或無效應，而II型PAM (例如PNU120596，參見(例如) Hurst等人 *J. Neurosci.* (2005) 25:4396-4405)顯著延遲受體之脫敏。另外， $\alpha 7$ nAChR PAM可能經由結合至受體之非保守區對於相關通道靶標具有改良之選擇性。

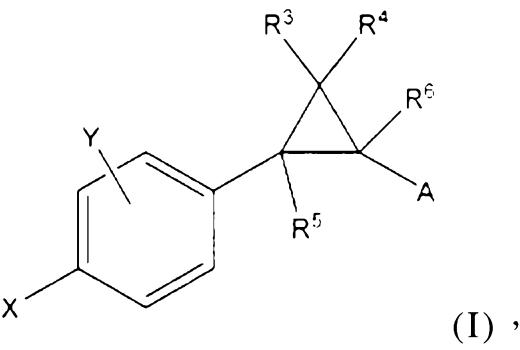
本發明係關於新一類展現 $\alpha 7$ nAChR之正向異位調節之化合物。

【發明內容】

本發明係關於新穎式I化合物及其醫藥上可接受之鹽。該等化合物可以化合物或其醫藥上可接受之鹽(若適當)形式用於調節 $\alpha 7$ nAChR、預防、治療或改善疾病、特定而言中樞神經系統病症(例如阿茲海默氏病、

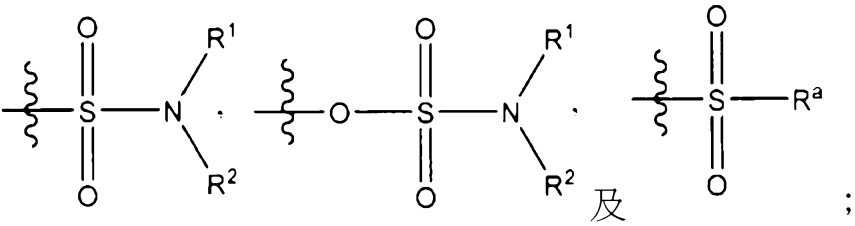
帕金森氏病及精神分裂症中之認知損害)及/或用作醫藥組合物成分。作為醫藥組合物成分，該等化合物及其鹽可係主要活性治療劑且若適當可與其他治療劑(包括但不限於乙醯膽鹼酯酶抑制劑、NMDA受體拮抗劑、 β -分泌酶抑制劑、M4 mAChR 激動劑或PAM、mGluR2拮抗劑或NAM或PAM、5-HT6拮抗劑、組織胺H3受體拮抗劑、PDE4抑制劑、PDE9抑制劑、HDAC6抑制劑、抗精神病藥、MAO-B抑制劑及左旋多巴(levodopa))組合。

在一態樣中，本發明係關於式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X係選自



Y係選自1至4個各自獨立地選自H、(C₁-C₄)烷基、鹵素及OH之取代基，其中該烷基視情況經一或多個鹵素或OH取代；

A係5員雜芳基環，其經1至3個各自獨立地選自以下之R基團取代：OH、側氧基、NR⁷R⁸、CN、烷氧基、鹵素、胺基烷基、羥基烷基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷氧基、胺基烷基、羥基烷基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個獨立地選

自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C=O)NR⁷R⁸、(C=O)OR⁷、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個鹵素、CF₃、OH及側氧基取代；

R¹係H或(C₁-C₄)烷基；

R²係H或(C₁-C₄)烷基；

R³係H、鹵素或(C₁-C₄)烷基，其中該烷基視情況經一或多個鹵素取代；

R⁴係H、鹵素或(C₁-C₄)烷基，其中該烷基視情況經一或多個鹵素取代；

或者，R³及R⁴視情況可一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基環，其中該環可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：OH、鹵素或(C₁-C₄)烷基；

R⁵係H或(C₁-C₄)烷基；

R⁶係H或(C₁-C₄)烷基；

R⁷係H或(C₁-C₄)烷基；

R⁸係H或(C₁-C₄)烷基；且

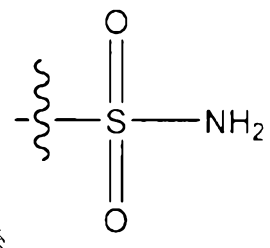
R^a係H或(C₁-C₄)烷基。

本發明亦包括含有本發明化合物之醫藥組合物及製備該等醫藥組合物之方法。本發明進一步包括預防、治療或改善與阿茲海默氏病、帕金森氏病及精神分裂症相關之認知損害的方法。

本發明之其他實施例、態樣及特徵進一步闡述於後續說明、實例及隨附申請專利範圍中或自其將明瞭。

【實施方式】

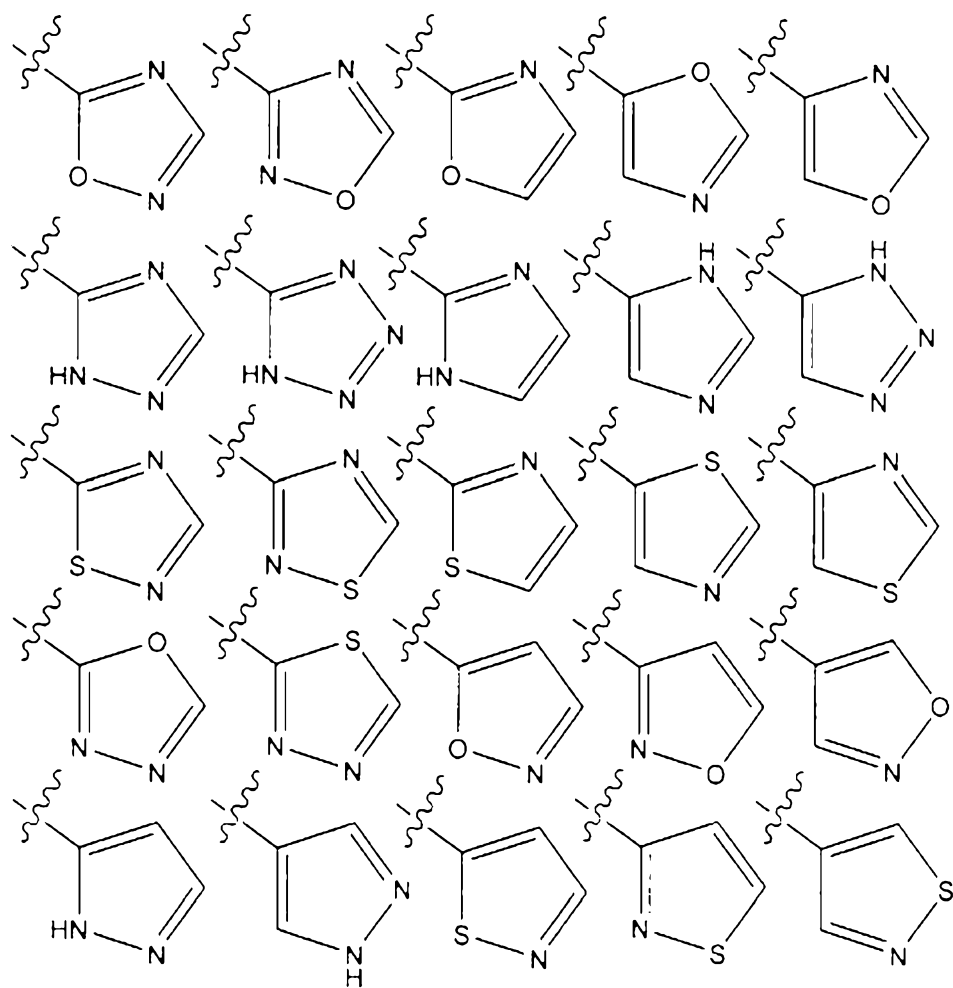
本發明包括上述式I化合物及其醫藥上可接受之鹽。式I化合物係α7nAChR之正向異位調節劑。



在本發明之第一實施例中，X係，且其他基團係如以上通式中所提供。

在本發明之第二實施例中，Y係H且其他基團係如以上通式中或第一實施例中所提供。

在本發明之第三實施例中，A係選自



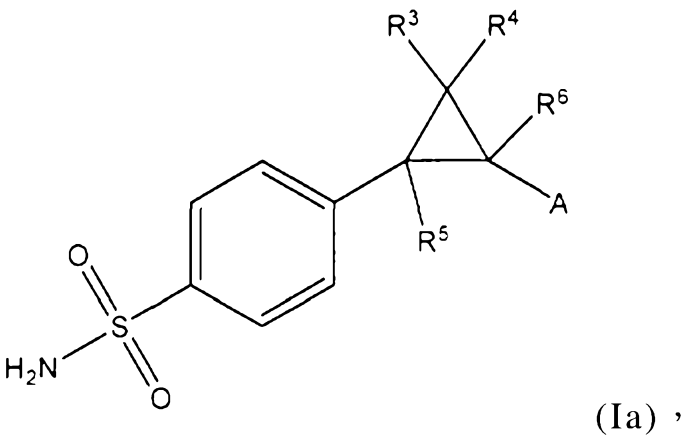
其各自經1至3個獨立地選自以下之R基團取代：(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中其各自視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃、OH及側氧基取代；且其他基團係如以上通式中或如第一或第二實施例中所提供。

在本發明之第四實施例中，R⁵、R⁶及R^a獨立地係H或甲基，且其他基團如以上通式中或如第一、第二或第三實施例中所提供。

在本發明之第五實施例中，R³及R⁴獨立地係H、F或甲基，且其他基

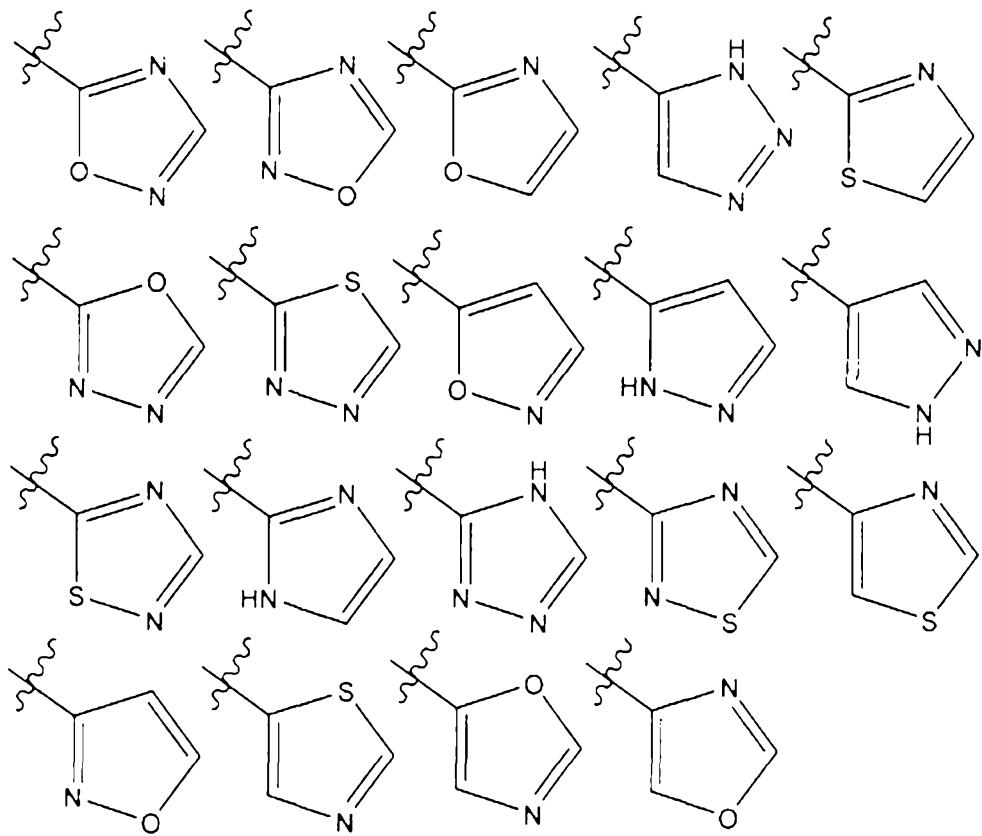
團如以上通式中或如第一至第四實施例中所提供。

在本發明之第六實施例中，本發明化合物具有下式：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係選自

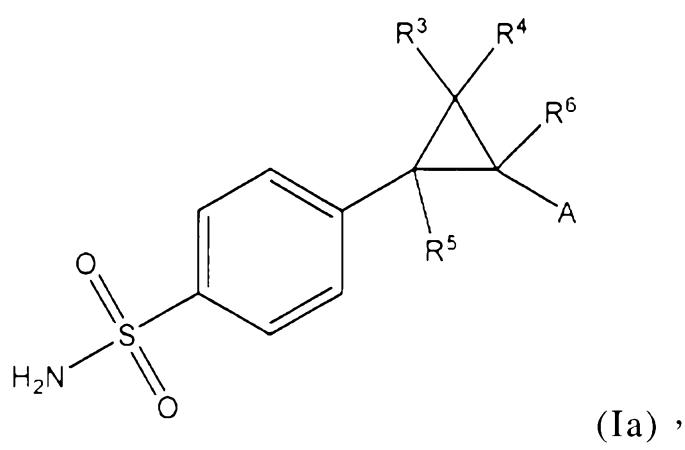


其各自經1至2個獨立地選自以下之R基團取代：(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中其各自視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、

CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃、OH及側氧基取代；且

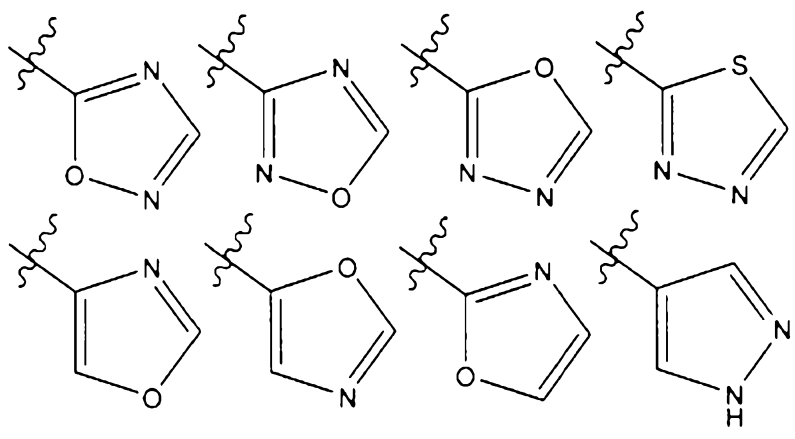
R³、R⁴、R⁵及R⁶係如第一至第五實施例中所提供。

在本發明之第七實施例中，本發明化合物具有下式：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係選自



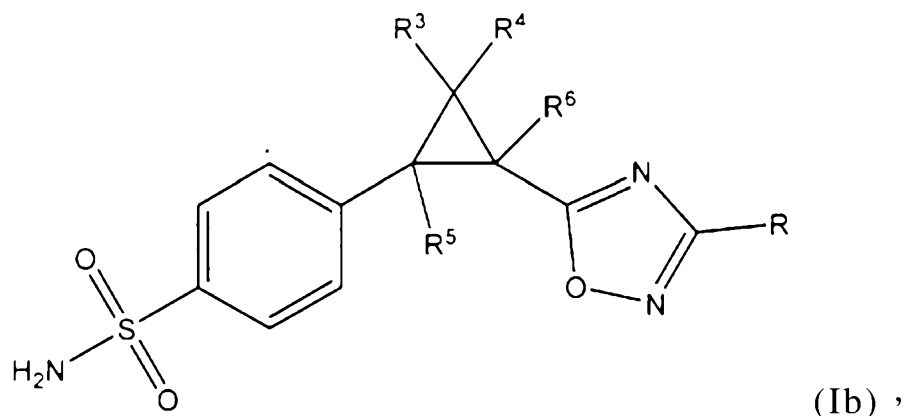
其各自經1至2個獨立地選自以下之R基團取代：(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)環烷基、苯基、二氫茛基、六氫吡啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁唑基、環戊基吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮雜環丁基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基及苯并噻唑基，其中其各自視情況經一或多

個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、苯基、O-苯基、咪唑基、吡嗪基、呋喃基、噁唑啉基、吡咯啉基及苯并噁唑基，其中該等烷基、苯基、噁唑啉基、吡咯啉基及苯并噁唑基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃及側氧基取代；

R⁵及R⁶獨立地係H或甲基；且

R³及R⁴係如第一至第五實施例中所提供。

在本發明之第八實施例中，本發明化合物具有下式：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R係選自(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)環烷基、苯基、二氫茛基、六氫吡啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、環戊基吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮雜環丁基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基及苯并噻唑基，其中其各自視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、苯基、O-苯基、咪唑基、吡嗪基、呋喃基、噁唑啉基、吡咯啉基及苯并噁唑基，其中該等烷基、苯基、

噁唑啉基、吡咯啉基及苯并噁唑基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃及側氧基取代；

R³及R⁴獨立地係H、F或甲基；且

R⁵及R⁶獨立地係H或甲基。

本發明亦係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，其選自以下例示化合物：

4-((1S,3S)-3-(3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基)-苯磺醯胺；

4-((1S,3S)-3-(5-(2-環丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基)苯-磺醯胺；

4-((1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-(2,3,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯磺醯胺；

4-((1R,2R)-2-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯磺醯胺；

4-((1R,3R)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-((1S,3S)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-((1S,3S)-2,2-二氟-3-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基)苯磺醯胺；

4-((1R,2R)-2-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基)苯磺醯胺；

4-((1R,2R)-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基)苯磺醯胺；

4-((1R,3R)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基)苯磺醯胺；

4-((1R,3R)-2,2-二甲基-3-(3-苯基異噁唑-5-基)環丙基)苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(1-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-甲基-4-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-甲基-5-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-{*反式*-2-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(3-環己基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噁唑-2-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-(2-甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[1-(3-氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[*反式*-2-(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[1-(3-氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-環己基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯

胺；

磺酸4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯基

酯；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(4,5-二環丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺

醯胺；

4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-2-氟苯磺

醯胺；

5-{反式-2,2-二甲基-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]環丙基}-3-苯基-1,2,4-

噁二唑；

4-[反式-3-(5-環戊基異噁唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-4-基]-2,2-二甲基環丙

基]苯磺醯胺；

4-{反式-2,2-二氯-3-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺

醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯

胺

4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-3-甲磺

醯胺

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲

基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-{3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2,2-

二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯

胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-{3-[5-氯-2-(丙-2-基氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,2*S*)-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,2*S*)-2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-{3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(3-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,2*S*)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯

磺醯胺；

4- $\{(1R,3R)$ -2,2-二甲基-3-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯

磺醯胺；

4- $\{(1R,3R)$ -3-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環

丙基}苯磺醯胺；

4- $[(1R,3R)$ -3-(3-環丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺

醯胺；

4- $[(1S,2S)$ -2-(3-環己基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4- $\{(1S,2S)$ -2-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯

胺；

4- $\{(1S,2S)$ -2-[3-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺

醯胺；

4- $[(1R,3R)$ -2,2-二甲基-3-{3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-

5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4- $\{(1R,3R)$ -3-[3-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環

丙基}苯磺醯胺；

4- $[(1R,3R)$ -3-(3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺

醯胺；

4- $\{(1R,3R)$ -3-[3-(環丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙

基}苯磺醯胺；

4- $\{(1R,3R)$ -2,2-二甲基-3-[3-(四氫呋喃-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環

丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1R,3R)$ -2,2-二甲基-3-[3-(四氫呋喃-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環

丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-[3-(1-苯基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-[3-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-第三丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二氟環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二氟環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{3-[5-氯-2-(丙-2-基氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(3-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,3-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,5-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1R,2R)$ -2-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1R,2R)$ -2-[3-(4-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1R,2R)$ -2-[3-(2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4- $[(1R,3R)$ -2,2-二氟-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4- $\{(1R,3R)$ -2,2-二氟-3-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -2,2-二甲基-3-{3-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -3-(3-環己基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -2,2-二甲基-3-[3-(吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -2,2-二甲基-3-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -3-(3-環丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4- $[(1R,2R)$ -2-(3-環己基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺

醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-第三丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯

磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯
胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯
胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環
丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[3-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]
環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺
醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-
5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[3-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環
丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺
醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺
醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(1-苯基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-環丙基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,4-二氟苄基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[3-(環丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(環丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{3-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[3-(2-羥基環己基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-5-

基}環丙基]苯磺醯胺；

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[3-(1-甲基環己基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-二氟-3-[3-(2-氟丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-{反式-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-{反式-3-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二氟環丙基}苯磺醯胺；

4-{2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-{2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2,6-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-{5-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-{5-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[5-(2-環丙基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-環己基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,6-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺

醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(環丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(2-環丙基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -3-(5-環己基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -3-(5-環戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -3-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4- $[(1R,2R)$ -2-(5-環戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -3-{5-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(2-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -2,2-二甲基-3-[5-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -3-{5-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}

苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基

環丙基}苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -3-{5-[2-氟-5-(2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)苯基]-1,2,4-噁

二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙

基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(3-環丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙

基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -2,2-二甲基-3-[5-(2,3,5-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環

丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(4-乙炔基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙

基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙

基}苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -2,2-二甲基-3-{5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-

基}環丙基]苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -2,2-二甲基-3-{5-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-1,2,4-噁

二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4- $\{(1R,2R)$ -2-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(2,4-二氟苄基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙

基}苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -3-{5-[1-(3-氯苯氧基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲

基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(2,5-二氟苯基)環丁基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[(5-氯-2-側氧基-1,3-苯并噁唑-3(2*H*)-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(1,3-噻唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-環丙基-1*H*-咪唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(1-環丙基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(1-甲基-1*H*-吡咯-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(1*H*-咪唑-1-基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[1-(吡嗪-2-基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[4-(三氟甲基)喹啉-2-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[6-(2-氟乙氧基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(四氫呋喃-2-基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(5-{2-[(2,2,2-三氟乙基)硫基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(4*H*-噻吩并[3,2-*b*]吡咯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(環丙基羰基)氮雜環丁-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-環戊基-1-側氧基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺

醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環戊基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(螺[2.5]辛-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

3-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(4-羥基環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-羥基環丁基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪-8-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-羥基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[5-(2-環丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-環己基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-{5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[4-(2-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

醯胺；

4- $\{(1R,3R)$ -3-[4-(2,4-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}

苯磺醯胺；

4- $\{(1R,3R)$ -3-[4-(2,5-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}

苯磺醯胺；

4- $[(1R,3R)$ -3-(4-第三丁基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯

胺；

4- $[(1R,3R)$ -3-(4-環丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯

胺；

4- $[(1S,2S)$ -2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4- $\{(1S,2S)$ -2-[4-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]環丙基}苯磺醯胺；

4- $[(1R,3R)$ -3-(4-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯

胺；

4- $[(1R,3R)$ -3-(5-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯

胺；

4- $\{(1S,2S)$ -2-[5-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]環丙基}苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -3-(5-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二氟環丙基]苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[4-(2-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯

胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[4-(2,5-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}

苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[4-(2,4-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}

苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-第三丁基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-環丙基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-乙基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-第三丁基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-乙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[4-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[4-(丙-2-基)-1,3-噁唑-2-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-苯基-1*H*-咪唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二氟環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-環戊基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-環戊基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*S*)-3-(4-環己基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二氟環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,2*S*)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(3-苯基異噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[1-(3-氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(1-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(1-環戊基-1*H*-吡唑-4-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-乙氧基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-環己基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-3-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-環戊基-1,3-噁唑-4-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(2-環戊基-1,3-噁唑-4-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-環己基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-{5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-環戊基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,2*S*)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[*反式*-2,2-二氟-3-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[2-甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[*反式*-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)螺[2.4]庚-1-基]苯磺醯胺；

4-{*反式*-2-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[*反式*-2,2-二氯-3-(3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-{*反式*-3-[5-(3-氟苯基)異噁唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[*反式*-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-3-氟苯磺醯胺；

4-[*反式*-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-2-甲磺

醯胺；及

4-[反式-2,2-二氯-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺。

本發明之其他實施例包括以下：

(a) 一種包含式I化合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。

(b) 如(a)之醫藥組合物，其進一步包含選自由以下組成之群之第二治療劑：乙醯膽鹼酯酶抑制劑，例如多奈派齊(donepezil)、利凡斯的明(rivastigmine)及加蘭他敏(galantamine)；NMDA受體拮抗劑，例如美金剛(memantine)； β -分泌酶抑制劑，例如凡魯拜司他(verubecestat)及AZD3293；M4 mAChR激動劑或PAM；mGluR2拮抗劑或NAM或PAM；5-HT₆拮抗劑，例如伊達樂吡啶(idalopirdine)、RVT-101、AVN-101、AVN322、SUVN-502及SYN-120；組織胺H₃受體拮抗劑，例如S38093；PDE4抑制劑，例如HT0712；PDE9抑制劑，例如BI40936；HDAC6抑制劑；抗精神病藥；LRRK2抑制劑；MAO-B抑制劑；及左旋多巴(levodopa)。

(c) 如(b)之醫藥組合物，其中該第二治療劑係選自由以下組成之群之抗精神病藥：氯氮平(clozapine)、奧氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、喹硫平(quetiapine)、氟派醇(haloperidol)、洛沙平(loxapine)、硫利達嗪(thioridazine)、嗎茛酮(molindone)、胺硯噻噸(thiothixene)、氟奮乃靜(fluphenazine)、美索達嗪(mesoridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、氯丙嗪(chlorpromazine)及奮乃靜(perphenazine)。

(d) 一種醫藥組合，其係(i) 式I化合物及(ii) 選自由以下組成之群之第二治療劑：乙醯膽鹼酯酶抑制劑，例如多奈派齊、利凡斯的明及加蘭

他敏；NMDA受體拮抗劑，例如美金剛； β -分泌酶抑制劑，例如凡魯拜司他及AZD3293；M4 mAChR激動劑或PAM；mGluR2拮抗劑或NAM或PAM；5-HT₆拮抗劑，例如伊達樂吡啶、RVT-101、AVN-101、AVN322、SUVN-502及SYN-120；組織胺H₃受體拮抗劑，例如S38093；PDE4抑制劑，例如HT0712；PDE9抑制劑，例如BI40936；HDAC6抑制劑；抗精神病藥；LRRK2抑制劑；MAO-B抑制劑；及左旋多巴，其中式I化合物及第二治療劑各自係以使得該組合有效治療與阿茲海默氏病、帕金森氏病及精神分裂症相關之認知損害的量使用。

(e) 如(d)之組合，其中該第二治療劑係選自由以下組成之群之抗精神病藥：氯氮平、奧氮平、利培酮、阿立哌唑、喹硫平、氟派醇、洛沙平、硫利達嗪、嗎茛酮、胺硯噻噸、氟奮乃靜、美索達嗪、三氟拉嗪、氯丙嗪及奮乃靜。

(f) 一種式I化合物之用途，其用於製備用於調節有需要之個體之 $\alpha 7$ nAChR活性的藥劑。

(g) 一種式I化合物之用途，其用於製備用於治療有需要之個體之與阿茲海默氏病、帕金森氏病及精神分裂症相關之認知損害的藥劑。

(h) 一種在有需要之個體中治療與阿茲海默氏病、帕金森氏病及精神分裂症相關之認知損害及/或降低與阿茲海默氏病、帕金森氏病及精神分裂症相關之認知損害之可能性或減輕其症狀之嚴重程度的方法，其包含向該個體投與有效量之式I化合物。

(i) 如(h)之方法，其中該式I化合物係與有效量之至少一種選自由以下組成之群之第二治療劑組合投與：乙醯膽鹼酯酶抑制劑，例如多奈派齊、利凡斯的明及加蘭他敏；NMDA受體拮抗劑，例如美金剛； β -分泌酶

抑制劑，例如凡魯拜司他及AZD3293；M4 mAChR激動劑或PAM；mGluR2拮抗劑或NAM或PAM；5-HT₆拮抗劑，例如伊達樂吡啶、RVT-101、AVN-101、AVN322、SUVN-502及SYN-120；組織胺H₃受體拮抗劑，例如S38093；PDE4抑制劑，例如HT0712；PDE9抑制劑，例如BI40936；HDAC6抑制劑；抗精神病藥；LRRK2抑制劑；MAO-B抑制劑；及左旋多巴。

(j) 如(i)之方法，其中該第二治療劑係選自由以下組成之群之抗精神病藥：氯氮平、奧氮平、利培酮、阿立哌唑、喹硫平、氟派醇、洛沙平、硫利達嗪、嗎茛酮、胺硯噻噸、氟奮乃靜、美索達嗪、三氟拉嗪、氯丙嗪及奮乃靜。

(k) 一種調節有需要之個體之 $\alpha 7$ nAChR活性的方法，其包含向該個體投與如(a)、(b)或(c)之醫藥組合物或如(d)或(e)之組合。

(l) 一種在有需要之個體中治療與阿茲海默氏病、帕金森氏病及精神分裂症相關之認知損害及/或降低與阿茲海默氏病、帕金森氏病及精神分裂症相關之認知損害之可能性或減輕其症狀之嚴重程度的方法，其包含向該個體投與如(a)、(b)或(c)之醫藥組合物或如(d)或(e)之組合。

在上文提供之化合物及鹽之實施例中，應理解，每一實施例可與一或多個其他實施例組合，至該組合提供穩定化合物或鹽且與實施例之說明一致之程度。另外應理解，如上文(a)至(l)所提供組合物及方法之實施例應理解為包括化合物及/或鹽之所有實施例，包括該等因實施例組合而獲得之實施例。

本發明之其他實施例包括如上文(a)至(l)中所述之醫藥組合物、組合、用途及方法，其中，其中所用本發明化合物係上述化合物之實施例、

態樣、種類、亞類或特徵中之一者之化合物。在所有該等實施例中，若適當，化合物可視情況以醫藥上可接受之鹽或水合物形式來使用。

本發明亦包括本發明之化合物，其(i) 用於以下各項、(ii) 作為藥劑用於以下各項或(iii) 用於製備用於以下各項之藥劑：(a) 預防或治療與阿茲海默氏病、帕金森氏病、精神分裂症相關之認知損害及L-DOPA誘導之運動困難，或(b) 治療與阿茲海默氏病、帕金森氏病、精神分裂症相關之認知損害及L-DOPA誘導之運動困難及/或降低與阿茲海默氏病、帕金森氏病、精神分裂症相關之認知損害及L-DOPA誘導之運動困難的可能性或減輕其症狀之嚴重程度，或(c) 用於醫藥中。在該等用途中，本發明化合物可視情況與一或多種選自以下之第二治療劑組合使用：乙醯膽鹼酯酶抑制劑，例如多奈派齊、利凡斯的明及加蘭他敏；NMDA受體拮抗劑，例如美金剛； β -分泌酶抑制劑，例如凡魯拜司他及AZD3293；M4 mAChR激動劑或PAM；mGluR2拮抗劑或NAM或PAM；5-HT₆拮抗劑，例如伊達樂吡啶、RVT-101、AVN-101、AVN322、SUVN-502及SYN-120；組織胺H₃受體拮抗劑，例如S38093；PDE4抑制劑，例如HT0712；PDE9抑制劑，例如BI40936；HDAC6抑制劑；抗精神病藥；LRRK2抑制劑；MAO-B抑制劑；及左旋多巴。

可交替使用化學名稱、常用名稱及化學結構來闡述相同結構。若化學化合物係使用化學結構及化學名稱二者來提及且結構與名稱之間存在歧義，則應理解，以結構為準。

如本文所用術語「投與」及其變體(例如，「投與」化合物)在提及本發明化合物時意指向需要治療之個體提供化合物。在本發明化合物係與一或多種其他活性劑(例如，膽鹼酯酶抑制劑，例如多奈派齊、利凡斯的明

及加蘭他敏)組合提供時，「投與」及其變體應理解為包括化合物或鹽及其他試劑之並行及依序提供。

如本文所用術語「5員雜芳基環」係指含有1至4個選自由O、N及S組成之群之雜原子的穩定不飽和5員環。此定義之範疇內之5員雜芳基環包括(但不限於)：呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基及三唑基。

術語「烷氧基」係指「烷基-O-」基團。烷氧基可如所指示經取代。

術語「烷基」係指其中一個氫原子經鍵置換之脂肪族烴基團。烷基可為直鏈或具支鏈且含有1至12個碳原子。在不同實施例中，烷基含有1至6個碳原子[(C₁-C₆)烷基]或1至4個碳原子[(C₁-C₄)烷基]或1至3個碳原子[(C₁-C₃)烷基]。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、新戊基、異戊基、正己基、異己基及新己基。在一個實施例中，烷基係直鏈。在另一實施例中，烷基具支鏈。

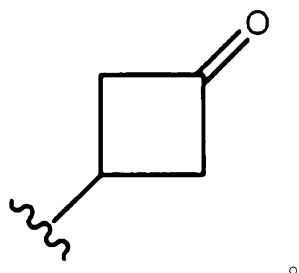
術語「芳基」(或「芳基環系統」)係指任何單碳環及多碳環系統，其中多環系統中之個別碳環彼此經由單鍵稠合或附接，且其中至少一個環係芳香族。適宜芳基包括苯基、二氫茚基、萘基、四氫萘基及聯苯。若適當，芳基環系統可包括附接特定環原子之變量之指示。除非另外指示，否則芳基環系統之取代基可附接至任何環原子，條件係該附接可形成穩定之環系統。

術語「組合物」意欲涵蓋包含指定成分之產物、以及由組合指定成分產生之任何產物。

術語「化合物」意欲涵蓋呈所有形式之由通式I闡述之化學試劑。該

等化學試劑可以不同形式存在，例如水合物、溶劑合物及多形體。

如本文所用術語「環烷基」係指包含3至10個環碳原子之非芳香族單環或多環系統。在一個實施例中，環烷基含有5至10個環碳原子。在另一實施例中，環烷基含有3至7個環原子。在另一實施例中，環烷基含有3至6個環原子[(C₃-C₆)環烷基]。在另一實施例中，環烷基含有5至7個環原子。在另一實施例中，環烷基含有5至6個環原子。術語「環烷基」亦涵蓋如上文所定義環烷基，其稠合至芳基(例如，苯)或雜芳基環。單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環環烷基之非限制性實例包括1-十氫萘基、降蒾基、二環[3.1.0]己基及金剛烷基。術語「3至7員環烷基」係指具有3至7個環碳原子之環烷基。環烷基之環碳原子可官能化為羰基。該環烷基(在本文中亦稱作「環烷醯基」)之闡釋性實例包括(但不限於)環丁醯基：



如本文所用片語「有效量」係指研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師所尋求之引發組織、系統、動物或人類中之生物或醫學反應之活性化合物或醫藥藥劑之量。在一個實施例中，有效量係用於緩和所治療疾病或病況之一或多種症狀之「治療有效量」。在另一實施例中，有效量係用於減輕疾病或病況之一或多種症狀之嚴重程度或降低其可能性的「預防性有效量」。該術語在本文中亦包括足以調節 $\alpha 7$ nAChR活性且藉此引發所尋求反應之活性化合物的量(即，「治療有效量」)。在活性化合物(即，活性成分)係以鹽形式投與時，活性成分之量係指化合物之游離酸或游離鹼形

式。

術語「鹵素」(或「鹵基」)係指氟、氯、溴及碘原子(或者稱作氟、氯、溴及碘)。

本文所用術語「雜芳基」係指包含5至14個環原子之任何單環或多環系統，其中1至4個環原子獨立地係N、O或S且其餘環原子係碳原子，且其中至少一個環係芳香族。在一個實施例中，雜芳基具有5至10個環原子。在另一實施例中，雜芳基係單環且具有5或6個環原子。在另一實施例中，雜芳基係二環且具有9或10個環原子。雜芳基通常經由環碳原子接合但可經由非碳原子接合，條件係此產生穩定化合物，且雜芳基之任何氮原子可視情況經氧化成相應N-氧化物。術語「雜芳基」亦涵蓋如上文所定義雜芳基，其稠合至苯環。術語「雜芳基」亦涵蓋含有至少一個選自N、O及S之環雜原子之任何稠合多環系統，其中稠合多環系統之至少一個環係芳香族。舉例而言，術語「9至10員二環雜芳基」涵蓋稠合至苯或吡啶基環之非芳香族5員雜環。雜芳基之非限制性實例包括苯并咪唑基、苯并咪唑酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡啶基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、吲哚基、吲哚基、吲哚基、異苯并呋喃基、異吲哚基、異喹啉基、異噻吩基、異噁唑基、蔡吡啶基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡啶基、嗒嗪基、吡啶并吡啶基、嗒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻吩基、噻吩基、三唑基、二氫苯并咪唑基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并噁唑基、二氫吲哚基、二氫喹啉基、亞甲基二氧基苯甲醯基及諸如此類及其所有異構形式。術語「雜芳基」亦係指部分飽和雜芳基部分，例如

四氫異喹啉基、四氫喹啉基及諸如此類，條件係其含有至少一個芳香族環。在一個實施例中，雜芳基係5員雜芳基。在另一實施例中，雜芳基係6員雜芳基。在另一實施例中，雜芳基包含稠合至苯環之5至6員雜芳基。

如本文所用術語「雜環」或「雜環基」欲指含有1至4個選自由O、N及S組成之群之雜原子之3-至10員非芳香族雜環，且包括單環或二環基團(稠合、橋接或螺環)。「雜環基」之其他實例包括(但不限於)以下：噁唑啉、異噁唑啉、氧雜環丁基、四氫吡喃基、氮雜環丁基、1,4-二噁烷基、六氫氮呋基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、吡咯啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、二氫呋喃基、二氫咪唑基、二氫異噁唑基、二氫異噻唑基、二氫噁二唑基、二氫噁唑基、二氫吡嗪基、二氫吡唑基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫吡咯基、二氫四唑基、二氫噻二唑基、二氫噻唑基、二氫噻吩基、二氫三唑基、四氫呋喃基及四氫噻吩基及其N-氧化物。雜環基取代基之附接可經由碳原子或經由雜原子發生。

本文所用術語「羥基烷基」係指如上文所定義之烷基，其中烷基之一或多個氫原子經-OH置換。在一個實施例中，羥基烷基具有1至6個碳原子。羥基烷基之非限制性實例包括 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 。術語「 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基」係指具有1至6個碳原子之羥基烷基。術語「 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 羥基烷基」係指具有1至4個碳原子之羥基烷基。術語「 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 羥基烷基」係指具有1至3個碳原子之羥基烷基。

如本文所用術語「側氧基」或「 $=\text{O}$ 」與其附接之碳原子形成羰基部分。

「醫藥上可接受的」意指醫藥組合物之成分必須彼此相容且對其接

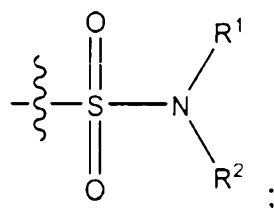
受者無害。

如本文所用關於阿茲海默氏病或其他神經疾病之術語「預防」係指降低疾病進展之可能性。

如本文所用術語「個體」(或者在本文中稱作「患者」)係指動物、較佳哺乳動物、最佳人類。

術語「經取代」意指指定原子上之一或多個氫係經來自所指示基團之選擇置換，條件係不超過現有情況下該指定原子之正常價且該取代產生穩定化合物。除非另外指示相反之情形，否則在任何原子上允許由所命名取代基之取代，條件係該取代在化學上容許且產生穩定化合物。取代基及/或變量之組合僅在該等組合產生穩定化合物時才容許存在。「穩定」化合物係可製備並分離之化合物，且其結構及性質在足夠長時間內基本保持不變或可使其基本保持不變，以容許將該化合物用於本文所述之目的(例如，治療性或預防性投與個體)。

在式I之另一實施例中，X係



其中R¹及R²係H。

在式I之另一實施例中，Y係選自1至4個各自獨立地選自H、(C₁-C₄)烷基、鹵素及OH之取代基，其中該烷基視情況經一或多個鹵素或OH取代。

在式I之另一實施例中，Y係選自1至4個取代基，其中2個取代基係H且其他取代基獨立地選自(C₁-C₄)烷基、鹵素及OH，其中該烷基視情況經

一或多個鹵素或OH取代。

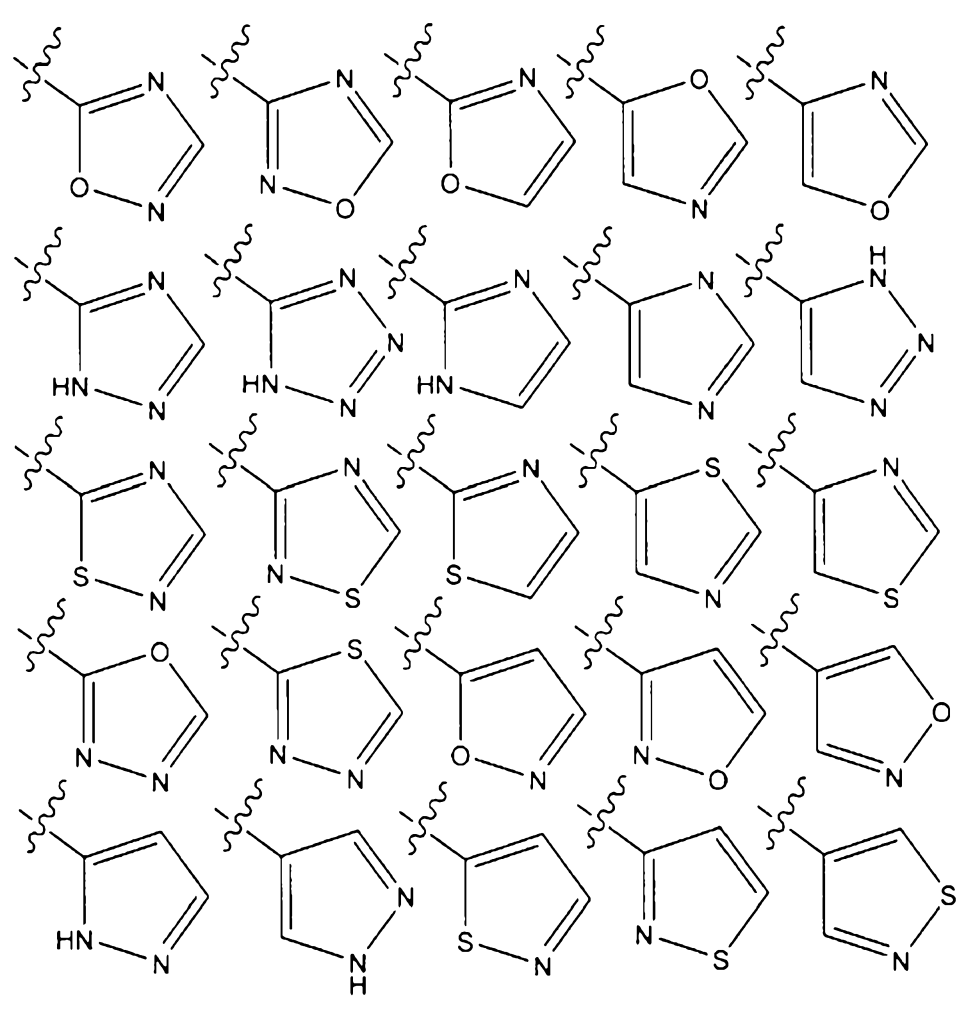
在式I之另一實施例中，Y係選自1至4個取代基，其中3個取代基係H且另一取代基係(C₁-C₄)烷基或鹵素。

在式I之另一實施例中，Y係選自1至4個取代基，其中3個取代基係H且另一取代基係選自甲基或氟。

在式I之另一實施例中，Y係H。

在式I之另一實施例中，A係5員雜芳基環，其經1至3個各自獨立地選自以下之R基團取代：烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基及苯基，其中該等烷基及苯基視情況獨立地經一或多個鹵素、CF₃、OH及側氧基取代。

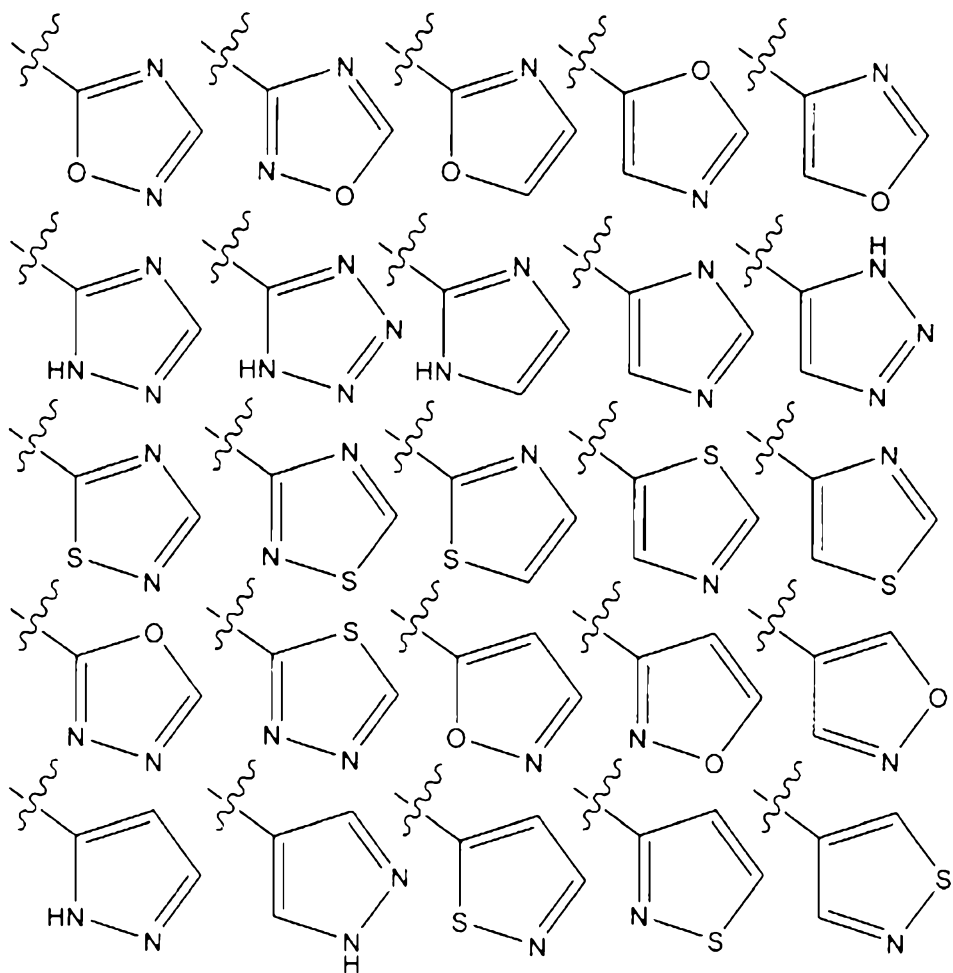
在式I之另一實施例中，A係選自以下之5員雜芳基環：



其各自經 1

至3個獨立地選自以下之R基團取代：CN、烷氧基、鹵素、胺基烷基、羥基烷基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃及側氧基取代。

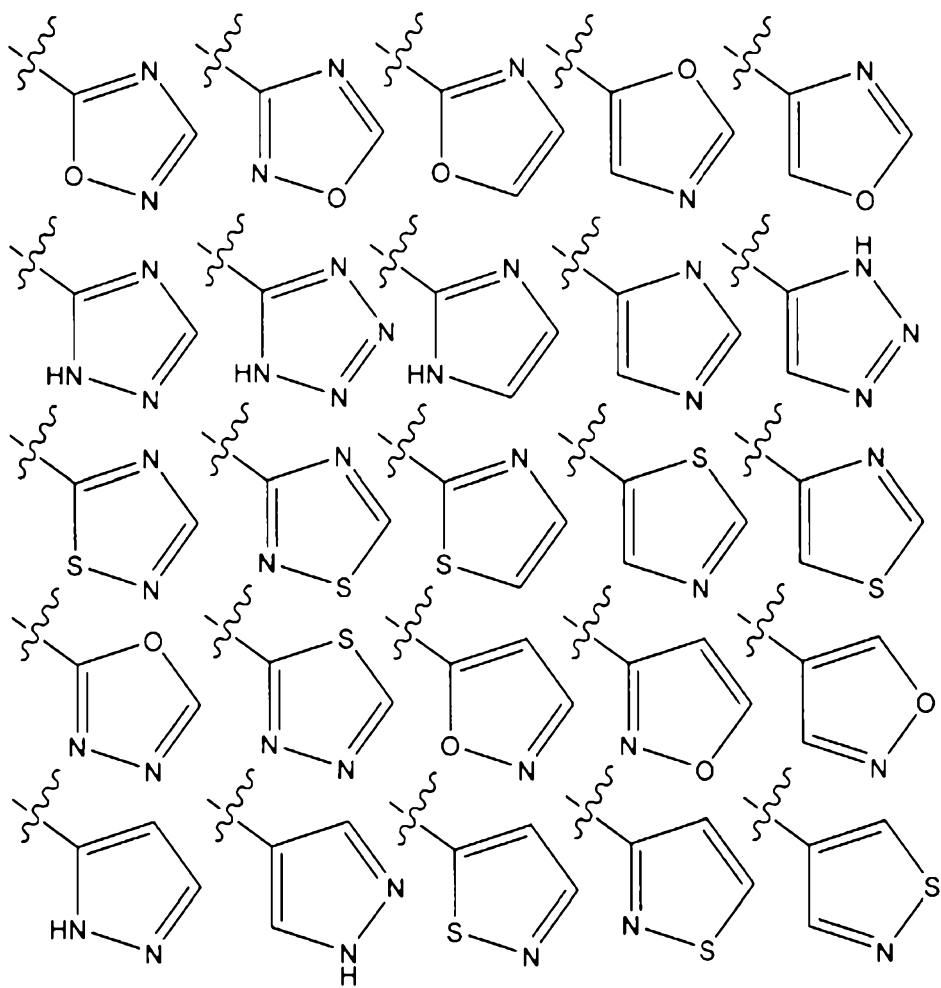
在式I或Ia之另一實施例中，A係選自以下之5員雜芳基環：



其各自經 1

至2個獨立地選自以下之R基團取代：氰基、烷氧基、鹵素、胺基烷基、
羥基烷基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、環烷
基、芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取
代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-
C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷
基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其
中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個F、Cl、
CF₃及側氧基取代。

在式I或Ia之另一實施例中，A係選自以下之5員雜芳基環：



其各自經1個

選自以下之R基團取代：CN、烷氧基、鹵素、胺基烷基、羥基烷基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃及側氧基取代。

在式I或Ia之另一實施例中，A係選自以下之5員雜芳基環：吡唑、噻二唑、三唑、異噁唑、噁唑、噁二唑及噻唑，其各自經1至3個獨立地選自以下之R基團取代：CN、烷氧基、鹵素、胺基烷基、羥基烷基、烷基、環

烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、芳基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃及側氧基取代。

在式I或Ia之另一實施例中，A係選自以下之5員雜芳基環：吡唑、噁二唑、三唑、異噁唑、噁唑、噁二唑及噻唑，其各自經1至2個獨立地選自以下之R基團取代：(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)環烷基、苯基、二氫茛基、六氫吡啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、環戊基吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮雜環丁基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基及苯并噻唑基，其中其各自視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、苯基、O-苯基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、苯基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃及側氧基取代。

在式I或Ia之另一實施例中，A係選自以下之5員雜芳基環：吡唑、噁二唑、三唑、異噁唑、噁唑、噁二唑及噻唑，其各自經1個選自以下之R基團取代：(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)環烷基、苯基、二氫茛基、六氫吡啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、環戊基吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮雜環丁基、吡咯基、吡嗪基、喹

啉基及苯并噻唑基，其中其各自視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、苯基、O-苯基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、苯基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃及側氧基取代。

在式I或Ia之另一實施例中，A係選自以下之5員雜芳基環：吡唑、噻二唑、三唑、異噁唑、噁唑、噁二唑及噻唑，其各自經1至2個獨立地選自以下之R基團取代：(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)環烷基、苯基、二氫茛基、六氫吡啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、環戊基吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮雜環丁基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基及苯并噻唑基，其中其各自視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、苯基及O-苯基。

在式I或Ia之另一實施例中，A係選自以下之5員雜芳基環：吡唑、噻二唑、三唑、異噁唑、噁唑、噁二唑及噻唑，其各自經1個選自以下之R基團取代：(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)環烷基、苯基、二氫茛基、六氫吡啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、環戊基吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮雜環丁基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基及苯并噻唑基，其中其各自視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)

環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、苯基及O-苯基。

在式I或Ia之另一實施例中，A係選自以下之5員雜芳基環：呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基及三唑基。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，在R基團係芳基、雜芳基及雜環基時，該等芳基、雜芳基及雜環基獨立地選自苯基、二氫茛基、六氫吡啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、環戊基吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮雜環丁基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基及苯并噻唑基，其各自視情況經一或多個F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基取代，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃及側氧基取代。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，在R基團係芳基、雜芳基及雜環基時，該等芳基、雜芳基及雜環基獨立地選自苯基、二氫茛基、六氫吡啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、環戊基吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮雜環丁基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基及苯并噻唑基，其各自視情況經一或多個F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基及C=O(C₃-C₆)環烷基取代。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，在R基團係芳基、雜芳基及雜環基時，該等芳基、雜芳基及雜環基獨立地選自苯基、二氫茛基、六氫吡啶

基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、環戊基吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮雜環丁基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基及苯并噻唑基，其各自視情況經一或多個F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基及O(C₁-C₄)烷基取代。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R基團獨立地選自烷基、環烷基及苯基，該等烷基、環烷基或苯基視情況經一或多個F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基取代，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃及側氧基取代。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R基團獨立地選自烷基、環烷基及苯基，該等烷基、環烷基或苯基視情況經一或多個F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基及C=O(C₃-C₆)環烷基取代。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R基團獨立地選自烷基、環烷基及苯基，該等烷基、環烷基或苯基視情況經一或多個F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基及O(C₁-C₄)烷基取代。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R基團視情況經一或多個F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基及C=O(C₃-C₆)環烷基取代。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R基團視情況經一或多個F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基及O(C₁-C₄)烷基取代。

在式I之另一實施例中，R¹係H或甲基。

在式I之另一實施例中，R²係H或甲基。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R³係H、鹵素或(C₁-C₄)烷基，R⁴係H、鹵素或(C₁-C₄)烷基、或R³及R⁴視情況可一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基環。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R³係H、F或甲基。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R⁴係H、F或甲基。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R³及R⁴視情況可一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基環，其中該環可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：OH、鹵素或(C₁-C₄)烷基。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R³及R⁴視情況可一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基環。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R⁵係H或甲基。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R⁵係H。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R⁶係H或甲基。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R⁶係H。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R⁷係H或甲基。

在式I、Ia或Ib之另一實施例中，R⁸係H或甲基。

在式I之另一實施例中，R^a係H或甲基。

在式I之另一實施例中，R^a係H。

在式I化合物中，各原子可展現其自然同位素豐度，或者可以人工方式使一或多個原子富集於具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於在自然界中主要發現之原子質量或質量數的特定同位素中。本發明意欲包括式I化合物之所有適宜同位素變體。舉例而言，氫(H)之不同同位素形式包括氕(^1H)及氘(^2H 或D)。氕係自然界中發現之主要氫同位素。富集氕可提供某些治療優點，例如，增加活體內半衰期或減少劑量需求；或可提供可用作表徵生物試樣之標準品的化合物。式I內之同位素富集化合物可在無需過多實驗時藉由彼等熟習此項技術者所熟知之習用技術或者藉由類似於闡述於本文方案及實例中之彼等之方法使用適當的同位素富集試劑及/或中間體來製備。

除非另外指示相反之情形，否則本文中引用之所有範圍皆係包括性的。舉例而言，闡述於「含有1至3個雜原子」之雜芳基環意指環可含有1、2或3個雜原子。亦應理解，本文中引用之任何範圍包括在其範疇內該範圍內之所有子範圍。雜原子N及S之氧化形式亦包括於本發明之範疇內。

熟習此項技術者應瞭解，有機分子中之碳原子經常可由矽原子置換以產生類似穩定化合物。舉例而言，烷氧基、烷基、環烷基、雜芳基、雜環基及羥基烷基中之碳原子經常可由矽原子置換以提供穩定化合物。所有該等化合物皆在本發明之範疇內。

在任何變量(例如，R)在任何成份中或在式I中或在繪示並闡述本發明化合物之任何其他式中出现一次以上時，其在每次出現時之定義獨立於其 在其他每次出現時之定義。同樣，取代基及/或變量之組合僅在該組合可產生穩定化合物時才容許存在。

某些本發明化合物可具有不對稱中心且可以立體異構物之混合物形式或以個別非鏡像異構物或鏡像異構物形式出現。該等化合物之所有異構形式(不管經分離或於混合物中)皆在本發明之範疇內。

某些本發明化合物可以互變異構物形式存在。出於本發明之目的，在提及式I化合物時提及化合物本身、或其互變異構物本身中之任一者、或兩種或更多種互變異構物之混合物。

本發明化合物可用於預防、治療或改善阿茲海默氏病。化合物亦可用於預防、治療或改善由 $\alpha 7$ nAChR介導之其他疾病，例如精神分裂症、睡眠病症、帕金森氏病、自閉症、微缺失症候群、發炎性疾病、疼痛障礙(包括急性疼痛、發炎性疼痛及神經病性疼痛)及認知障礙(包括輕度認知損害)。可藉由本發明化合物預防、治療或改善之其他病況包括肺高血壓、慢性阻塞性肺病(COPD)、氣喘、尿失禁、青光眼、染色體第21對三體(Trisomy 21) (唐氏症候群(Down Syndrome))、腦類澱粉血管病變、退化性失智症、荷蘭型具有類澱粉變性之遺傳性大腦出血(HCHWA-D)、羅伊茨費爾特-雅各布病(Creutzfeld-Jakob disease)、普里昂蛋白病症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、進行性核上性麻痺、頭創傷、中風、胰臟炎、包涵體肌炎、其他周邊澱粉樣變、糖尿病、腎病、癌症及動脈粥樣硬化。

在較佳實施例中，本發明化合物可用於預防、治療或改善阿茲海默氏病、認知障礙、精神分裂症、疼痛障礙及睡眠病症。舉例而言，化合物可用於預防阿茲海默氏型失智症、以及治療早期、中期或晚期阿茲海默氏型失智症。

本發明化合物可有用之潛在精神分裂症病況或病症包括以下病況或疾病中之一或多者：精神分裂症或精神病，包括精神分裂症(偏執型、錯

亂型、緊張型或未分類型)、類精神分裂病性病、情感型精神分裂症、妄想症、短時精神病症、共有型精神病症、由一般醫學病況引起之精神病症及物質誘導或藥物誘導(苯環利定(phencyclidine)、氯胺酮及其他解離性麻醉藥、安非他命(amphetamine)及其他精神興奮藥及古柯鹼(cocaine))之精神病症、與情感障礙相關之精神病、短暫反應性精神病、情感分裂型精神病、「精神分裂症譜」病症(例如精神分裂樣或分裂型人格異常)、或與精神病相關之疾病(例如重度抑鬱症、躁狂抑鬱性(雙極性)障礙、阿茲海默氏病及床上後應激症候群),包括精神分裂症及其他重性精神症之陽性及陰性症狀;認知障礙,包括失智症(與阿茲海默氏病、缺血、多發性梗塞失智症、創傷、血管問題或中風、HIV疾病、帕金森氏病、杭丁頓氏症(Huntington's disease)、匹克氏病(Pick's disease)、羅伊茨費爾特-雅各布病、圍產期缺氧、其他一般醫學病況或物質濫用相關);譫妄、遺忘症或年齡相關性認知衰退。

因此,在另一具體實施例中,本發明提供預防、治療或改善精神分裂症或精神病之方法,其包含向有需要之患者投與有效量之本發明化合物。目前,精神障礙之診斷及統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR), 2000, American Psychiatric Association, Washington DC)之第四版之文本修訂提供診斷工具,其包括偏執型、錯亂型、緊張型或未分化型精神分裂症及物質誘發之精神病症。如本文所用術語「精神分裂症或精神病」包括如DSM-IV-TR中所述彼等精神障礙之治療。熟習此項技術者將認識到,存在精神病症之替代性命名、疾病學及分類系統,且該等系統隨醫學及科學進步而演化。因此,術語「精神分裂症或精神病」意欲包括闡述於其他診斷來源中之類似病症。

本發明化合物可有用之潛在睡眠病況或病症包括增強睡眠品質；改善睡眠品質；增進睡眠維護；增加自個體睡眠之時間除以個體試圖睡眠之時間計算的值；減少睡眠潛伏期或發作(入睡花費之時間)；降低入睡困難；增加睡眠連續性；減少睡眠期間之覺醒次數；減少夜間喚起；減少初次睡眠後醒來所花費之時間；增加睡眠總量；減少睡眠之片段化；改變REM睡眠發作之時間、頻率或持續時間；改變慢波(即3或4期)睡眠發作之時間、頻率或持續時間；增加2期睡眠之量及百分比；促進慢波睡眠；增強睡眠期間之EEG- δ 活性；增加白天清醒；減少白天嗜睡；治療或減少白天過度嗜睡；失眠；睡眠過度；嗜睡病；睡眠中斷；睡眠呼吸中止；覺醒；夜間肌陣攣；REM睡眠中斷；時差；輪班工人之睡眠紊亂；睡眠異常；夜驚症；與抑鬱症相關之失眠；情感/情緒障礙；以及睡行症及遺尿症；及伴隨老化之睡眠病症；阿茲海默氏日落；與晝夜節律性相關之病況以及與跨越時區旅行及輪班工作時間表相關之精神及身體病症；因藥物導致之病況，其引起REM睡眠降低作為副作用；由與睡眠期間之呼吸障礙相關之非恢復性睡眠及肌肉疼痛或睡眠呼吸中止表現之症候群；以及由於睡眠品質下降而產生之病況。

本發明化合物可有用之疼痛障礙包括神經性疼痛(例如疱疹後神經痛、神經損傷、「疼痛」，例如陰唇痛症、幻肢疼痛、根性撕脫傷，疼痛性糖尿病性神經病變、疼痛性創傷性單神經病變、疼痛性多發性神經病變)；中樞性疼痛症候群(可能由任何神經系統位準之幾乎任何病灶引起)；術後疼痛症候群(例如乳房切除術後症候群、開胸術後症候群、殘肢疼痛)；骨及關節疼痛(骨關節炎)；反覆運動疼痛；牙痛；癌痛；肌筋膜痛(肌肉損傷、纖維肌痛)；手術期間疼痛(一般手術、婦科)；慢性疼痛；

痛經；以及與心絞痛相關之疼痛以及不同來源的發炎性疼痛(例如骨關節炎、類風濕性關節炎、風濕性疾病、腱鞘炎及痛風)；頭痛；偏頭痛及叢集性頭痛；原發性痛覺過敏；繼發性痛覺過敏；原發性異常性疼痛；繼發性異常性疼痛；或由中央敏化引起之其他疼痛。

具有本發明化合物可有用之強烈發炎組份之潛在病況或病症包括以下病況或疾病中之一或讀者：糖尿病(由可能導致胰島素抗性之血液細胞介素(例如IL-6及TNF α)增加標記之糖尿病之全身炎症)；氣喘；關節炎；囊性纖維化；敗血症；潰瘍性結腸炎；發炎性腸病；動脈粥樣硬化；與神經退化性疾病(例如阿茲海默氏病、帕金森氏病、羅伊茨費爾特-雅各布病、額顳葉失智症、皮質基底核退化症、匹克氏病、進行性核上性麻痺、創傷性腦損傷、杭丁頓氏症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症)相關之神經發炎。

本發明化合物亦可用於治療或預防或改善運動困難並保護抵抗帕金森氏病中之黑質紋狀體神經元中之神經退化。此外，本發明化合物可用於降低對疼痛之類鴉片治療之耐受性及/或依賴性，且用於治療(例如)酒精、類鴉片及古柯鹼之戒斷症候群。

本發明化合物可以醫藥上可接受之鹽之形式投與。術語「醫藥上可接受之鹽」係指具有母化合物之有效性且不在生物上或其他方面不合意(例如，既不具有毒性亦不對其接受者有害)的鹽。適宜鹽包括可(例如)藉由混合本發明化合物之溶液與醫藥上可接受之酸(例如鹽酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸或苯甲酸)之溶液形成的酸加成鹽。本發明化合物中之許多可載有酸性部分，在該情形下，其適宜醫藥上可接受之鹽可包括鹼金屬鹽(例如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽或鎂鹽)及與適宜有機配體形成

之鹽(例如四級銨鹽)。同樣，在存在酸(-COOH)或醇基團之情形下，可採用醫藥上可接受之酯以改良化合物之溶解性或水解特徵。

實例性酸加成鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、富馬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽(「甲磺酸鹽」)、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate，亦稱作tosylate)及諸如此類。此外，通常被視為適於自鹼性醫藥化合物形成醫藥上有用的鹽之酸論述於(例如) P. Stahl等人，Camille G.(編輯) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH；S. Berge等人，*Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1):1-19；P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33:201-217；Anderson等人，*The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York；及*The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C.，在其網站上)。

實例性鹼式鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽(例如鈉、鋰及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣及鎂鹽)、與有機鹼(例如有機胺，例如二環己基胺、第三丁基胺、膽鹼)形成之鹽及與胺基酸(例如，精胺酸、離胺酸及諸如此類)形成之鹽。使用諸如以下等試劑來四級化鹼性含氮基團：低碳數烷基鹵化物(例如，甲基、乙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷基酯(例如，硫酸二甲基酯、硫酸二乙基酯及硫酸二丁基酯)、長鏈鹵化物(例如，癸基、月桂基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如，苄基及苯乙基之溴化物)及其他。

出於預防、治療或改善阿茲海默氏病、帕金森氏病、精神分裂症中之認知損害以及L-DOPA誘導之運動困難及發炎之目的，視情況呈鹽形式之本發明化合物可藉由使活性劑與試劑之作用位點接觸之任何方式來投與。其可藉由一或多種可與醫藥劑結合使用之習用方式、作為個別治療劑或以治療劑之組合投與。其可單獨投與，但通常與基於所選投與途徑及標準醫藥實踐選擇之醫藥載劑一起投與。本發明化合物可(例如)藉由以下中之一或多者投與：經口、非經腸(包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或輸注技術)、藉由吸入(例如呈噴霧形式)、或經直腸、呈含有有效量化合物及習用無毒醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑之醫藥組合物之單位劑型形式。適於經口投與之液體製劑(例如，懸浮液、糖漿、酏劑及諸如此類)可根據業內已知之技術製備且可採用常用介質(例如水、二醇、油、醇及諸如此類)中之任一者。適於經口投與之固體製劑(例如，粉劑、丸劑、膠囊及錠劑)可根據業內已知之技術製備且可採用呈澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及諸如此類形式之該等固體賦形劑。非經腸組合物可根據業內已知之技術製備且通常採用作為載劑之無菌水及視情況其他成分(例如溶解性助劑)。可注射溶液可根據業內已知之方法來製備，其中載劑包含鹽水溶液、葡萄糖溶液或含有鹽水與葡萄糖之混合物之溶液。適用於製備本發明醫藥組合物及適用於該等組合物之成分之方法的進一步說明提供於Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版(A. R. Gennaro編輯, Mack Publishing Co., 1990)中。

本發明化合物可以0.001至1000 mg/kg哺乳動物(例如，人類)體重/天之劑量範圍以單一劑量或以分開劑量經口投與。一個劑量範圍係0.01至500 mg/kg體重/天，經口，以單一劑量或以分開劑量。另一劑量範圍係

0.1至100 mg/kg體重/天，經口，以單一或分開劑量。對於經口投與而言，組合物可以含有1.0至500 mg活性成分、特定而言針對劑量之症狀性調節1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400及500 mg活性成分之錠劑或膠囊形式提供給欲治療之患者。對於任一特定患者，具體劑量值及給藥頻率可能會不同且將端視各種因素而定，包括所用特定化合物之活性、彼化合物之代謝穩定性及作用時長、年齡、體重、整體健康狀況、性別、飲食、投與模式及時間、排泄速率、藥物組合及特定病況之嚴重程度。

如上文所述，本發明亦係關於利用本發明化合物與一或多種治療劑之組合及包含本發明化合物及一或多種選自由以下組成之群之治療劑之醫藥組合物來預防、治療或改善阿茲海默氏病、帕金森氏病、精神分裂症中之認知損害、L-DOPA誘導之運動困難及發炎的方法：抗阿茲海默氏病藥劑，例如 β -分泌酶抑制劑；M1 mAChR激動劑或PAM；M4 mAChR激動劑或PAM；mGluR2拮抗劑或NAM或PAM；ADAM 10配體或活化劑； γ -分泌酶抑制劑，例如LY450139及TAK 070； γ 分泌酶調節劑；tau磷酸化抑制劑；甘胺酸運輸抑制劑；LXR β 激動劑；ApoE4構象調節劑；NR2B拮抗劑；雄激素受體調節劑；A β 寡聚物形成之阻斷劑；5-HT4激動劑，例如PRX-03140；5-HT6拮抗劑，例如GSK 742467、SGS-518、FK-962、SL-65.0155、SRA-333及紮利羅登(xaliproden)；5-HT1a拮抗劑，例如來考左坦(lecozotan)；p25/CDK5抑制劑；NK1/NK3受體拮抗劑；COX-2抑制劑；LRRK2抑制劑；HMG-CoA還原酶抑制劑；NSAID，包括布洛芬(ibuprofen)；維生素E；抗類澱粉抗體(包括抗類澱粉人類化單株抗體)，例如巴匹珠單抗(bapineuzumab)、ACC001、CAD106、AZD3102、

H12A11V1；抗發炎化合物，例如(R)-氟比洛芬((R)-flurbiprofen)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、ND-1251、VP-025、HT-0712及EHT-202；PPAR γ 激動劑，例如吡格列酮(pioglitazone)及羅格列酮(rosiglitazone)；CB-1受體拮抗劑或CB-1受體反向激動劑，例如AVE1625；抗生素，例如去氧羥四環素(doxycycline)及雷發平(rifampin)；N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑，例如美金剛、奈羅麥克森(neramexane)及EVT101；膽鹼酯酶抑制劑，例如加蘭他敏、利凡斯的明、多奈派齊、塔克寧(tacrine)、非色林(phenserine)、拉多替吉(ladostigil)及ABT-089；生長激素分泌素，例如伊布莫侖(ibutamoren)、伊布莫侖甲磺酸鹽及卡普瑞林(capromorelin)；組織胺H₃受體拮抗劑，例如ABT-834、ABT 829、GSK 189254及CEP16795；AMPA激動劑或AMPA調節劑，例如CX-717、LY 451395、LY404187及S-18986；PDE IV抑制劑，包括MEM1414、HT0712及AVE8112；GABA_A反向激動劑；GSK3 β 抑制劑，包括AZD1080、SAR502250及CEP16805；神經元菸鹼激動劑；選擇性M1激動劑；HDAC抑制劑；及微管親和力調控激酶(MARK)配體；或影響增加本發明化合物之效能、安全性、便利性或降低其不期望副作用或毒性之受體或酶的其他藥物。

本發明化合物之組合之實例包括與用於治療精神分裂症之藥劑之組合，例如與以下之組合：鎮靜劑、安眠藥、抗焦慮藥、抗精神病藥、抗焦慮劑、環吡咯酮、咪唑并吡啶、吡唑并嘧啶、弱安定劑、褪黑激素激動劑及拮抗劑、褪黑激素能藥劑、苯并二氮平、巴比妥酸鹽(barbiturate)、5-HT₂拮抗劑及諸如此類，例如：阿地唑侖(adinazolam)、阿洛巴比妥(allobarbitol)、阿洛米酮(alonimid)、阿普唑侖(aiprazolam)、胺磺必利

(amisulpride)、阿米替林(amitriptyline)、異戊巴比妥(amobarbital)、阿莫沙平(amoxapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、苯他西洋(bentazepam)、苯佐他明(benzoctamine)、溴替唑侖(brotizolam)、安非他酮(bupropion)、丁螺環酮(busprione)、仲丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、卡普脲(capuride)、卡波氯醛(carbocloral)、氯醛甜菜鹼、氯醛水合物、氯米帕明(clomipramine)、可那氮平(clonazepam)、氯哌嗪酮(cloperidone)、氯拉卓酸(clorazepate)、氯二氮平(chlordiazepoxide)、氯乙雙酯(clorethate)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氯氮平(clozapine)、環丙西洋(cyprazepam)、地昔帕明(desipramine)、環庚吡奎醇(dexclamol)、二氮平(diazepam)、氯醛比林(dichloralphenazone)、雙丙戊酸鈉(divalproex)、苯海拉明(diphenhydramine)、多慮平(doxepin)、艾司唑侖(estazolam)、乙氯維諾(ethchlorvynol)、依託咪酯(etomidate)、非諾班(fenobam)、氟硝西洋(flunitrazepam)、氟哌噻噸(flupentixol)、氟奮乃靜(fluphenazine)、氟西洋(flurazepam)、氟伏沙明(fluvoxamine)、氟西汀(fluxetine)、膦西洋(fosazepam)、格魯米特(glutethimide)、哈拉西洋(halazepam)、氟派醇(haloperidol)、羥嗪(hydroxyzine)、伊米帕明(imipramine)、鋰、氯羥去甲安定(lorazepam)、氯甲西洋(lormetazepam)、麥普替林(maprotiline)、甲氯喹酮(mecloqualone)、褪黑激素、甲苯巴比妥(mephobarbital)、甲丙胺酯(meprobamate)、甲喹酮(methaqualone)、咪達氟(midaflur)、咪達唑侖(midazolam)、奈法唑酮(nefazodone)、尼索胺酯(nisobamate)、硝西洋(nitrazepam)、去甲替林(nortriptyline)、奧氮平、去甲羥基安定(oxazepam)、副醛、帕羅西汀(paroxetine)、戊巴比妥(pentobarbital)、哌

拉平(perlapine)、奮乃靜、苯乙肼(phenelzine)、苯巴比妥(phenobarbital)、環丙安定(prazepam)、異丙嗪(promethazine)、丙泊酚(propofol)、普羅替林(protiptryline)、誇西洋(quazepam)、喹硫平(quetiapine)、瑞氯西洋(reclazepam)、利培酮(risperidone)、咯來米特(roletamide)、司可巴比妥(secobarbital)、舍曲林(sertraline)、舒普羅酮(suproelone)、替馬西洋(temazepam)、硫利達嗪、胺硯噁噸(thiothixene)、曲卡唑酯(tracazolate)、反苯環丙胺(tranlycypromaine)、曲唑酮(trazodone)、三唑侖(triazolam)、曲匹洋(trepipam)、三甲氧苯醯胺(tricetamide)、三氯福司(triclofos)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、曲美托嗪(trimetozine)、曲米帕明(trimipramine)、烏達西洋(uldazepam)、萬拉法辛(venlafaxine)、紮來普隆(zaleplon)、齊拉西酮(ziprasidone)、唑拉西洋(zolazepam)、唑吡坦(zolpidem)、及其鹽及其組合及諸如此類，或標的化合物可與使用物理方法(例如利用光療法或電刺激)結合投與。

在另一實施例中，本發明化合物可與以下物質組合使用：左旋多巴(具有或無選擇性腦外脫羧酶抑制劑，例如卡比多巴(carbidopa)或苄絲肼(benserazide))；抗膽鹼藥，例如比培立汀(biperiden)(視情況以其鹽酸鹽或乳酸鹽形式)及三己芬迪(trihexyphenidyl)(苯海索(benzhexol))鹽酸鹽；COMT抑制劑，例如恩他卡朋(entacapone)；MAO-B抑制劑；抗氧化劑；A2a腺苷受體拮抗劑；膽鹼能激動劑；NMDA受體拮抗劑；血清素受體拮抗劑及多巴胺受體激動劑，例如阿倫替莫(alentemol)、溴隱亭(bromocriptine)、非諾多洋(fenoldopam)、麥角乙脲(lisuride)、那高利特(naxagolide)、培高利特(pergolide)及普拉克索(pramipexole)。應瞭解，多巴胺激動劑可呈醫藥上可接受之鹽形式，例如阿倫替莫氫溴酸鹽、甲磺

酸溴隱亭、甲磺酸非諾多泮、那高利特鹽酸鹽及甲磺酸培高利特。

在另一實施例中本發明化合物可與來自以下之化合物組合使用：吩噻嗪 (phenothiazine)、硫代吡嗪、雜環二苯并氮呋、丁醯苯 (butyrophenone)、二苯基丁基六氫吡啶及吲哚酮類精神安定劑。吩噻嗪之適宜實例包括氯丙嗪、美索達嗪、硫利達嗪、醋奮乃靜 (acetophenazine)、氟奮乃靜、奮乃靜及三氟拉嗪。硫代吡嗪之適宜實例包括氯普噻嗪 (chlorprothixene) 及胺硯噻嗪。二苯并氮呋之實例係氯氮平。丁醯苯之實例係氟派醇。二苯基丁基六氫吡啶之實例係胍迷清 (pimozide)。吲哚酮之實例係嗎啉吲酮。其他精神安定劑包括洛沙平、舒必利 (sulpiride) 及利培酮。應瞭解，精神安定劑在與本發明化合物組合使用時可呈醫藥上可接受之鹽形式，例如鹽酸氯丙嗪、苯磺酸美索達嗪、鹽酸硫利達嗪、馬來酸醋奮乃靜、鹽酸氟奮乃靜、庚酸氟非那嗪 (flurphenazine enathate)、癸酸氟奮乃靜、鹽酸三氟拉嗪、鹽酸胺硯噻嗪、癸酸氟派醇、琥珀酸洛沙平及鹽酸嗎啉吲酮。奮乃靜、氯普噻嗪、氯氮平、氟派醇、胍迷清及利培酮通常係以非鹽形式使用。因此，本發明化合物可與以下組合使用：醋奮乃靜、阿侖替莫、阿立哌唑、氨磺必利 (amisulpride)、苯海索、溴隱亭、比培立汀、氯丙嗪、氯普噻嗪、氯氮平、二氮平、非諾多泮、氟奮乃靜、氟派醇、左旋多巴、左旋多巴與苄絲肼、左旋多巴與卡比多巴、麥角乙脲、洛沙平、美索達嗪、嗎啉吲酮、那高利特、奧氮平、培高利特、奮乃靜、胍迷清、普拉克索、喹硫平、利培酮、舒必利、丁苯那嗪、三己芬迪、硫利達嗪、胺硯噻嗪、三氟拉嗪或齊拉西酮。

本發明化合物之組合之實例包括與用於治療疼痛之藥劑之組合，例

如非類固醇抗發炎劑，例如阿斯匹林(aspirin)、雙氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳(duflunisal)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、萘普生(naproxen)、奧沙普秦(oxaprozin)、吡羅昔康(piroxicam)、舒林酸(sulindac)及妥美汀(tolmetin)；COX-2抑制劑，例如塞來昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、406381及644784；CB-2激動劑，例如842166及SAB378；VR-1拮抗劑，例如AMG517、705498、782443、PAC20030、V114380及A425619；緩激肽B1受體拮抗劑，例如SSR240612及NVPSAA164；鈉通道阻斷劑及拮抗劑，例如VX409及SPI860；一氧化氮合酶(NOS)抑制劑(包括iNOS及nNOS抑制劑)，例如SD6010及274150；甘胺酸位點拮抗劑，包括拉科醯胺(lacosamide)；神經元菸鹼激動劑，例如ABT 894；NMDA拮抗劑，例如AZD4282；鉀通道開放劑；AMPA/紅藻胺酸受體拮抗劑；鈣通道阻斷劑，例如辛抗寧(ziconotide)及NMED160；GABA-A受體IO調節劑(例如，GABA-A受體激動劑)；基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑；血栓溶解劑；類鴉片止痛藥，例如可待因(codeine)、芬太尼(fentanyl)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、左嗎南(levorphanol)、得美樂(meperidine)、美沙酮(methadone)、嗎啡(morphine)、羥考酮(oxycodone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、戊唑辛(pentazocine)、丙氧芬(propoxyphene)；嗜中性球抑制性因子(NIF)；普拉克索(pramipexole)、羅匹尼羅(ropinirole)；抗副交感神經藥；金剛烷胺；單胺氧化酶B15 (「MAO-B」)抑制劑；5-HT受體激動劑或拮抗劑；mGlu5拮抗劑，例如AZD9272； α 激動劑，例如AGN XX/YY；神經元菸鹼激動劑，例如ABT894；NMDA受體激動劑或

拮抗劑，例如 AZD4282；NK1 拮抗劑；選擇性血清素再攝取抑制劑（「SSRI」）及 / 或選擇性血清素及去甲腎上腺素再攝取抑制劑（「SSNRI」），例如度洛西汀(duloxetine)；三環抗抑鬱藥、去甲腎上腺素調節劑；鋰；丙戊酸鹽；加巴噴丁(gabapentin)；普瑞巴林(pregabalin)；利紮曲普坦(rizatriptan)；佐米曲普坦(zolmitriptan)；那拉曲坦(naratriptan)及舒馬曲坦(sumatriptan)。

本發明化合物可與可用於增強睡眠品質及預防及治療睡眠病症及睡眠紊亂之化合物組合投與，包括(例如)鎮靜劑、安眠藥、抗焦慮藥、抗精神病藥、抗焦慮劑、抗組織胺、苯并二氮平、巴比妥酸鹽、環吡咯酮、食慾激素拮抗劑、 α -1 拮抗劑、GABA 激動劑、5-HT₂ 拮抗劑(包括 5-HT_{2A} 拮抗劑及 5-HT_{2A/2C} 拮抗劑)、組織胺拮抗劑(包括組織胺 H₃ 拮抗劑)、組織胺 H₃ 反向激動劑、咪唑并吡啶、弱安定劑、褪黑激素激動劑及拮抗劑、褪黑激素能藥劑、其他食慾激素拮抗劑、食慾激素激動劑、前動力蛋白(prokineticin)激動劑及拮抗劑、吡唑并嘧啶、T 型鈣通道拮抗劑、三唑并吡啶、及諸如此類，例如：阿地唑侖、阿洛巴比妥、阿洛米酮、阿普唑侖、阿米替林、異戊巴比妥、阿莫沙平、阿莫達非尼(armodafinil)、APD-125、苯他西泮、苯佐他明、溴替唑侖、安非他酮、丁螺環酮、仲丁巴比妥、布他比妥、卡普瑞林、卡普脲、卡波氯醛、氯醛甜菜鹼、氯醛水合物、氯二氮平、氯米帕明、可那氮平、氯哌嗪酮、氯拉卓酸、氯乙雙酯、氯氮平、可那氮平、環丙西泮、地昔帕明、環庚吡奎醇、二氮平、氯醛比林、雙丙戊酸鈉、苯海拉明、多慮平、EMD-281014、依利色林(eplivanserin)、艾司唑侖、左旋佐匹克隆(eszopiclone)、乙氯維諾、依託咪酯、非諾班、氟硝西泮、氟西泮、氟伏沙明、氟西汀、麟西泮、加波沙

朵(gaboxadol)、格魯米特、哈拉西洋、羥嗪、伊布莫侖、伊米帕明、因地普隆(indiplon)、鋰、氯羥去甲安定、氯甲西洋、LY-156735、麥普替林、MDL-100907、甲氯喹酮、褪黑激素、甲苯巴比妥、甲丙胺酯、甲喹酮、甲乙哌酮(methypylon)、咪達氟、咪達唑侖、莫達非尼、奈法唑酮、NGD-2-73、尼索胺酯、硝西洋、去甲替林、去甲羥基安定、副醛、帕羅西汀、戊巴比妥、哌拉平、奮乃靜、苯乙肼、苯巴比妥、環丙安定、異丙嗪、丙泊酚、普羅替林、誇西洋、雷美替胺、瑞氯西洋、咯來米特、司可巴比妥、舍曲林、舒普羅酮(suproclone)、TAK-375、替馬西洋、硫利達嗪、噻加賓、曲卡唑酯、反苯環丙胺、曲唑酮、三唑侖、曲匹洋、三甲氧苯醋醯胺、三氯福司、三氟拉嗪、曲美托嗪、曲米帕明、烏達西洋、萬拉法辛、紮來普隆、唑拉西洋、佐匹克隆(zopiclone)、唑吡坦及其鹽及其組合及諸如此類，或本發明化合物可與使用物理方法(例如利用光療法或電刺激)結合投與。

本發明化合物可單獨或與NMDA受體拮抗劑(例如美金剛)組合或與乙醯膽鹼酯酶抑制劑(AChEI) (例如多奈派齊)組合用於治療中度至嚴重阿茲海默氏型失智症。

本發明化合物可單獨或與加蘭他敏、利凡斯的明或多奈派齊組合用於治療輕度至中度阿茲海默氏型失智症。

本發明化合物可單獨或與利凡斯的明組合用於治療與帕金森氏病相關之失智症。

本發明化合物可單獨或與卡比多巴及左旋多巴組合用於治療患有晚期帕金森氏病之患者之運動波動。

當向患者投與本發明之組合療法時，組合之治療劑或包含治療劑之

醫藥組合物可以任何次序、例如依序、並行、一起、同時及諸如此類投與。該組合療法中各種活性劑之量可為不同量(不同劑量)或相同量(相同劑量)。本發明化合物及其他治療劑可以固定量(劑量)存於單一劑量單元(例如膠囊、錠劑及諸如此類)中。

本發明化合物之 $\alpha 7$ nAChR正向異位調節劑(PAM)活性可使用業內已知之分析來測試。本文所述之 $\alpha 7$ nAChR PAMs在如實例中所述之自動化膜片鉗(patch-clamp)電生理學功能分析中具有活性。該分析係使用IonFlux HT以全細胞、群體膜片組態(population patch configuration)實施。參見Golden等人, *Assay Drug Dev. Technol.* (2011) 9:608-619。評估化合物在天然 $\alpha 7$ 激動劑乙醯膽鹼存在及不存在下調節在HEK細胞系中穩定表現之人類 $\alpha 7$ nAChR之功能的能力。藉由在不同濃度下實施一系列該等量測,測定 $\alpha 7$ nAChR PAMs之有效濃度(EC_{50})。參見Spencer等人 *Assay Drug Dev. Technol.* (2012) 10:313-324。

本發明亦包括製備式I化合物之方法。本發明化合物可根據以下反應方案及實例及其修改,使用輕易獲得之起始材料、試劑及習用合成程序輕易地製得。在該等反應中,亦可利用熟習此項技術者已知但未更詳細提及之變化形式。此外,根據以下反應方案及實例,熟習此項技術者可輕易地明瞭製備本發明化合物之其他方法。除非另有指示,否則所有變量皆如上文定義。以下反應方案及實例僅用於闡釋本發明及其實踐。

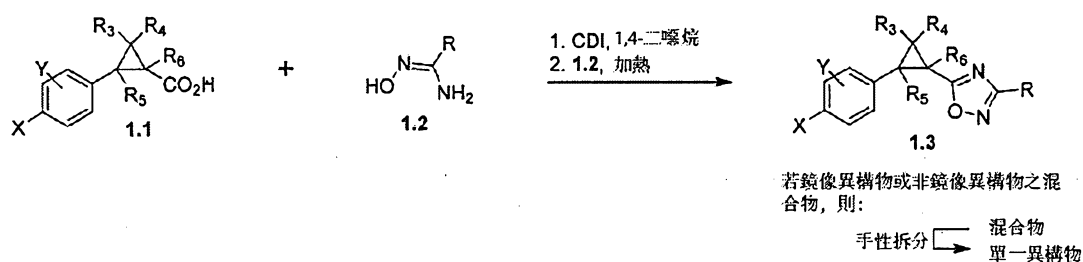
一般方案

本發明化合物可根據以下反應方案及具體實例或其修改形式、使用容易獲得之起始材料、試劑及習用合成程序容易地製得。在該等反應中,亦可利用自身為彼等熟習此項技術者已知但未更詳細提及之變化形式。熟

習此項技術者參閱以下方案可容易地理解及瞭解製備本發明中所主張之化合物之一般程序。

本發明之許多化合物可根據方案1製得，其中使酸**1.1**與CDI在1,4-二噁烷中反應且隨後於升高溫度下用1,4-二噁烷中之醯胺肟**1.2**處理，從而得到產物**1.3**。此轉變中可使用其他偶合劑(例如EDC及HOAt)及溶劑(例如甲苯)。若**1.3**係鏡像異構物或非鏡像異構物之混合物，則該混合物可藉由手性層析來分離 或者，**1.1**及**1.2**可以單一鏡像異構物或非鏡像異構物形式採用以獲得在單一鏡像異構物或非鏡像異構物中富集之**1.3**。亦可採用形成噁二唑之其他方法，例如於升高溫度下在碳酸鉀(或其他鹼)存在下在乙醇(或其他溶劑)中使酸**1.1**之相應酯與醯胺肟**1.2**反應，或在EDC及HOAt存在下使酸**1.1**與醯胺肟**1.2**反應，之後向反應混合物中添加T3P，或用四氫呋喃中之TBAF處理經分離中間體。

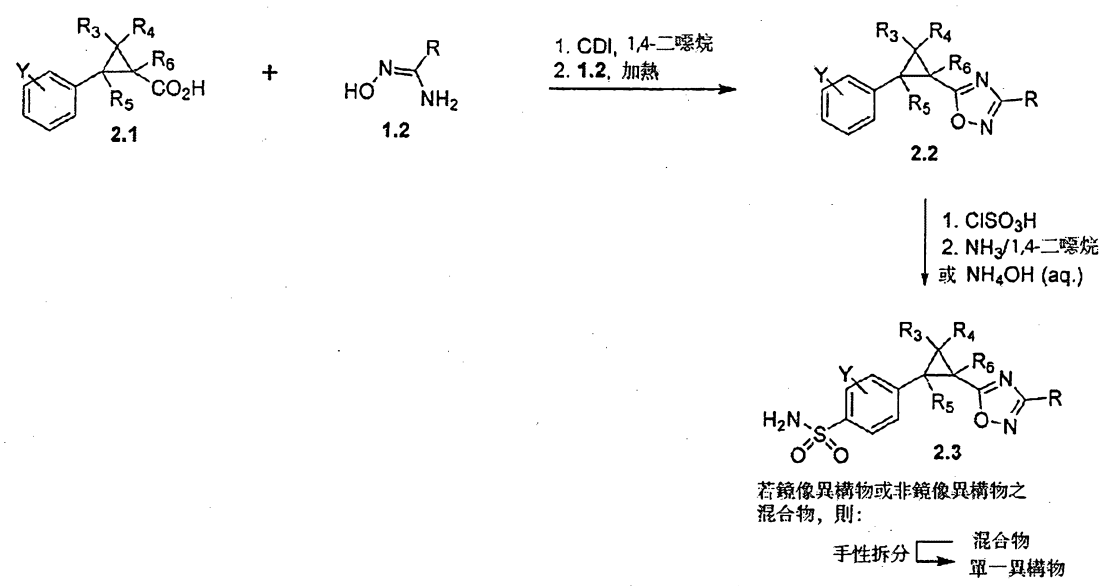
方案1



以類似方式，可根據方案2製備本發明之其他化合物，其中首先使酸**2.1**與CDI在1,4-二噁烷中反應且隨後於升高溫度下用1,4-二噁烷中之醯胺肟**1.2**處理，從而得到產物**2.2**。若**2.2**係鏡像異構物或非鏡像異構物之混合物，則該混合物可藉由手性層析來分離 或者，**2.1**及**1.2**可以單一鏡像異構物或非鏡像異構物形式採用以獲得在單一鏡像異構物或非鏡像異構物中富集之**2.2**。隨後藉由用淨氯磺酸(或鹵化溶劑與氯磺酸之混合物)處理來磺醯化噁二唑**2.2**，之後用溶劑(例如水、1,4-二噁烷、四氫呋喃、甲醇)中之氨

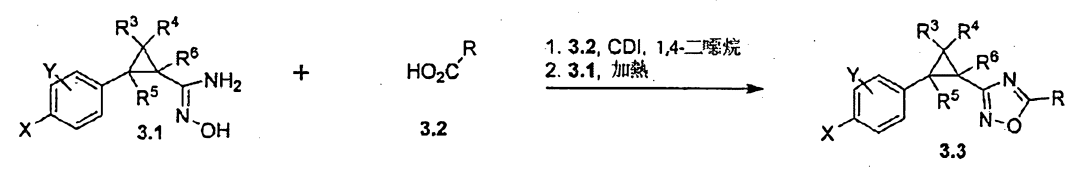
溶液處理所得磺醯氯，從而得到磺醯胺產物**2.3**。

方案2



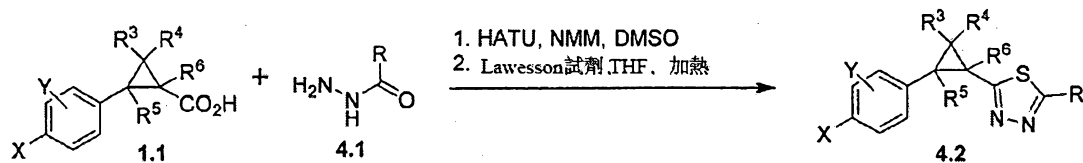
本發明之其他化合物可根據方案3製備，其中環丙烷中間體**3.1**係醯胺肟。使酸**3.2**與CDI在1,4-二噁烷中反應且隨後用醯胺肟**3.1**處理並升溫至升高溫度，從而得到產物**3.3**。

方案3



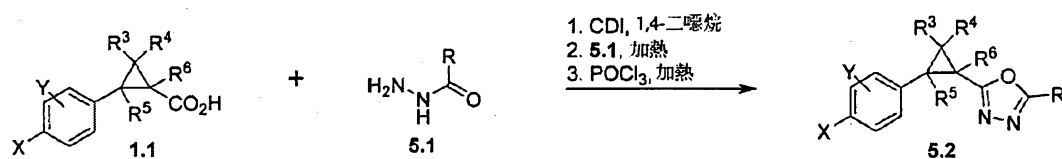
另外，本發明化合物可根據方案4製備，其中在HATU及NMM存在下使酸**1.1**與醯肼**4.1**反應。可採用其他偶合劑及條件以實現此轉變。隨後將所得醯肼用Lawesson試劑處理並升溫至升高溫度，從而得到噻二唑產物**4.2**。其他硫代硫酸化試劑(例如P₄S₁₀及六甲基二矽氧烷或六甲基二矽硫烷)及溶劑(例如1,4-二噁烷)可用於此轉變。另外，在硫代硫酸化後，可採用去水試劑(例如PTSA)以有利於雜環之形成。

方案4



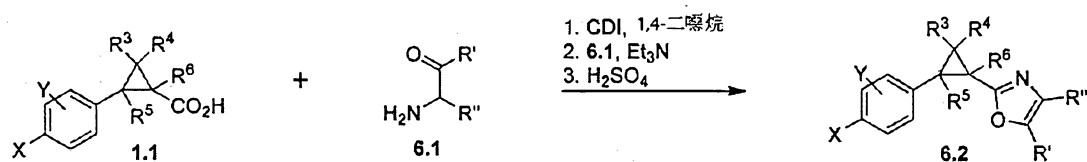
本發明之其他化合物可根據方案5製備，其中使酸**1.1**與CDI在1,4-二噁烷中反應且隨後於升高溫度下用醯肼**5.1**處理，之後藉由於升高溫度下用磷(V)醯氯處理使所得醯胺去水，從而得到產物**5.2**。可採用其他偶合劑及條件以實現此轉變。其他去水試劑(例如Burgess試劑或三氟甲磺酸酐)亦可用於此轉變。

方案5



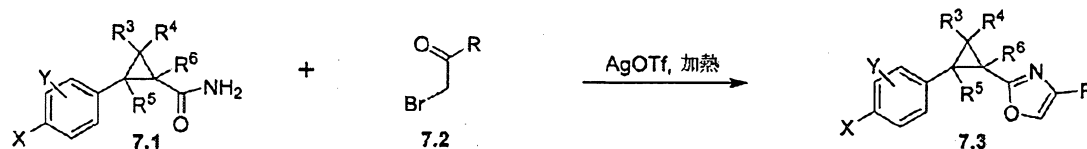
本發明之某些含有噁唑之化合物可根據方案6製備，其中使酸**1.1**與CDI在1,4-二噁烷中反應且隨後用胺基酮**6.1**處理，之後藉由用硫酸處理使所得醯胺環化去水，從而得到產物**6.2**。可採用其他偶合及去水試劑及條件以實現此轉變。

方案6



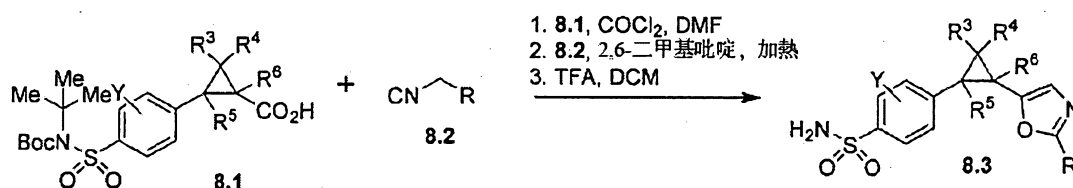
另外，本發明之其他含有噁唑之化合物可根據方案7製備，其中於升高溫度下在三氟甲烷磺酸銀存在下使**7.1**與鹵酮**7.2**反應，從而得到產物**7.3**。可採用其他軟路易斯酸(Lewis acid) (例如三氟化硼合二乙醚)及鹵化物(例如氯化物或碘化物)以實現此轉變。另外，在**7.1**及**7.2**之偶合後，可採用去水試劑以完成噁唑之形成。

方案7



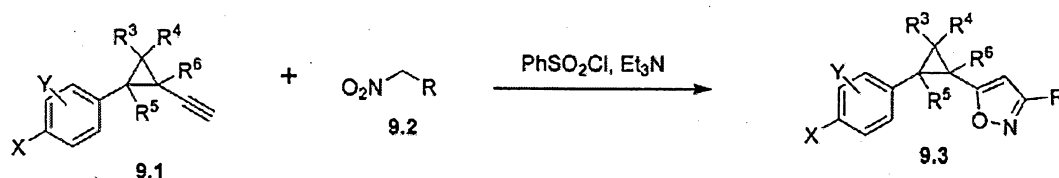
本發明其他含有噁唑之化合物可根據方案8製備，其中首先使酸**8.1**與草酰氯及DMF反應，之後於升高溫度下在2,6-二甲基吡啶存在下使所得酰氯與異氰化物**8.2**反應並用三氟乙酸處理所得噁唑以移除第三丁基及胺基甲酸第三丁基酯基團保護基團，從而得到產物**8.3**。可採用其他鹼、偶合條件及酸(例如HCl)以實現該等轉變。

方案8



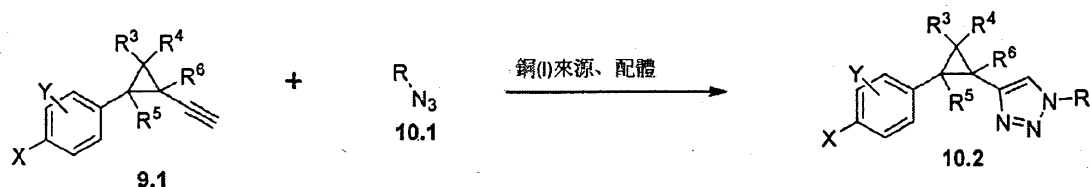
另外，本發明化合物可根據方案9製備，其中炔烴**9.1**與氧化脒(藉由在三乙胺存在下用苯磺酰氯處理硝基烷烴**9.2**來原位形成)參與[3+2]環加成，從而得到異噁唑**9.3**。可採用其他氧化脒前體(例如肟或氯肟)、硝基烷烴之活化試劑(例如POCl₃)及鹼(例如吡啶)以實現此轉變。

方案9



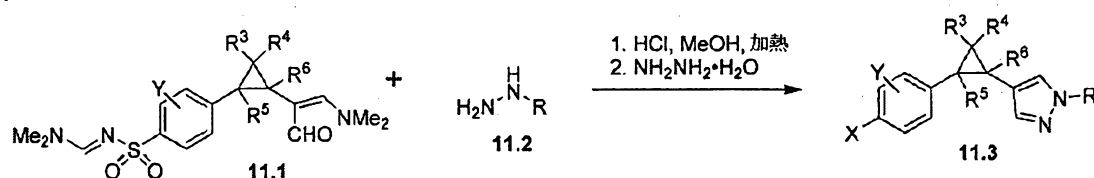
本發明之某些含有三唑之化合物可根據方案10製備，其中在銅(I)來源及適當配體存在下炔烴**9.1**與疊氮化物**10.1**參與銅催化之[3+2]偶極環加成，從而得到三唑**10.2**。

方案10



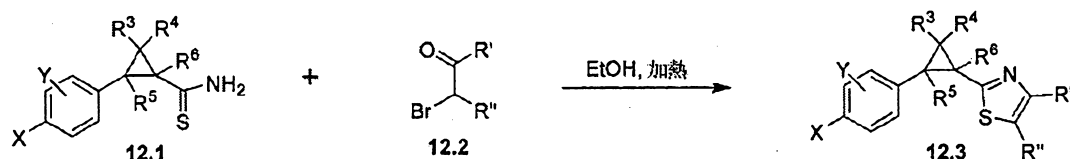
另外，本發明化合物可根據方案11製備，其中於升高溫度下在甲醇中之HCl存在下使醛11.1與肼11.2反應，之後藉由用水合肼處理移除甲脞保護基團，從而得到吡唑11.3。

方案11



本發明之其他化合物可根據方案12製備，其中於升高溫度下使硫醯胺12.1與鹵酮12.2在乙醇中反應，從而得到產物12.3。類似於方案7，亦可採用軟路易斯酸及其他鹵化物及溶劑以實現此轉變。另外，在12.1及12.2之偶合後，可採用去水試劑以有利於雜環之形成。

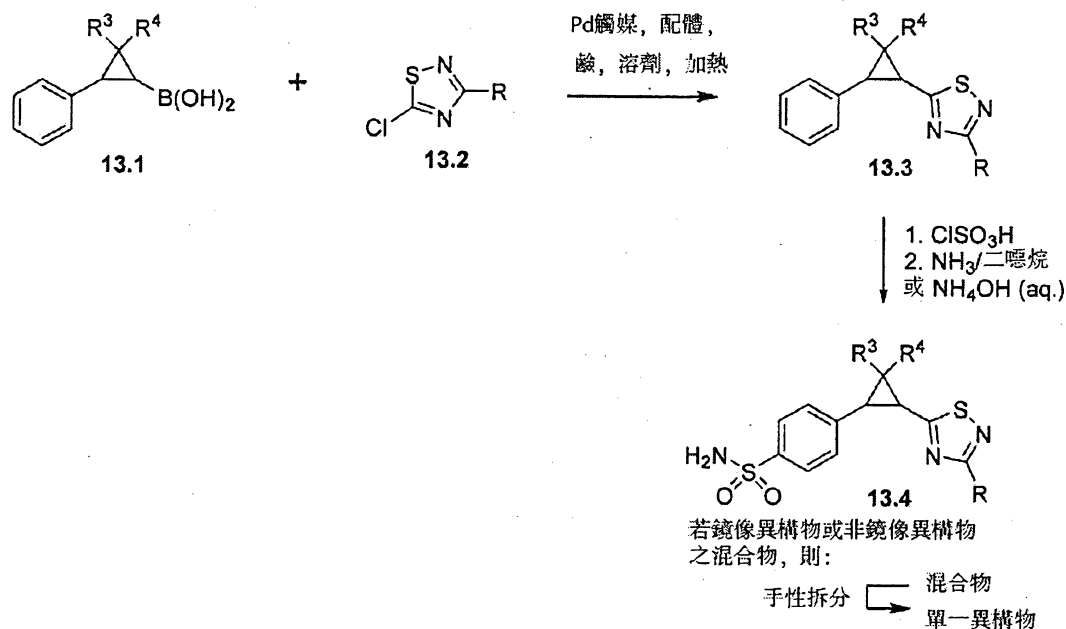
方案12



本發明之許多化合物可根據方案13製備，其中在鈀催化之條件下使酮13.1與雜芳基氯13.2反應，從而得到產物13.3。此反應中可採用多種不同觸媒(包括含有諸如鎳等其他金屬之彼等)、配體、鹼及溶劑。亦可使用硼酸酯或其他酮酸衍生物作為酮13.1之替代物以及雜芳基氯13.2 (包括溴化物、碘化物、三氟甲磺酸酯或甲苯磺酸)之替代物。隨後藉由用淨氯磺酸(或鹵化溶劑與氯磺酸之混合物)處理來磺醯化噻二唑13.3，之後用溶劑(例如水、1,4-二噁烷、四氫呋喃、甲醇)中之氨溶液處理所得磺醯

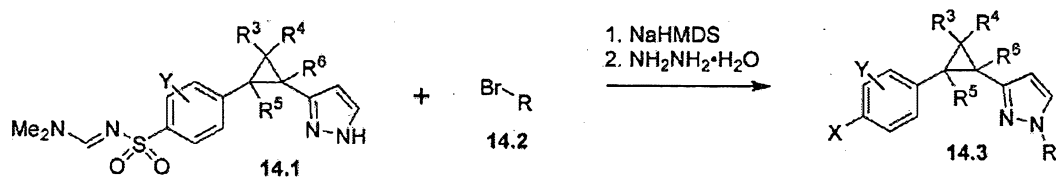
氯，從而得到磺醯胺產物**13.4**。若**13.4**係鏡像異構物或非鏡像異構物之混合物，則該混合物可藉由手性層析來分離 或者，**13.1**、**13.2**及**13.3**可以單一鏡像異構物或非鏡像異構物形式採用以獲得在單一鏡像異構物或非鏡像異構物中富集之**13.4**。

方案13



本發明之其他化合物可根據方案14製備，其中將吡啶**14.1**用NaHMDS處理且隨後與烷基(或雜烷基或環烷基或雜環基)溴化物**14.2**反應，之後用水合肼處理，從而得到產物**14.3**。此程序中可使用溴化物**14.2**之替代物，包括相應氯化物、碘化物、甲磺酸鹽、甲苯磺酸或三氟甲磺酸酯，且其他鹼(例如LDA、NaH或第三丁醇鉀)亦可用於此轉變。

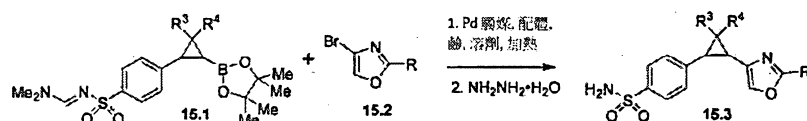
方案14



另外，本發明之某些化合物可根據方案15製備，其中在鈀催化之條

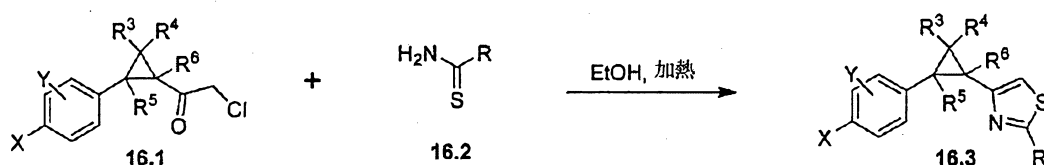
件下使硼酸酯**15.1**與雜芳基溴**15.2**反應，之後用水合肼處理，從而得到產物**15.3**。亦可使用硼酸酯或其他硼酸衍生物作為硼酸**15.1**之替代物以及雜芳基氯**15.2** (包括溴化物、碘化物、三氟甲磺酸酯或甲苯磺酸)之替代物。此反應中可採用多種不同觸媒(包括其他金屬，例如鎳)、配體、鹼及溶劑。

方案15



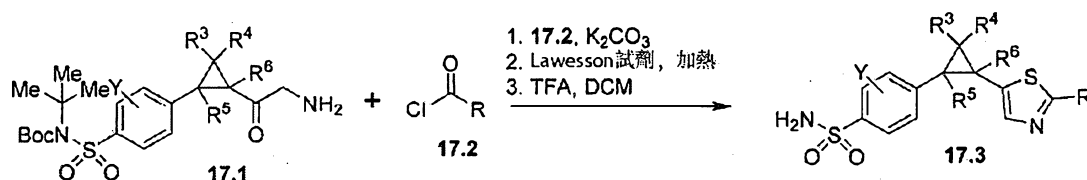
本發明之某些含有噻唑之化合物可根據方案16製備，其中於升高溫度下使鹵酮**16.1**與硫脲胺**16.2**在乙醇中反應，從而得到產物**16.3**。類似於方案7及12，亦可採用軟路易斯酸及其他鹵化物及溶劑以實現此轉變。另外，在**16.1**及**16.2**之偶合後，可採用去水試劑以完成雜環之形成，且可包括胺鹼以隔離反應期間形成之酸。可採用**16.2**之脒變體以供應相應咪唑，隨後可藉由在鹼存在下用烷基鹵化物處理將其*N*-烷基化。

方案16



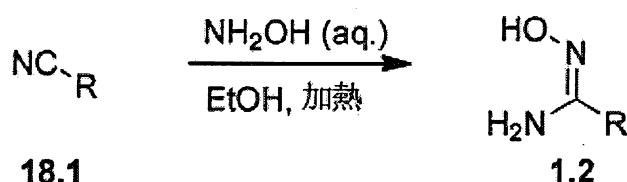
另外，本發明之其他含有噻唑之化合物可根據方案17製備，其中在碳酸鉀存在下使胺**17.1**與鹵氯**17.2**反應且於升高溫度下用Lawesson試劑處理所得鹵胺，之後用三氟乙酸處理，從而得到噻唑**17.3**。其他鹼、硫代硫酸酸化試劑及酸可用於該等轉變。

方案17



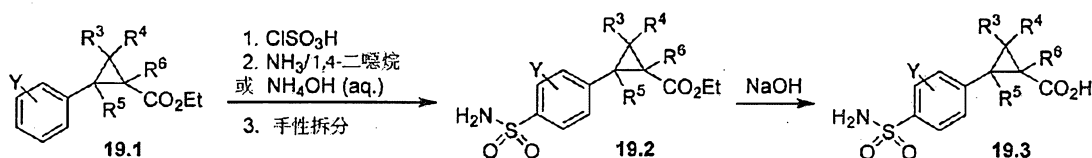
一些有用之合成中間體(如醯胺脒**1.2**)可根據方案18製備，其中於升高溫度下用脛胺處理腈**18.1**，從而得到醯胺脒**1.2**。其他溶劑及脛胺之形式(例如鹽酸鹽；若採用此形式，則反應混合物中亦可包括適宜鹼(例如碳酸鈉))可用於此轉變。

方案18



有用之合成中間體(如**19.3**)可根據方案19製備。順序始於藉由用淨氯磺酸(或鹵化溶劑與氯磺酸之混合物)處理磺醯化酯**19.1**，之後用溶劑(例如水、1,4-二噁烷、四氫呋喃、甲醇)中之氨溶液處理所得磺醯氯並手性拆分異構混合物，從而得到鏡像純磺醯胺**19.2**。隨後可藉由用氫氧化鈉處理來皂化酯**19.2**，從而得到酸**19.3**。其他鹼(例如氫氧化鋰或三甲基矽醇鉀)可用於此轉變。

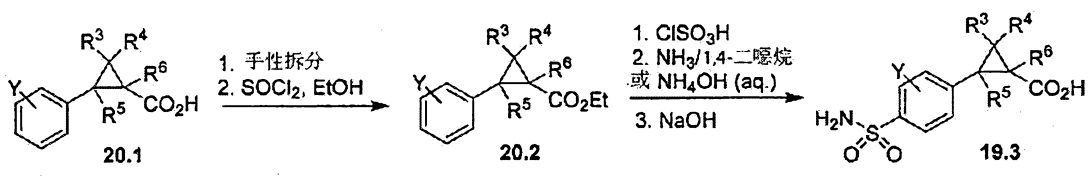
方案19



中間體如**19.3**之另一方法闡釋於方案20中。順序始於手性拆分酸**20.1**之異構混合物，之後藉由用乙醇中之亞硫醯氯處理酯化所得鏡像純酸，從而得到酯**20.2**。接下來，藉由用淨氯磺酸(或鹵化溶劑與氯磺酸之混合物)處理來磺醯化酯**20.2**，之後用溶劑(例如水、1,4-二噁烷、四氫呋喃)

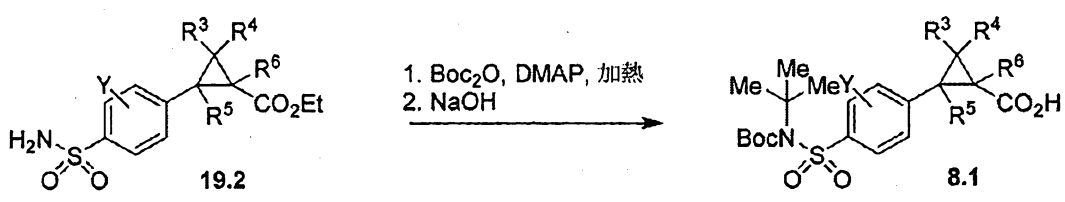
喃、甲醇)中之氨溶液處理所得磺醯氯。所得磺醯胺之皂化隨後得到酸19.3。其他酯化方法(例如藉由使用烷基鹵化物及鹼)及用於皂化之其他鹼可用於此順序。

方案20



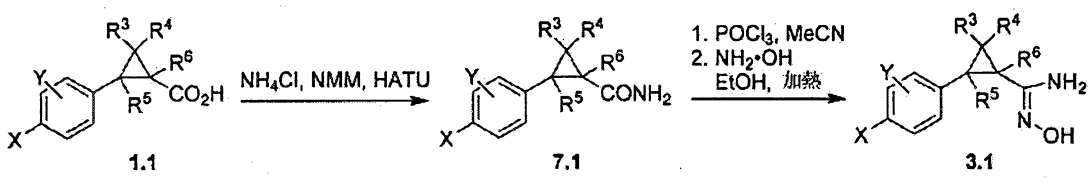
中間體(如8.1)可根據方案21製備。於升高溫度下在DMAP存在下用二碳酸二第三丁基酯處理磺醯胺19.2，之後皂化所得雙保護之磺醯胺，從而得到酸8.1。其他標準皂化條件可用於此順序。

方案21



中間體(如醯胺肟3.1)可根據方案22製備。此順序始於酸1.1，藉由在HATU及NMM (其他偶合劑及鹼亦可用於此反應)存在下與氯化銨偶合將其轉化成醯胺7.1。隨後用POCl3 (亦可採用其他去水試劑)使醯胺7.1去水，之後用羥胺處理所得腈，從而得到醯胺肟3.1。

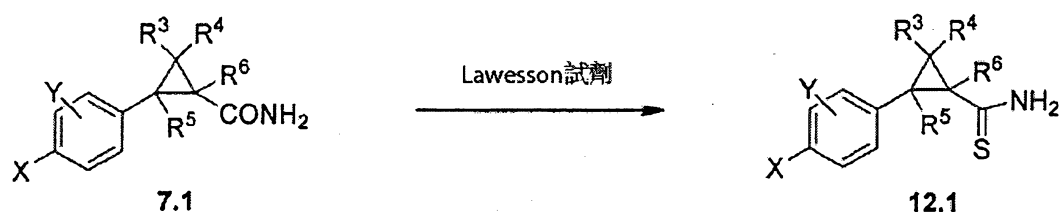
方案22



本發明中之中間體(如12.1)可根據方案23製備，其中用Lawesson試劑處理醯胺7.1，從而得到硫醯胺12.1。其他硫代硫酸化試劑可用於此轉變。在涉及類似於12.1之化合物之本發明方案中可採用硫醯胺12.1作為中

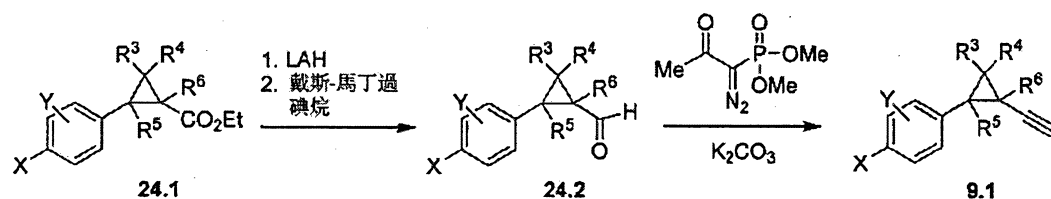
間體。

方案23



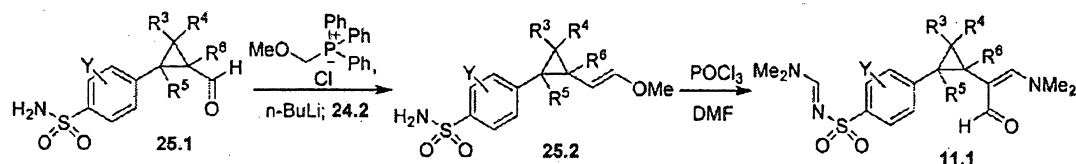
中間體(如炔烴**9.1**)可根據方案24製備。藉由用LAH處理還原酯**24.1**並藉由用戴斯-馬丁過碘烷處理氧化所得醇，從而得到醛**24.2**。其他還原劑(例如DIBAL)及氧化劑(例如Collin試劑、PCC或PDC)可用於該等轉變。隨後可在碳酸鉀存在下使醛**24.2**與(1-重氮基-2-側氧基丙基)膦酸二甲基酯反應，從而得到炔烴**9.1**。其他鹼可用於此轉變。

方案24



中間體(如**11.1**)可根據方案25製備。順序始於於低溫下用正丁基鋰處理(甲氧基甲基)三苯基氯化磷及隨後使所得偶極體與醛**25.1**反應，從而得到烯醇醚**25.2**。隨後可用DMF中之POCl₃處理烯醇醚**25.2**，從而得到醛**11.1**。

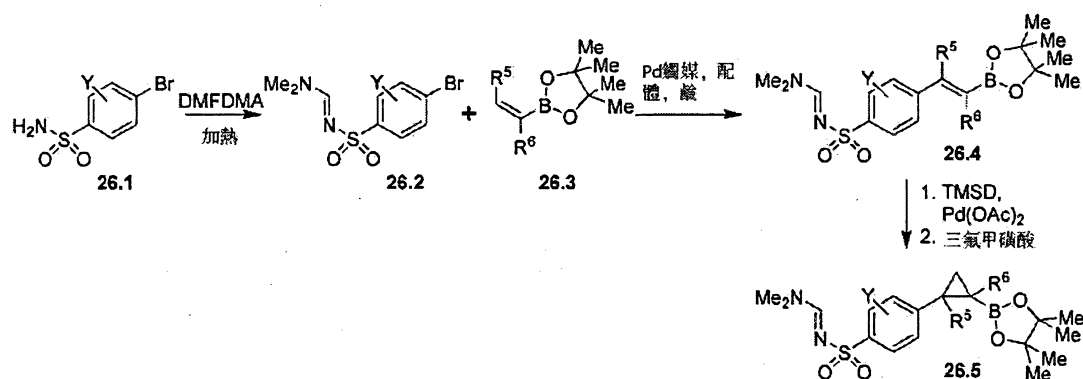
方案25



其他有用之中間體(如**26.5**)可根據方案26製備。順序始於於升高溫度下用DMF-DMA處理磺醯胺**26.1**，從而得到芳基溴**26.2**。隨後使芳基溴

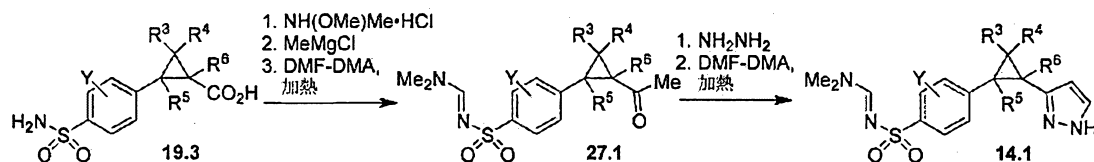
26.2與硼酸烯基酯26.3在鈀催化之條件下反應，從而得到硼酸苯乙烯基酯26.4。此反應中可採用多種不同觸媒(包括其他金屬，例如鎳)、配體、鹼及溶劑。隨後可在乙酸鈀存在下用TMSD處理硼酸苯乙烯基酯26.4，之後用三氟甲磺酸處理所得環丙烷，從而得到硼酸環丙基酯26.5。其他鈀(以及銅及銻)觸媒可用於環丙化反應。

方案26



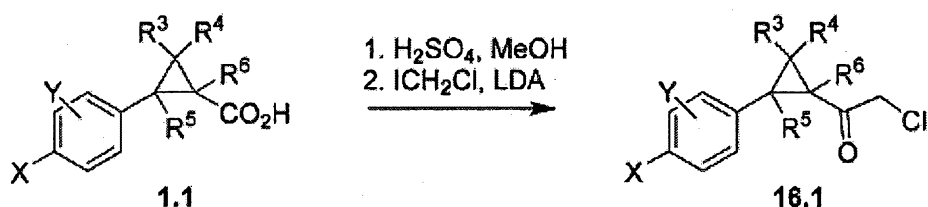
中間體(如吡啶14.1)可根據方案27製備。順序始於用*N,O*-二甲基脛胺鹽酸鹽處理酸19.3，之後使所得Weinreb醯胺與甲基氯化鎂反應且隨後用DMF-DMA處理所得酮，從而得到甲脒27.1。隨後可用肼處理甲脒27.1，之後用DMF-DMA處理，從而得到吡啶14.1。

方案27



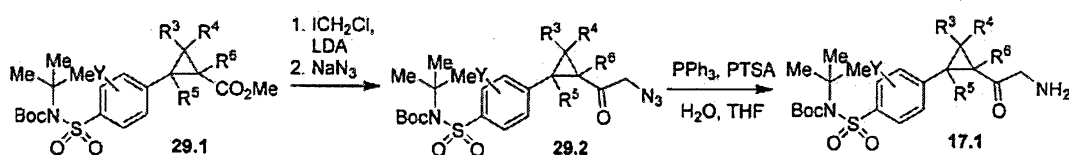
目標鹵酮中間體(如16.1)可根據方案28製備，其中在甲醇存在下用硫酸處理酸1.1且隨後使所得酯與氯碘甲烷在LDA存在下反應，從而得到鹵酮16.1。其他鹼可用於此轉變。

方案28



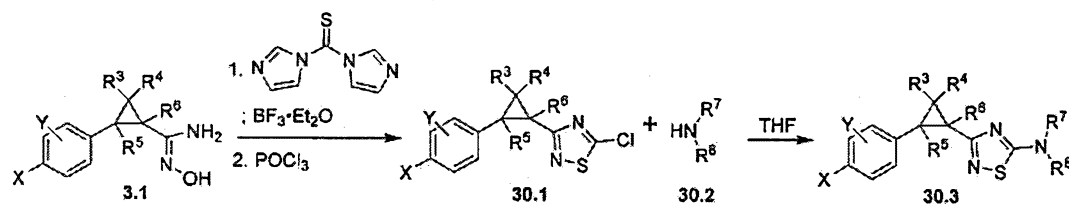
其他有用之中間體(如17.1)可根據方案29製備。順序始於使酯29.1與氯碘甲烷在LDA存在下反應，之後用疊氮化鈉處理所得鹵酮，從而得到疊氮化物29.2。隨後可藉由在PTSA存在下在水與四氫呋喃之混合物中用三苯基磷處理來還原疊氮化物29.2，從而得到胺17.1。其他還原試劑、酸及溶劑可用於此轉變。

方案29



本發明中之其他化合物可根據方案30製備，其中首先使醯胺肟3.1與1,1'-硫代羰基二咪唑反應且隨後用三氟化硼合二乙醚處理以形成相應噻二唑酮，隨後將其用氧氯化磷處理，從而得到氯噻二唑30.1。其他路易斯酸及鹵化試劑(例如PCl₅、亞硫醯氯及*N*-氯琥珀醯亞胺)可用於該等轉變。可於環境或升高溫度下使氯噻二唑30.1與一級或二級胺30.2反應，從而得到胺基噻二唑30.3。或者，可使氯噻二唑30.1與醇反應以形成相應烷氧基噻二唑。

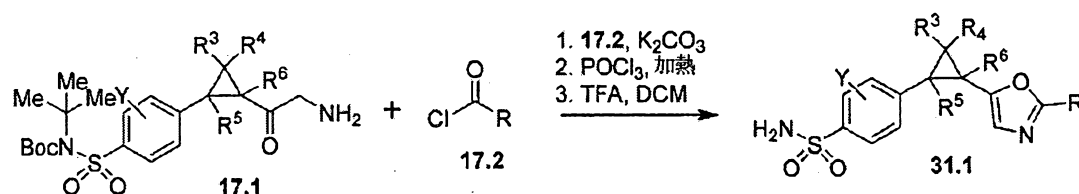
方案30



另外，本發明中之化合物可根據方案31製備，其中使胺17.1與醯氯

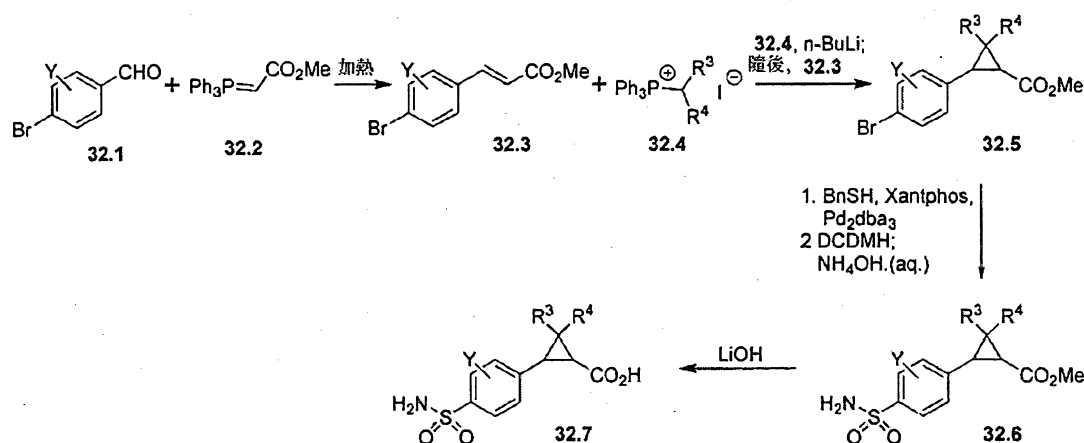
17.2在碳酸鉀存在下反應且於升高溫度下用氧氯化磷處理所得醯胺，之後用三氟乙酸處理，從而得到噁唑**31.1**。其他鹼、去水試劑及酸可用於該等轉變。

方案31



本發明中之其他化合物可根據方案32製備，其始於藉由於升高溫度下與磷烷**32.2**反應來使醛**32.1**進行 Wittig 烯烴化，從而得到肉桂酸酯**32.3**。隨後使肉桂酸酯**32.3**與偶極體前體**32.4**在正丁基鋰存在下反應，從而得到環丙烷**32.5**。隨後使環丙烷**32.5**與苯基甲烷硫醇在鈀觸媒(例如參(二亞苄基丙酮)二鈀(0))、配體(例如Xantphos)及鹼(例如*N,N*-二異丙基乙胺)存在下反應以將芳基溴轉化成相應硫醚，隨後將其用DCDMH、之後氫氧化銨處理，從而得到磺醯胺**32.6**。其他鈀觸媒或前觸媒、配體、鹼及鹵化試劑(例如磺醯氯)可用於該等轉變。藉由用氫氧化鋰處理來皂化磺醯胺**32.6**之甲基酯隨後得到酸**32.7**。

方案32

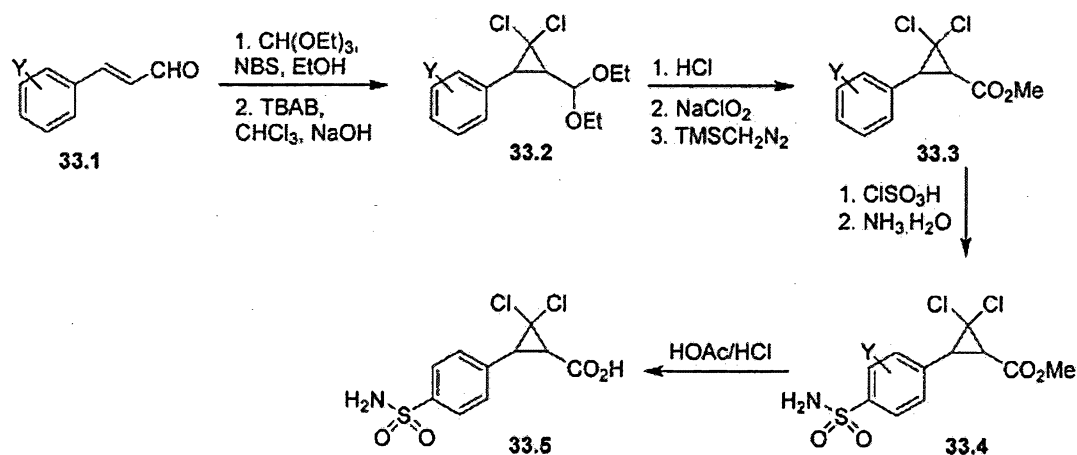


本發明中之其他化合物可根據方案33製備，其始於將醛**33.1**保護為

第 78 頁(發明說明書)

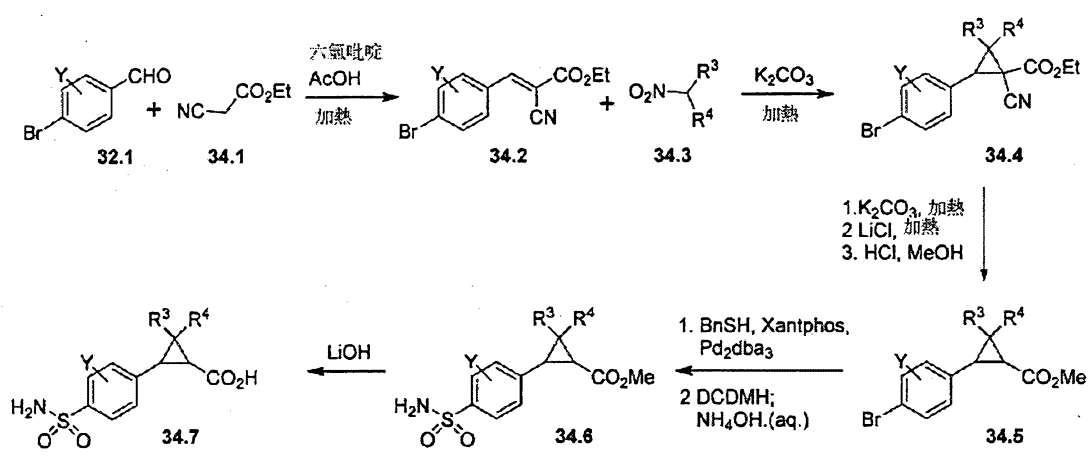
縮醛，之後在氯仿與濃縮水性強鹼(例如氫氧化鈉)之混合物用相轉移觸媒(例如TBAB)處理，從而得到二氯環丙烷**33.2**。隨後用酸(例如HCl)處理二氯環丙烷**33.2**以移除縮醛，將所得醛用亞氯酸鈉(或其他適宜氧化劑，例如TPAP)氧化成相應羧酸，且藉由用三甲基矽基重氮甲烷處理將此酸轉化成甲基酯**33.4**。隨後用乙酸中之HCl處理酯**33.4**以供應酸**33.5**。

方案33



本發明中之其他化合物可根據方案34製備，其中首先使醛**32.1**與乙酸酐**34.1**在六氫吡啶及乙酸存在下反應，從而產生苯乙基酯**34.2**。隨後於升高溫度下在鹼存在下使酯**34.2**與硝基烷烴**34.3**反應，從而得到環丙烷**34.4**。隨後可將環丙烷**34.4**皂化、脫羧酸化，並將嵌入腈水解，從而產生甲基酯**34.5**。隨後使甲基酯**34.5**與苯基甲烷硫醇在鈀觸媒(例如參(二亞苳基丙酮)二鈀(0))、配體(例如Xantphos)及鹼(例如二異丙基乙胺)存在下反應以將芳基溴轉化成相應硫醚，隨後將其用DCDMH、之後氫氧化鉍處理，從而得到磺醯胺**34.6**。其他鈀觸媒或前觸媒、配體、鹼及鹵化試劑(例如磺醯氯)可用於該等轉變。藉由用氫氧化鋰處理來皂化磺醯胺**34.6**之甲基酯隨後得到酸**34.7**。

方案34



應瞭解，在涉及類似中間體以產生本發明之替代化合物之其他方案中，前述反應方案中之化合物及中間體可用作合成中間體。

在一些情形下，實施前述反應方案之次序可經改變以有利於反應或避免不期望之反應產物。另外，可採用熟習合成合成之領域者熟悉之各種保護基團策略以有利於反應或避免不期望之反應產物。

在一些情形下，最終產物可進一步藉由(例如)操縱取代基來經修飾。該等操縱可包括(但不限於)熟習此項技術者通常已知之還原、氧化、烷基化、醯化及水解反應。

提供下列實例以便可更完全瞭解本發明。該等實例僅具有闡釋性且不應理解為以任何方式限制本發明。其中產生外消旋混合物，且可在分離最終產物後或在適宜中間體處使用SFC反相或正相手性拆分條件分離鏡像異構物，之後個別地處理單一異構物。應瞭解，替代方法亦可用於該等關鍵中間體及實例之合成中。若可能且適當，可使用不對稱方法(例如手性催化、輔助)。試劑、溶劑、溫度及其他反應條件之精確選擇取決於預期產物之性質。

貫穿正文使用以下縮寫：

Ac	乙醯基
AIBN	2,2'-偶氮二異丁腈

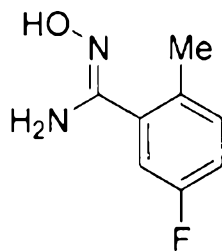
app	表觀
aq	水性
Ar	芳基
B ₂ (Pin) ₂	雙(頻哪醇)二硼
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
Bn	苄基
Boc	第三丁氧基羰基
BOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)鎘
br	寬
BSA	牛血清白蛋白
Bu	丁基
ca	約(大約)
CAN	硝酸銨鈾(IV)
Cbz	羧基苄基
CDI	1,1'-羰基二咪唑
d	雙重峰
DABCO	二氮雜二環[2.2.2]辛烷
DAST	(二乙基胺基)三氟化硫
dba	二亞苄基丙酮
DBU	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCDMH	1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲
dd	雙重峰之雙重峰
DIBAL	二異丁基氫化鋁
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	4-(二甲基胺基)吡啶
DMEM	杜貝克氏改良鷹氏培養基(Dulbecco's modified eagle medium) (高葡萄糖)
DMF	N,N-二甲基甲醯胺

DMF-DMA	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺二甲基縮醛
DMPU	<i>N,N'</i> -二甲基伸丙基脲
DMSO	二甲亞砜
DPBF	1,3-二苯基異苯并呋喃
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDC	<i>N</i> -(3-二甲基胺基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EDTA	乙二胺四乙酸
EGTA	乙二醇-雙(β-胺基乙醚)- <i>N,N,N',N'</i> -四乙酸
eq	當量
ESI	電噴霧電離
Et	乙基
FBS	胎牛血清
h	小時
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎨鹽
HEK	人類胚腎
HEPES	<i>N</i> -(2-羥乙基)六氫吡嗪- <i>N'</i> -(2-乙烷磺酸)
HMDS	六甲基二矽氮烷
HMTA	六亞甲基四胺
HOAt	1-羥基-7-氮雜苯并三唑
HOBt	1-羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析
Hz	赫茲
imid	咪唑
<i>i</i> -Pr	異丙基
<i>J</i>	偶合常數
LAH	氫化鋁鋰
LCMS	液相層析-質譜
LDA	二異丙基醯胺鋰
<i>m/z</i>	質荷比
m	多重峰

mCPBA	3-氯過氧苯甲酸
Me	甲基
min	分鐘
MP	大孔聚苯乙烯
Ms	甲烷磺醯基
MTBE	甲基第三丁基醚
MW	分子量
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
NHS	N-羥基琥珀醯亞胺
<i>n</i> -BuLi	正丁基鋰
<i>n</i> -HexLi	正己基鋰
NMM	N-甲基嗎啉
NMP	1-甲基-2-吡咯啉酮
NMR	核磁共振
OAc	乙酸酯
p	噴替酸
PBPB	過溴溴化吡啶鎘
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
PCC	氯鉻酸吡啶鎘鹽
PDC	二鉻酸吡啶鎘鹽
Pd/C	碳載鈀
Ph	苯基
PMBCl	4-甲氧基苄基氯化物
psi	磅/平方英吋
<i>p</i> -Ts	對甲苯磺醯基
PTSA	對甲苯磺酸
Py	吡啶基
q	四重峰
RIC-3	對膽鹼酯酶3之抑制劑之抗性
rt	室溫

s	單峰
SEM	2-三甲基矽基乙氧基甲基
SEMCi	2-三甲基矽基乙氧基甲基氯化物
SFC	超臨界流體層析
SM	起始材料
t	三重峰
T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物
TBAB	四-正丁基溴化鉍
TBAF	四-正丁基氟化鉍
TBDPS	第三丁基二苯基矽基
TBDPSCI	第三丁基二苯基矽基氯化物
t-Bu	第三丁基
TCCA	三氯異氰尿酸
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
Tf	三氟甲磺醯基
TCFH	六氟磷酸四甲基氯甲脒鎢鹽
THF	四氫呋喃
TMG	四甲基胍
TMSD	三甲基矽基重氮甲烷
TPAP	過釕酸四丙基鉍
Trisyl	2,4,6-三異丙基苯磺醯基
V/V	體積對體積
X-Phos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯
Xantphos	(9,9-二甲基-9 <i>H</i> -呌啶-4,5-二基)雙(二苯基磷烷)

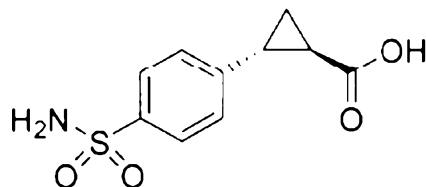
中間體1



5-氟-N'-羥基-2-甲苯甲脒

於環境溫度下將5-氟-2-甲基苯甲脒(1.01 g, 7.47 mmol)溶解於乙醇(15 mL)中。添加羥胺(0.550 mL, 8.97 mmol)並將反應混合物升溫至90 °C。於90 °C下將反應混合物攪拌12 h。將反應混合物冷卻並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至35:65之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 169.1$ [M+H]。

中間體2



(1R,2R)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸

步驟A：(1R,2R)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯

於0 °C下向反式-2-苯基環丙烷甲酸乙基酯(700 g, 3.68 mol)於氯仿(6 L)中之攪拌溶液中逐滴添加氯磺酸(2.45 L, 36.8 mol)。將所得混合物升溫至環境溫度並繼續攪拌2 h，隨後將反應混合物冷卻至0 °C並藉由添加水(3 L)淬滅。將所得混合物用二氯甲烷(2 × 3 L)萃取並將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於1,4-二噁烷(15 L)中並逐滴添加氫氧化銨溶液(30%, 2.1 L, 18.0 mol)。將所得混合物於環境溫度下攪拌30 min且隨後用水(10 L)稀釋。將所得混合物用乙酸乙酯(3 ×

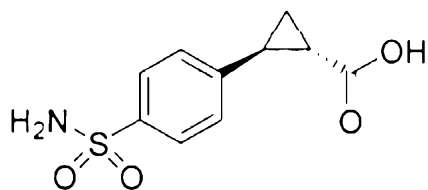
5 L)萃取並將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(10 L)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮，以提供外消旋標題化合物。藉由SFC利用Chiralcel OD-H管柱並用乙醇:二氧化碳:二乙胺- 20:80:0.2溶析來拆分鏡像異構物。首先溶析之主峰係(1*S*,2*S*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯，且第二溶析之主峰係(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯，即標題化合物。MS: $m/z = 270.1$ [M+H]。

步驟B：(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸

於環境溫度下於0℃下向(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯(190 g, 0.705 mol)於四氫呋喃(3 L)及甲醇(600 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氫氧化鈉水溶液(2.12 M, 1.00 L, 2.12 mol)。將所得混合物於環境溫度下攪拌2 h且隨後在減壓下濃縮以移除有機溶劑。藉由添加鹽酸水溶液(2.0 M)將所得混合物調節至pH = 4並用乙酸乙酯(2× 2 L)萃取並將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(1 L)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由自二乙醚重結晶純化殘餘物，從而得到標題化合物。

MS: $m/z = 242.1$ [M+H]。

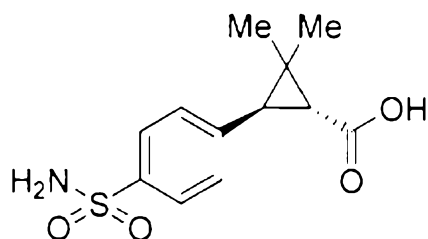
中間體3



(1*S*,2*S*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸

基本上遵循中間體2中所述之程序、但使用(1*S*,2*S*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯(闡述於中間體2中)代替(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯，獲得標題化合物。MS: $m/z = 242.1$ [M+H]。

中間體4

**(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸****步驟A：(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-苯基環丙烷甲酸**

藉由SFC、利用Lux-5u管柱及用甲醇:二氧化碳 - 30:70溶析來拆分反式-2,2-二甲基-3-苯基環丙烷甲酸(957 g, 5.03 mol)之鏡像異構物。首先溶析之主峰係(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-苯基環丙烷甲酸，即標題化合物，且第二溶析之主峰係(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-苯基環丙烷甲酸。MS: $m/z = 191.1$ [M+H]。

步驟B：(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-苯基環丙烷甲酸乙基酯

於0℃下向(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-苯基環丙烷甲酸(267 g, 1.40 mol)於乙醇(2.7 L)中之攪拌溶液中逐滴添加亞硫醯氯(497 g, 4.21 mol)。將所得溶液於環境溫度下攪拌1 h並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(2 L)中，用飽和碳酸氫鈉水溶液(2× 1.5 L)及飽和氯化鈉水溶液(3 L)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 219.1$ [M+H]。

步驟C：(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯

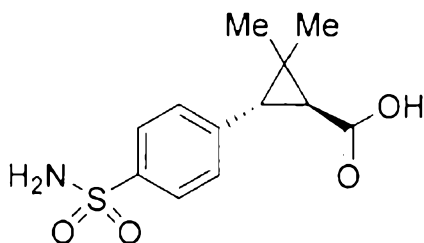
於0℃下向(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-苯基環丙烷甲酸乙基酯(245 g, 1.12 mol)於氯仿(2.5 L)中之攪拌溶液中逐滴添加氯磺酸(1564 g, 13.48 mol)。將所得溶液於0℃下攪拌30 min，升溫至環境溫度，並攪拌2 h。將反應混合物冷卻至0℃，添加水(2 L)，並將所得溶液用乙酸乙酯(2 × 3 L)萃取。

將有機萃取物合併，用飽和氯化鈉水溶液(3 L)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於1,4-二噁烷(9 L)中，冷卻至5℃，並添加氫氧化銨溶液(30%，1.75 L, 13.5 mol)。將所得溶液於環境溫度下攪拌30 min，用水(5 L)稀釋，並將所得溶液用乙酸乙酯(3 × 3 L)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(5 L)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚- 17:83至33:67之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 298.0$ [M+H]。

步驟D：(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸

於環境溫度下向(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯(15 g, 50.4 mmol)於四氫呋喃(400 mL)及甲醇(100 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(1.0 M, 150 mL, 150 mmol)。將反應混合物升溫至60℃並攪拌2.5 h。將反應混合物冷卻至0℃，緩慢添加鹽酸(1.00 M, 12.5 mL, 151 mmol)，並將所得混合物在減壓下濃縮以移除甲醇、四氫呋喃及少量水。將混合物用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取並將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(150 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 270.1$ [M+H]。

中間體5

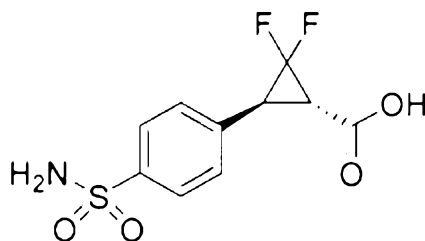


(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸

基本上遵循中間體4中所述之程序、但使用(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-苯基環丙烷甲酸(闡述於中間體4中)代替(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-苯基環丙烷甲

酸，獲得標題化合物。MS: $m/z = 270.2$ [M+H]。

中間體6



(1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸

步驟A：(1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯

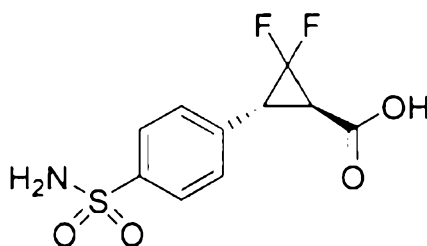
於0℃下向氯磺酸(35.5 mL, 530 mmol)中逐滴添加反式-2,2-二氟-3-苯基環丙烷甲酸乙基酯(10.0 g, 44.2 mmol) (Dolbier 等人 *J. Fluorine Chem.* (2004) 125:459-469)。將反應混合物於0℃下攪拌30 min，升溫至環境溫度並攪拌2 h。在5 min過程內將反應混合物緩慢添加至緩慢攪拌之冰/水(500 mL)中。隨後將所得懸浮液用乙酸乙酯(400 mL)稀釋並攪拌5 min。分離各層並用乙酸乙酯(2 × 400 mL)萃取水層。將合併之有機萃取物用水(400 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於1,4-二噁烷(400 mL)中並添加氫氧化銨(30%, 92 mL, 1.36 mol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌2.5 h且隨後在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至40:60之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到外消旋標題化合物。藉由SFC利用ChiralPak AD-H管柱、用異丙醇:二氧化碳:二乙胺 - 20:80:0.1溶析來拆分外消旋物。首先溶析之主峰係(1R,3R)-2,2-二氟-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯，且第二溶析之主峰係(1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯，即標題化合物。MS: $m/z = 306.2$ [M+H]。

步驟B：(1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸

第 89 頁(發明說明書)

向(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯(500 mg, 1.64 mmol)於乙腈(8.2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰水溶液(1.0 M, 4.9 mL, 4.9 mmol)並將反應混合物於環境溫度下攪拌18 h。將反應混合物在減壓下濃縮並用HCl水溶液(1 M)酸化水層。隨後用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取混合物並將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(20 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 278.1$ [M+H]。

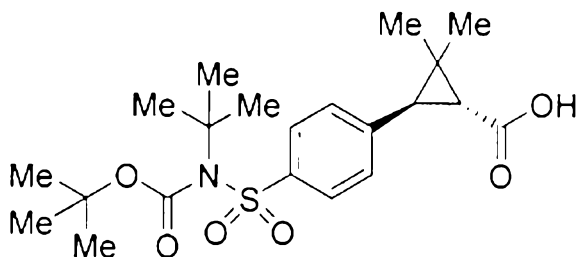
中間體7



(1*R*,3*R*)-2,2-二氟-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸

基本上遵循中間體6中所述之程序、但使用(1*R*,3*R*)-2,2-二氟-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯(闡述於中間體6中)代替(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯，獲得標題化合物。MS: $m/z = 278.1$ [M+H]。

中間體8



(1*R*,3*R*)-3-{4-[(第三丁氧基羰基)(第三丁基)胺磺醯基]苯基}-2,2-二甲基環丙烷甲酸

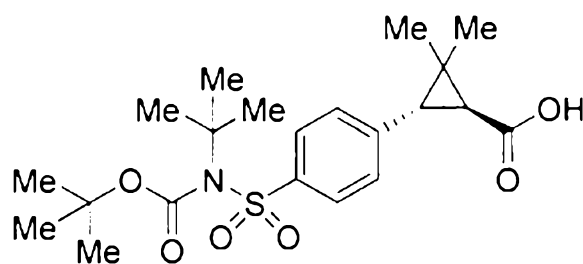
步驟A：(1*R*,3*R*)-3-{4-[(第三丁氧基羰基)(第三丁基)胺磺醯基]苯基}-2,2-二甲基環丙烷甲酸乙基酯

於環境溫度下向(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯(闡述於中間體4中) (2.00 g, 6.73 mmol)於四氫呋喃(24 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二第三丁基酯(7.34 g, 33.6 mmol)及DMAP (82 mg, 0.67 mmol)。將所得混合物於環境溫度下攪拌18 h，隨後於50℃下攪拌7 h，隨後使其冷卻至環境溫度。添加二碳酸二第三丁基酯(1.50 g, 6.87 mmol)並將反應混合物於50℃下攪拌3 h，隨後使其冷卻至環境溫度。添加二碳酸二第三丁基酯(3.00 g, 13.7 mmol)及DMAP (82 mg, 0.67 mmol)並將反應混合物於50℃下攪拌3 h，隨後使其冷卻至環境溫度。將所得混合物在減壓下濃縮並藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至30:70之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 517.3 [M + CH₃CN + Na]。

步驟B：(1*R*,3*R*)-3-{4-[(第三丁氧基羰基)(第三丁基)胺磺醯基]苯基}-2,2-二甲基環丙烷甲酸

於環境溫度下向(1*R*,3*R*)-3-{4-[(第三丁氧基羰基)(第三丁基)胺磺醯基]苯基}-2,2-二甲基環丙烷甲酸乙基酯(2.36 g, 5.19 mmol)於四氫呋喃(15 mL)及甲醇(15 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氫氧化鈉水溶液(2.0 M, 9.47 mL, 18.9 mmol)。將所得混合物於環境溫度下攪拌18 h且隨後倒入水(50 mL)中。藉由添加鹽酸水溶液(1.0 M)將所得混合物調節至pH = 4並用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(40 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮以提供標題化合物，其不經進一步純化即使用。MS: m/z = 489.2 [M + CH₃CN + Na]。

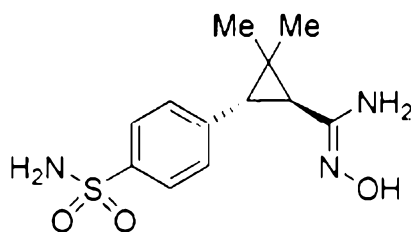
中間體9



(1S,3S)-3-{4-[(第三丁氧基羰基)(第三丁基)胺磺醯基]苯基}-2,2-二甲基環丙烷甲酸

基本上遵循中間體8中所述之程序、但使用(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯(闡述於中間體5中)代替(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯，獲得標題化合物。MS: m/z = 489.4 $[M + CH_3CN + Na]$ 。

中間體10



(1S,3S)-N'-羥基-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲脒

步驟A：(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲醯胺

於環境溫度下將(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體5) (4.0 g, 14.85 mmol)溶解於二氯甲烷(34 mL)及二甲亞砜(3.8 mL)中。依序添加N-甲基嗎啉(3.3 mL, 30.0 mmol)、HATU (5.85 g, 15.39 mmol)及氯化銨(1.59 g, 29.7 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌14 h。在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 5:95:0.1至55:45:0.1之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。

物。MS: $m/z = 269.1$ [M+H]。

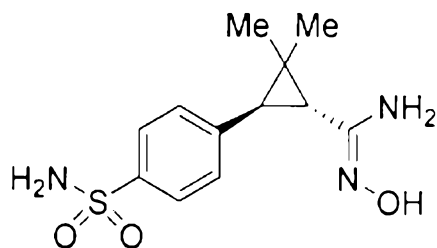
步驟B：4-[(1*S*,3*S*)-3-氨基-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺

於環境溫度下將(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲磺醯胺(3.23 g, 12.04 mmol)溶解於乙腈(60 mL)中。添加氧氯化磷(2.24 mL, 24.07 mmol)並將反應混合物升溫至80℃並攪拌45 min。將反應混合物冷卻並緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)。藉由添加飽和碳酸鈉水溶液(10 mL)將所得混合物調節至pH 8並用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)及飽和氯化鈉水溶液(15 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:乙醇:己烷 - 3:1:96至21:7:72之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 251.1$ [M+H]。

步驟C：(1*S*,3*S*)-*N'*-羥基-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲脒

向4-[(1*S*,3*S*)-3-氨基-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺(2.63 g, 10.51 mmol)於乙醇(52 mL)中之攪拌溶液中添加羥胺(6.44 mL, 105 mmol)。將反應混合物升溫至60℃並攪拌13 h。將反應混合物冷卻並在減壓下濃縮。將殘餘物與甲醇(2×)及乙腈(4×)共蒸發，從而得到標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。MS: $m/z = 284.1$ [M+H]。

中間體11

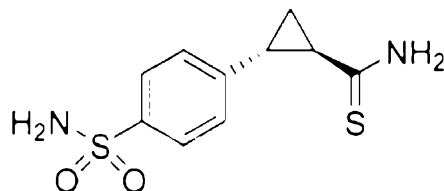


(1*R*,3*R*)-*N'*-羥基-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲脒

基本上遵循中間體10中所述之程序、但使用(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-
第 93 頁(發明說明書)

(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(闡述於中間體4中)代替(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸，獲得標題化合物。MS: m/z = 284.1 [M + H]。

中間體12



(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷硫代甲醯胺

步驟A：(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲醯胺

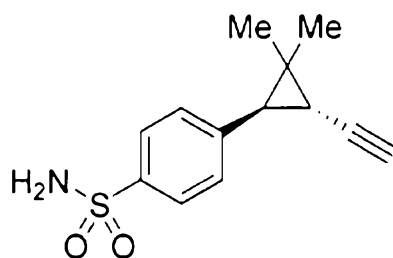
於環境溫度下向(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體2) (3.00 g, 12.4 mmol)於二氯甲烷(37 mL)及二甲亞砷(4.1 mL)中之溶液中依序添加HATU (5.20 g, 13.7 mmol)、*N*-甲基嗎啉(5.5 mL, 49.7 mmol)及氯化銨(2.00 g, 37.3 mmol)並將反應混合物攪拌15 h。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯:乙醇:己烷 - 0:0:100至67:33:0之梯度溶析來純化殘餘物。將含有產物之部分合併並在減壓下濃縮。藉由用二氯甲烷洗滌固體殘餘物達成進一步純化，從而得到標題化合物。MS: m/z = 241.1 [M+H]。

步驟B：(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷硫代甲醯胺

於環境溫度下向(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲醯胺(1.15 g, 4.79 mmol)於四氫呋喃(19 mL)中之懸浮液中添加Lawesson試劑(1.94 g, 4.79 mmol)並將反應混合物攪拌5 h。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯:乙醇:己烷 - 0:0:100至67:33:0之梯度溶析來純化。將含有產物之部分合併並在減壓下濃縮。藉由用二氯甲烷洗滌固體殘

餘物達成進一步純化，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 257.2$ [M+H]。

中間體13



4-[(1R,3S)-3-乙炔基-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺

步驟A：4-[(1R,3R)-3-(羥基甲基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺

於0℃下向(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯(闡述於中間體4中) (3.0 g, 10.1 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加二異丁基氫化鋁之1.0 M溶液(1.0 M，於己烷中，60.5 mL，60.5 mmol)。將反應混合物攪拌1 h且隨後添加水(3 mL)。將所得混合物經由矽藻土墊過濾，用甲醇(3 × 50 mL)洗滌，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 278.1$ [M+Na]。

步驟B：4-[(1R,3R)-3-甲醯基-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺

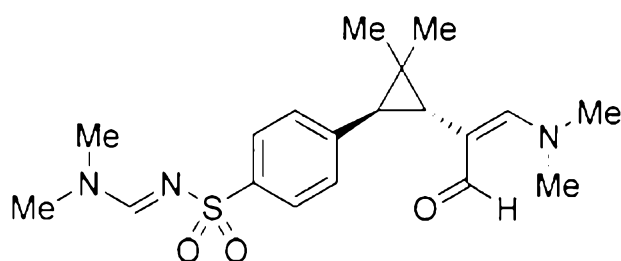
於0℃下向4-[(1R,3R)-3-(羥基甲基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺(100 mg, 0.39 mmol)於二氯甲烷(3.9 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(199 mg, 0.47 mmol)並將反應混合物攪拌30 min。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌6 h。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 mL)及飽和硫代硫酸鈉水溶液(2 mL)淬滅。分離各相且用二氯甲烷(2 × 5 mL)萃取水層。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鎂)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至50:50之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 254.1$ [M+H]。

步驟C：4-[(1R,3S)-3-乙炔基-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺

第 95 頁(發明說明書)

向4-[(1*R*,3*R*)-3-甲醯基-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺及碳酸鉀(64.4 mg, 0.466 mmol)於甲醇(0.35 mL)中之溶液中添加(1-重氮基-2-側氧基丙基)膦酸二甲基酯(53.7 mg, 0.279 mmol)並將溶液於環境溫度下攪拌18 h。隨後將反應混合物用二乙醚(4 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液(4 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至50:50之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 250.1$ [M+H]。

中間體14



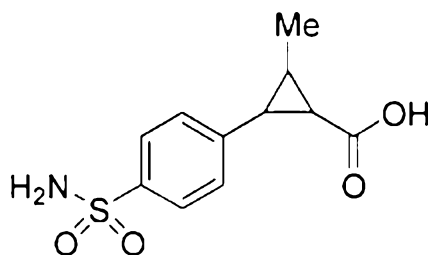
N-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(二甲基胺基)-3-側氧基丙-1-烯-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺

於-78℃下向(甲氧基甲基)三苯基氯化鎂(5.68 g, 16.6 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5 M，於四氫呋喃中，6.63 mL，16.6 mmol)。將反應混合物升溫至0℃並攪拌30 min且隨後冷卻至-78℃。向此溶液中添加4-((1*R*,3*R*)-3-甲醯基-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺(闡述於中間體13中) (1.40 g, 5.53 mmol)並將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌30 min。將反應混合物用水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)稀釋。分離各相並用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 25:75溶析來純化殘餘物。將含有產物之部分合併並在減壓下濃縮。於0℃下將所得固體添加至含有溶液[藉由於0℃下用氧氣

化磷(0.663 mL, 7.11 mmol)處理 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.550 mL, 7.11 mmol)於氯仿(5 mL)中之溶液、之將所得混合物至升溫40°C、隨後將其冷卻回0°C來製得]之燒瓶中並將反應混合物升溫至55°C並攪拌30 min。將反應混合物冷卻至0°C並添加水(10 mL)中之碳酸鉀(1.97 g, 14.2 mmol)。將反應混合物用水(20 mL)及二氯甲烷(30 mL)稀釋。分離各相且用二氯甲烷(2 × 30 mL)萃取水層。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，過濾，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。

MS: $m/z = 378.2$ [M+H]。

中間體15



2-甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸，非鏡像異構物4

步驟A：2-甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸甲基酯，非鏡像異構物4

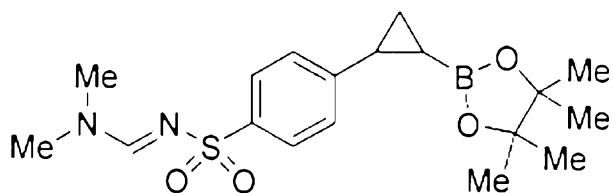
向2-甲基-3-苯基環丙烷甲酸(2.64 g, 15.0 mmol)於二氯甲烷(30 mL)及甲醇(7.5 mL)中之溶液中緩慢添加TMS-重氮甲烷於醚中之溶液(2 M, 9.00 mL, 18.0 mmol)。在氣體逸出停止後，將反應混合物攪拌10分鐘，在減壓下濃縮，並藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至20:80之梯度溶析來純化所得殘餘物。於0°C下將殘餘物逐滴添加于氯磺酸(12.0 mL, 179 mmol)中並將反應混合物攪拌30 min。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌30 min。隨後將反應混合物倒在冰上，用水(15 mL)稀釋，劇烈攪拌，並傾析出水相。將其餘殘餘物溶解於1,4-二噁烷(12 mL)中，添加氫氧化銨(6.00 mL, 43.1 mmol)，並將反應混合物攪拌30 min。將反應混合

物過濾(用乙酸乙酯洗滌)並在減壓下濃縮濾液。將殘餘物藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 5:95至50:50之梯度溶析來純化，且隨後藉由SFC、首先利用AS-H管柱用異丙醇:二氧化碳:二乙胺 - 12:88:0.1溶析且隨後利用OD-H管柱用甲醇:二氧化碳:二乙胺 - 30:70:0.1溶析來手性拆分。第四溶析之主峰、即非鏡像異構物4 (如藉由分析型SFC利用AS-H管柱用異丙醇:二氧化碳:二乙胺 - 20:80:0.1溶析所測定)係標題化合物。MS: $m/z = 270.2$ [M+H]。

步驟B：2-甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸，非鏡像異構物4

向2-甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸甲基酯非鏡像異構物4 (121 mg, 0.449 mmol)於四氫呋喃(2.80 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉水溶液(1 M, 1.40 mL, 1.40 mmol)並將反應混合物於環境溫度下攪拌4 h。隨後將反應混合物用HCl水溶液(1 N, 3.0 mL, 3.0 mmol)酸化至pH 1，用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取，並將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 256.1$ [M+H]。

中間體16



N-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-[反式-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)環丙基]苯磺醯胺

步驟A：4-溴-*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺

將4-溴苯磺醯胺(5.00 g, 21.2 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(113 mL)中之攪拌溶液於110℃下加熱18 h，隨後使其冷卻至環境溫度。

將所得混合物在減壓下濃縮，從而產生標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。MS: $m/z = 291.0$ [M+H]。

步驟B：N-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-[(E)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)乙烯基]苯磺醯胺

於環境溫度下向4-溴-N-[(二甲基胺基)亞甲基]苯磺醯胺(6.10 g, 21.0 mmol)於甲苯(70 mL)中之攪拌溶液中添加乙烯基酮酸頻哪醇酯(7.11 mL, 41.9 mmol)、雙(三-第三丁基膦)鈹(0) (535 mg, 1.05 mmol)及三乙胺(6.42 mL, 46.1 mmol)。將所得混合物於80℃下加熱18 h，隨後倒入水(100 mL)中並用乙酸乙酯(2 × 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至30:70之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 365.3$ [M+H]。

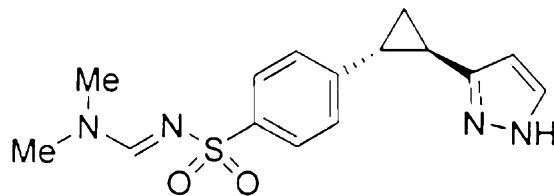
步驟C：N-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-[反式-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3-(三甲基矽基)環丙基]苯磺醯胺

於環境溫度下向N-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-[(E)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)乙烯基]苯磺醯胺(6.00 g, 16.5 mmol)於四氫呋喃(82 mL)中之攪拌溶液中依序添加乙酸鈣(II) (924 mg, 4.12 mmol)及(三甲基矽基)重氮甲烷(2.0 M，於二乙醚中，24.7 mL，49.4 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌18 h，隨後添加乙酸(12 mL)並將所得混合物倒入水(200 mL)中並用二氯甲烷(3 × 200 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 10:90至60:40之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 451.3$ [M+H]。

步驟D：*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-[反式-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)環丙基]苯磺醯胺

於0℃下向*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-[反式-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3-(三甲基矽基)環丙基]苯磺醯胺(1.25 g, 2.77 mmol)於二氯甲烷(22 mL)中之攪拌溶液中添加三氟甲磺酸(0.801 mL, 9.02 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌2 h，隨後倒入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中，並用二氯甲烷(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用甲醇:二氯甲烷 - 0:100至4:96之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 379.3$ [M+H]。

中間體17



N-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-[(1*R*,2*R*)-2-(1*H*-吡唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺

步驟A：(1*R*,2*R*)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲醯胺

向(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體2) (1.9 g, 7.9 mmol)於二氯甲烷(16 mL)中之懸浮液中依序添加三乙胺(3.29 mL, 23.6 mmol)及HATU (3.59 g, 9.45 mmol)。將反應混合物攪拌5 min且隨後添加*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.922 g, 9.45 mmol)。將反應混合物攪拌18 h且隨後用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 20 mL)洗滌。在減壓下濃縮有機相並將殘餘物懸浮於二氯甲烷中並過濾。將所得固體用水洗滌，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 285.1$ [M+H]。

步驟B：4-[(1*R*,2*R*)-2-乙醯基環丙基]苯磺醯胺

於-15℃下向(1*R*,2*R*)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲醯胺於四氫呋喃(28 mL)中之溶液中添加甲基氯化鎂(3.0 M, 22.7 mL, 67.9 mmol)於四氫呋喃中之溶液。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌18 h。將反應混合物冷卻至0℃並緩慢添加飽和氯化銨水溶液(50 mL)。將所得混合物用乙酸乙酯(3 × 40 mL)萃取並將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(2 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:乙醇:己烷 - 0:0:100至60:20:20之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 240.1$ [M+H]。

步驟C：N-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(二甲基胺基)丙-2-烯醯基]環丙基}苯磺醯胺

在密封小瓶中將4-[(1*R*,2*R*)-2-乙醯基環丙基]苯磺醯胺(0.825 g, 3.45 mmol)懸浮於*N,N*-二甲基甲醯胺二甲縮醛(9.23 mL, 69.0 mmol)中。將小瓶密封並將反應混合物升溫至110℃並攪拌18 h。將反應混合物冷卻至環境溫度並用二氯甲烷稀釋。將有機相用水(3 × 10 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 350.2$ [M+H]。

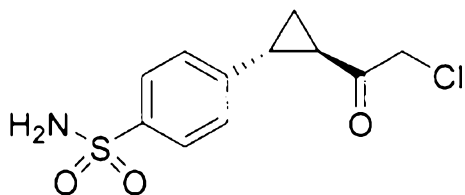
步驟D：4-[(1*R*,2*R*)-2-(1*H*-吡唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺

於環境溫度下向*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(二甲基胺基)丙-2-烯醯基]環丙基}苯磺醯胺(1.21 g, 3.45 mmol)於甲醇(17 mL)中之溶液中添加肼(2.17 mL, 69.0 mmol)並將反應混合物攪拌18 h。將反應混合物在減壓下濃縮。將所得殘餘物吸收於乙酸乙酯(30 mL)中並將有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 20 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 264.1$ [M+H]。

步驟E：N-[(二甲基氨基)亞甲基]-4-[(1*R*,2*R*)-2-(1*H*-吡啶-3-基)環丙基]苯磺醯胺

在密封小瓶中將4-[(1*R*,2*R*)-2-(1*H*-吡啶-3-基)環丙基]苯磺醯胺(749 mg, 2.84 mmol)懸浮於DMF-DMA (7.62 ml, 56.9 mmol)中。密封小瓶並將反應混合物升溫至110℃並攪拌18 h。將反應混合物冷卻至環境溫度並用乙酸乙酯稀釋。將有機相用水(3 × 50 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:乙醇:己烷 - 0:0:100至67:33:0之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 319.2 [M+H]。

中間體18



4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-氯乙醯基)環丙基]苯磺醯胺

步驟A：(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸甲基酯

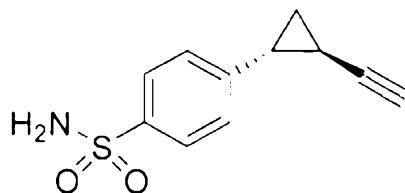
向(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體2) (2.0 g, 8.29 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加濃硫酸(0.044 mL, 0.83 mmol)並將反應混合物升溫至60℃並攪拌14 h。將反應混合物在減壓下濃縮並添加二氯甲烷(20 mL)。將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: m/z = 255.8 [M+H]。

步驟B：4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-氯乙醯基)環丙基]苯磺醯胺

於-70℃下向(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸甲基酯(600 mg, 2.35 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液中依序添加氯碘甲烷(2.07 g, 11.8

mmol)及二異丙基胺基鋰溶液(2.0 M，於四氫呋喃/庚烷/乙基苯中，8.23 mL，16.5 mmol)，並將反應混合物攪拌1 h。添加乙酸(1.5 mL)並將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌1 h。將反應混合物倒入水(5 mL)中並將水相用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)並在減壓下濃縮。藉由製備型矽膠薄層層析用乙酸乙酯:石油醚 - 33:67溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); 4.83 (s, 1 H); 4.82 (s, 1 H); 3.74 (s, 2 H); 2.59 (m, 1 H); 1.98 (m, 1 H); 1.71 (m, 1 H); 1.38 (m, 1 H)。

中間體19



4-[(1*R*,2*R*)-2-乙炔基環丙基]苯磺醯胺

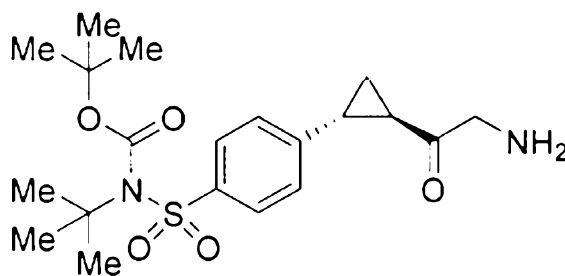
步驟A：4-[(1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基]苯磺醯胺

於0℃下向(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體2) (3.0 g, 12 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加硼烷溶液(1.0 M，於四氫呋喃中，24.9 mL，24.9 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌3 h。將反應混合物倒入水(50 mL)中並將混合物用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H); 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H); 3.62 (dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1 H); 3.49 (dd, *J* = 11.2, 6.8 Hz, 1 H); 1.92 (m, 1 H); 1.45 (m, 1 H); 1.02 (m, 2 H)。

步驟B：4-[(1*R*,2*R*)-2-乙炔基環丙基]苯磺醯胺

於0℃下向4-[(1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基]苯磺醯胺(1.00 g, 4.40 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加氯鉻酸吡啶鎊鹽(1.90 g, 8.80 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌5 h。將反應混合物用水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將有機層分離，乾燥(硫酸鈉)並在減壓下濃縮。將殘餘物吸收於甲醇(30 mL)中並依序用碳酸鉀(2.76 g, 20.0 mmol)及(1-重氮基-2-側氧基丙基)膦酸二甲基酯(921 mg, 4.79 mmol)處理。將反應混合物攪拌1 h，隨後升溫至60℃並攪拌2 h。將反應混合物在減壓下濃縮，添加水(30 mL)，並將混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯：石油醚 - 50:50溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H) ; 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H) ; 2.30 (m, 1 H) ; 2.25 (s, 1 H) ; 1.61 (m, 1 H) ; 1.34 (m, 2 H)。

中間體20



第三丁基[(4-[(1*R*,2*R*)-2-[(*R*)-甘胺醯基]環丙基}苯基)磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯

步驟A：(1*R*,2*R*)-2-{4-[(第三丁氧基羰基)(第三丁基)胺磺醯基]苯基}環丙烷甲酸甲基酯

於環境溫度下向(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸甲基酯(闡述於中間體18中) (1.1 g, 4.3 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加4-二

甲基胺基吡啶(0.158 g, 1.29 mmol)及二碳酸二第三丁基酯(10.0 mL, 43.1 mmol)。將反應混合物升溫至70℃並攪拌10 h。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 25:75溶析來純化所得殘餘物，從而得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); 3.71 (s, 3 H); 2.55 (m, 1 H); 1.94 (m, 1 H); 1.55 (s, 1 H); 1.49 (s, 9 H); 1.43 (s, 9 H); 1.35 (m, 1 H)。

步驟B：第三丁基({4-[(1*R*,2*R*)-2-(氯乙醯基)環丙基]苯基}磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯

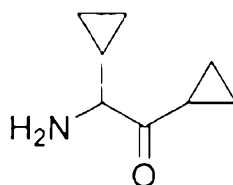
於-78℃下向(1*R*,2*R*)-2-{4-[(第三丁氧基羰基)(第三丁基)胺磺醯基]苯基}環丙烷甲酸甲基酯(200 mg, 0.49 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中依序添加氯碘甲烷(300 mg, 1.70 mmol)及二異丙基胺基鋰(2.0 M，於四氫呋喃/庚烷/乙基苯中，0.97 mL，1.9 mmol)。將反應混合物攪拌20 min且隨後升溫至-40℃並攪拌10 min。向反應混合物中添加HCl水溶液(1 M, 10 mL, 10 mmol)。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 25:75溶析來純化所得殘餘物，從而得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); 4.19 (s, 2 H); 2.59 (m, 1 H); 2.44 (m, 1 H); 1.76 (m, 1 H); 1.45 (s, 9 H); 1.39 (s, 9 H); 1.20 (m, 1 H)。

步驟C：第三丁基[4-[(1*R*,2*R*)-2-[(*R*)-甘胺醯基]環丙基]苯基]磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯

於環境溫度下向第三丁基({4-[(1*R*,2*R*)-2-(氯乙醯基)環丙基]苯基}磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯(1.2 g, 2.8 mmol)於四氫呋喃(10 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(0.36 g, 5.6 mmol)。將反應混合物攪拌10 h

且隨後用水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 20:80溶析來純化殘餘物。將含有產物之部分合併並在減壓下濃縮。於環境溫度下將殘餘物吸收於四氫呋喃(5 mL)及水(0.5 mL)中並依序用三苯基膦(264 mg, 1.01 mmol)及對甲苯磺酸(192 mg, 1.01 mmol)處理。將反應混合物攪拌1 h。將反應混合物在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 821.4$ [2M+H]。

中間體21



2-氨基-1,2-二環丙基乙酮

步驟A：2-溴-1,2-二環丙基乙酮

於0℃下向1,2-二環丙基乙酮(400 mg, 3.22 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中逐滴添加溴(0.199 mL, 3.87 mmol)。將混合物升溫至環境溫度並攪拌1 h。添加飽和亞硫酸鈉水溶液(10 mL)並將所得混合物用乙酸乙酯(30 mL)萃取。分離有機層，乾燥(硫酸鎂)，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.73 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.13 (m, 2 H), 1.02 (m, 2 H), 0.86 (m, 2 H), 0.48 (m, 2 H)。

步驟B：N-(1,2-二環丙基-2-側氧基乙基)甲醯胺

於環境溫度下向2-溴-1,2-二環丙基乙烷-1-酮(50 mg, 0.25 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加N-甲醯基甲醯胺鈉(47 mg, 0.49 mmol)及

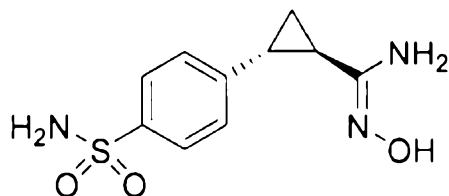
碳酸鉀(68 mg, 0.49 mmol)。將反應混合物升溫至80℃並攪拌2 h。將反應混合物用水(5 mL)及二氯甲烷(10 mL)稀釋。分離有機層，乾燥(硫酸鎂)並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。

MS: m/z = 168.0 [M+H]。

步驟C：2-氨基-1,2-二環丙基乙酮

於環境溫度下向*N*-(1,2-二環丙基-2-側氧基乙基)甲醯胺(48 mg, 0.29 mmol)於甲醇(3 mL)中之攪拌溶液中添加HCl水溶液(12 N, 0.3 mL, 3.60 mmol)。將反應混合物升溫至30℃並攪拌12 h。將反應混合物在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: m/z = 140.0 [M+H]。

中間體22



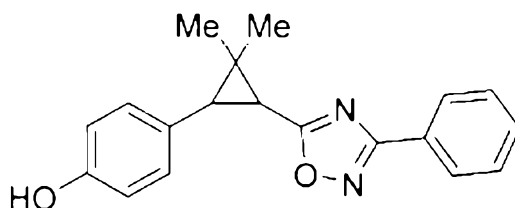
(1*R*,2*R*)-*N*'-羥基-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲脒

步驟A：4-[(1*R*,2*R*)-2-氨基環丙基]苯磺醯胺

於環境溫度下將(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲醯胺(闡述於中間體12中)(1.72 g, 7.16 mmol)溶解於乙腈(36 mL)中。添加氧氯化磷(1.33 mL, 14.3 mmol)，將反應混合物升溫至80℃並攪拌30 min。將反應混合物緩慢添加至冷飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中並將水相用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將合併之有機相用飽和氯化鈉水溶液(15 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至60:40之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 223.1 [M+H]。

步驟B：(1*R*,2*R*)-*N'*-羥基-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲脒

向4-[(1*R*,2*R*)-2-氰基環丙基]苯磺醯胺(960 mg, 4.32 mmol)於乙醇(22 mL)中之攪拌溶液中添加羥胺(2.65 mL, 43.2 mmol)。將反應混合物升溫至60℃並攪拌1 h。將反應混合物冷卻並在減壓下濃縮。將殘餘物與甲醇(2×)及乙腈(4×)共蒸發，從而得到標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。MS: m/z = 256.1 [M+H]。

中間體23**4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯酚****步驟A：5-[反式-3-(4-溴苯基)-2,2-二甲基環丙基]-3-苯基-1,2,4-噁二唑**

於-50℃下向異丙基三苯基碘化鎂(15.3 g, 35.3 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加正丁基鋰於己烷(2.5 M, 12.9 mL, 32.3 mmol)中之溶液。將反應混合物攪拌30 min且隨後升溫至環境溫度並攪拌2 h。將反應混合物冷卻至-50℃並添加(2*E*)-3-(4-溴苯基)丙-2-烯酸乙基酯(3.00 g, 11.8 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌12 h。添加水(50 mL)並將水層用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙醇(20 mL)及水(4 mL)中並添加氫氧化鋰(1.21 g, 50.5 mmol)。將反應混合物升溫至50℃並攪拌4 h。隨後將反應混合物用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。藉由添加HCl水溶液(3 M, ca 20 mL)將水層調節至pH 1並用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於*N,N*-

二甲基甲醯胺(5 mL)及HATU (2.68 g, 7.06 mmol)中，添加二異丙基乙胺(3.70 mL, 21.2 mmol)及*N*-羥基苯甲脒(1.92 g, 14.1 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌30 min且隨後升溫至100℃並攪拌5 h。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並將水層用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 9:91溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 371.5$ [M+H]。

步驟B：5-{反式-2,2-二甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]環丙基}-3-苯基-1,2,4-噁二唑

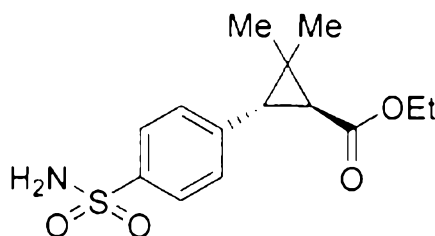
於環境溫度下向5-[反式-3-(4-溴苯基)-2,2-二甲基環丙基]-3-苯基-1,2,4-噁二唑(50 mg, 0.14 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-二氧雜硼戊環(51.6 mg, 0.203 mmol)、乙酸鉀(39.9 mg, 0.406 mmol)及PdCl₂(dppf) (9.9 mg, 0.014 mmol)。將反應混合物升溫至90℃並攪拌12 h。將反應混合物過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 9:91溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (dd, $J = 3.0$, 4.6 Hz, 2 H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.45-7.48 (m, 3 H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 3.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 2.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.34 (s, 12 H), 1.03 (s, 3 H)。

步驟C：4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯酚

於0℃下向5-{反式-2,2-二甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]環丙基}-3-苯基-1,2,4-噁二唑(45 mg, 0.11 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(25.9 mg, 0.649 mmol)，之後逐滴添加

過氧化氫水溶液(30%, 0.066 mL, 0.65 mmol)。將反應混合物攪拌1 h。添加飽和亞硫酸鈉水溶液(10 mL)並將混合物用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 307.1$ [M+H]。

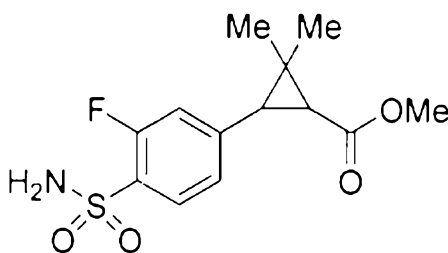
中間體24



(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯

基本上遵循中間體4中所述之程序、但使用(1S,3S)-2,2-二甲基-3-苯基環丙烷甲酸代替(1R,3R)-2,2-二甲基-3-苯基環丙烷甲酸，獲得標題化合物。MS: $m/z = 298.0$ [M+H]。

中間體25



反式-3-(2-氟-4-胺磺醯基苯基)-2,2-二甲基環丙烷甲酸甲基酯

步驟A：(2E)-3-(4-溴-3-氟苯基)丙-2-烯酸甲基酯

向4-溴-3-氟苯甲醛(1.00 g, 4.93 mmol)於甲苯(20 mL)中之攪拌溶液中添加(2E)-(三苯甲基亞膦基)乙酸甲基酯(2.47 g, 7.39 mmol)。將反應混合物升溫至80℃並攪拌16 h。將反應混合物在減壓下濃縮並添加水(50 mL)。用乙酸乙酯(3×80 mL)萃取水層。將合併之有機萃取物用飽和氯化

鈉水溶液(150 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚- 0:100至10:90之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.59 (m, 2 H), 7.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H)。

步驟B：*N*-([反式-3-(3-氟-4-胺磺醯基苯基)-2,2-二甲基環丙基]羰基)氧基)苯甲脒

於-50℃下向異丙基三苯基碘化鎂(3.50 g, 8.11 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之攪拌懸浮液逐滴添加正丁基鋰於己烷(2.5 M, 2.97 mL, 7.43 mmol)中之溶液。將反應混合物攪拌30 min，隨後升溫至15℃並攪拌4 h。隨後將反應混合物冷卻至-50℃並添加(2*E*)-3-(4-溴-3-氟苯基)丙-2-烯酸甲基酯(700 mg, 2.70 mmol)。將反應混合物升溫至15℃並攪拌2 h。將反應混合物用二乙醚(50 mL)稀釋，添加過氧化氫水溶液(10%, 30 mL)，並分離各層。將有機層用水(50 mL)、飽和亞硫酸鈉水溶液(50 mL)及飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚- 0:100至5:95之梯度溶析來純化殘餘物，從而產生標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.48 (m, 1 H), 6.94 (dd, *J* = 9.54, 1.76 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.64 (d, *J* = 5.77 Hz, 1 H), 1.93 (d, *J* = 5.77 Hz, 1 H), 1.37 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。

步驟C：反式-3-[4-(苄基硫基)-3-氟苯基]-2,2-二甲基環丙烷甲酸甲基酯

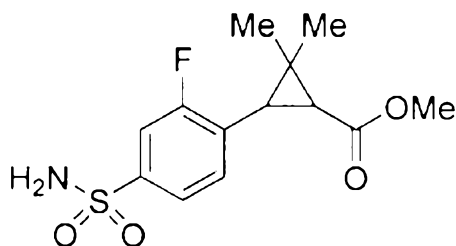
向*N*-([反式-3-(3-氟-4-胺磺醯基苯基)-2,2-二甲基環丙基]羰基)氧基)苯甲脒(150 mg, 0.498 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加

苯基甲烷硫醇(0.088 mL, 0.75 mmol)、二異丙基乙胺(0.174 mL, 0.996 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45.6 mg, 0.0498 mmol)及Xantphos (86 mg, 0.15 mmol)。將反應混合物用氮除氧，升溫至100℃，並攪拌16 h。將反應混合物冷卻，用水(30 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 5:95溶析來純化殘餘物，從而產生標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.11-7.28 (m, 6 H), 6.77-6.90 (m, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.63 (d, $J = 5.95$ Hz, 1 H), 1.92 (d, $J = 5.95$ Hz, 1 H), 1.36 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H)。

步驟D：反式-3-(2-氟-4-胺磺醯基苯基)-2,2-二甲基環丙烷甲酸甲基酯

於0℃下向反式-3-[4-(苄基硫基)-3-氟苯基]-2,2-二甲基環丙烷甲酸甲基酯(190 mg, 0.552 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.05 mL)、水(0.04 mL)及1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮(326 mg, 1.66 mmol)。將反應混合物攪拌90 min且隨後添加氫氧化銨水溶液(14.8 M, 0.373 mL, 5.52 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並繼續攪拌1 h。將反應混合物在減壓下濃縮，用水(20 mL)稀釋，並將水層用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 50:50溶析來純化殘餘物，從而提供標題化合物。MS: $m/z = 301.7$ $[\text{M}+\text{H}]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.75-7.81 (m, 1 H); 7.15-7.18 (m, 2 H); 3.72 (s, 3 H); 2.69 (d, $J = 5.87$ Hz, 1 H); 2.20 (d, $J = 5.87$ Hz, 1 H); 1.35 (s, 3 H); 0.93 (s, 3 H)。

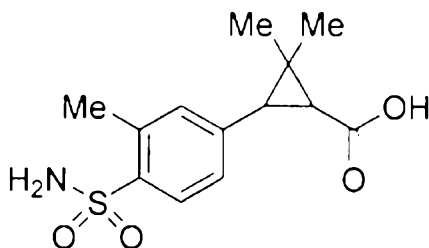
中間體26



反式-3-(2-氟-4-胺磺醯基苯基)-2,2-二甲基環丙烷甲酸甲基酯

基本上遵循中間體25中所述之程序、但使用4-溴-2-氟苯甲醛代替4-溴-3-氟苯甲醛，獲得標題化合物。MS: $m/z = 343.1$ $[M+H+CH_3CN]$ 。

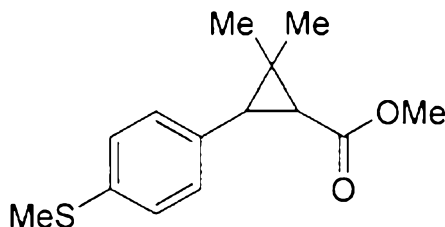
中間體27



反式-2,2-二甲基-3-(3-甲基-4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸

基本上遵循中間體25中所述之程序、但使用4-溴-3-甲基苯甲醛代替4-溴-3-氟苯甲醛，獲得標題化合物。MS: $m/z = 325.1$ $[M+H+CH_3CN]$ 。

中間體28



反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲硫基)苯基)環丙烷甲酸甲基酯

步驟A：3-(4-(甲硫基)苯基)丙烯酸甲基酯

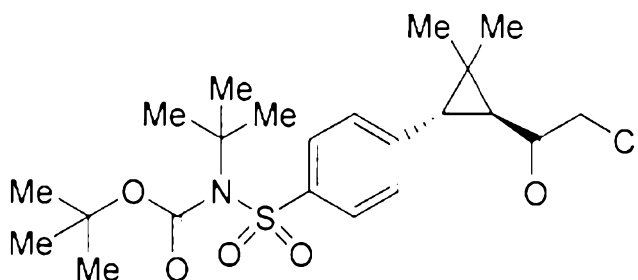
於環境溫度下向4-(甲硫基)苯甲醛(3.00 g, 19.7 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加2-(三苯基亞膦基)乙酸甲基酯(9.88 g, 29.6 mmol)。將反應混合物升溫至70℃並攪拌12 h。將反應混合物冷卻至環境

溫度，添加水(50 mL)，並將水層用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 20:80溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 209.0$ [M+H]。

步驟B：反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲硫基)苯基)環丙烷甲酸甲基酯

於-50℃下向異丙基三苯基碘化鎂(9.34 g, 21.6 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加己烷中之正丁基鋰(2.5 M, 7.92 mL, 19.8 mmol)。將反應混合物攪拌30 min，隨後升溫至環境溫度並攪拌4 h。將反應混合物冷卻至-50℃，添加3-(4-(甲硫基)苯基)丙烯酸甲基酯(1.5 g, 7.2 mmol)，並將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌2 h。添加水(20 mL)並將反應混合物用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 60:40:0.1至90:10:0.1之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H); 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); 3.72 (s, 3 H); 2.64 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H); 2.46 (s, 3 H); 1.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H); 1.36 (s, 3 H); 0.91 (s, 3 H)。

中間體29



第三丁基((4-((1S,3S)-3-(2-氯乙醯基)-2,2-二甲基環丙基)苯基)磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯

步驟A：(1*S*,3*S*)-3-(4-(*N*-(第三丁氧基羰基)-*N*-(第三丁基)胺磺醯基)苯基)-2,2-二甲基環丙烷甲酸乙基酯

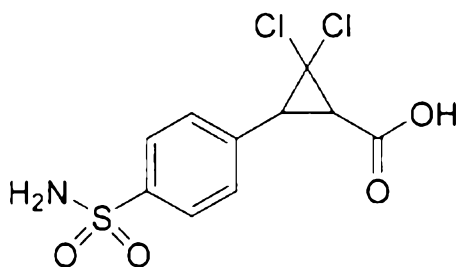
於環境溫度下向(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯(中間體24) (2.00 g, 6.73 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二第三丁基酯(14.68 g, 67.3 mmol)及4-(二甲基胺基)吡啶(0.25 g, 2.0 mmol)。將反應混合物升溫至70℃並攪拌12 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，在減壓下濃縮，並藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯:石油醚 - 17:83溶析來純化殘餘物，從而產生標題化合物。MS: m/z = 476.3 [M+Na]。

步驟B：第三丁基((4-((1*S*,3*S*)-3-(2-氯乙醯基)-2,2-二甲基環丙基)苯基)磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯

於-78℃下向(1*S*,3*S*)-3-(4-(*N*-(第三丁氧基羰基)-*N*-(第三丁基)胺磺醯基)苯基)-2,2-二甲基環丙烷甲酸乙基酯(2.5 g, 5.5 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加氯碘甲烷(2.92 g, 16.5 mmol)及LDA於四氫呋喃/庚烷/乙基苯(2.0 M, 11L, 22 mmol)中之溶液。將反應混合物攪拌30 min且隨後升溫至-40℃並攪拌20 min。添加HCl水溶液(1 M, 22 mL, 22 mmol)並將混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚-5:95至9:91之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 1:1旋轉異構物比率，星號表示旋轉異構物峰): δ 7.96 (d, J = 8.40 Hz, 2 H) ; 7.26-7.29 (m, 2 H) ; 4.20 (d, J = 3.60 Hz, 1 H) ; 3.88-3.99 (m, 1 H) ; 2.97* (d, J = 6.0 Hz, 0.5 H) ; 2.93* (d, J = 6.0 Hz, 0.5 H) ; 2.59* (d, J = 6.0 Hz, 0.5 H) ; 2.46* (d, J = 6.0 Hz, 0.5 H) ; 1.51

(s, 9 H), 1.47 (s, 9 H) ; 1.30* (s, 1.5 H) ; 1.26* (s, 1.5 H) ; 1.01* (s, 1.5 H) ; 0.98* (s, 1.5 H) 。

中間體30



反式-2,2-二氯-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸

步驟A：(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)苯

於環境溫度下向肉桂醛(1.00 g, 7.57 mmol)及原甲酸三乙基酯(1.68 g, 11.4 mmol)於乙醇(12 mL)中之攪拌溶液中添加NBS (0.013 g, 0.076 mmol)並將反應混合物攪拌30 min。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 1:50溶析來純化殘餘物，從而產生標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.39-7.43 (m, 2 H) ; 7.29-7.31 (m, 2 H) ; 7.22-7.27 (m, 1 H) ; 6.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H) ; 6.16 (dd, *J* = 16.0, 5.2 Hz, 1 H) ; 5.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H) ; 3.67 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H) ; 3.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H) ; 1.14-1.22 (m, 6 H) 。

步驟B：(反式-2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)環丙基)苯

於環境溫度下向(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)苯(17 g, 82 mmol)於氯仿(120 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(50%, 100 mL, 1.9 mol)及氯化*N*-苄基-*N,N*-二乙基乙銨(2.44 g, 10.7 mmol)之水溶液並將反應混合物攪拌16 h。將反應混合物過濾並將濾液用二氯甲烷(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 1:10溶析來純化殘餘物，從而產生標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.25-7.33 (m, 5 H) ; 4.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) ; 3.67-3.79 (m, 4 H) ; 2.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) ; 2.35 (dd, $J = 8.8, 7.2$ Hz, 1 H) ; 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ; 1.15 ($J = 7.2$ Hz, 3 H) 。

步驟C：反式-2,2-二氯-3-苯基環丙烷甲醛

於環境溫度下向(反式-2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)環丙基)苯(9.00 g, 31.1 mmol)於丙酮(100 mL)中之攪拌溶液中添加氯化氫水溶液(3 M, 10 mL, 30 mmol)並將反應混合物攪拌16 h。將水層用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取並將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚-10:90至20:80之梯度溶析來純化殘餘物，產生標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.48 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H) ; 7.24-7.47 (m, 5 H) ; 3.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H) ; 2.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H) 。

步驟D：反式-2,2-二氯-3-苯基環丙烷甲酸甲基酯

於 0°C 下向反式-2,2-二氯-3-苯基環丙烷甲醛(4.50 g, 20.9 mmol)於正丁醇(5.00 mL)中之攪拌溶液中添加2-甲基戊-2-烯(8.80 g, 105 mmol)及亞氯酸鈉(5.68 g, 62.8 mmol)及磷酸二氫鈉(10.04 g, 84 mmol)於水(5 mL)中之溶液。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌1 h。將反應混合物調節至pH 4並將水層用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液。於環境溫度下將殘餘物溶解於甲醇(3 mL)中，添加亞硫醯氯(1.61 mL, 22.1 mmol)，並將反應混合物攪拌30 min。將反應混合物在減壓下濃縮，並藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚-10:90溶析來純化殘餘物，產生標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.23-7.37 (m, 5 H) ; 3.83 (s, 3 H) ; 3.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1

H) ; 2.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H)。

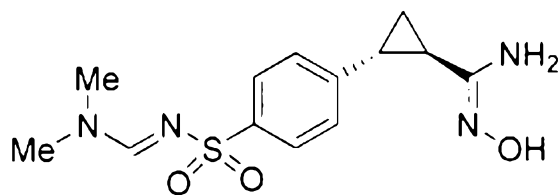
步驟E：反式-2,2-二氯-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸甲基酯

於0℃下向反式-2,2-二氯-3-苯基環丙烷甲酸甲基酯(1.0 g, 4.1 mmol)於氯仿(15 mL)中之攪拌溶液中添加氯磺酸(5.37 mL, 82 mmol)並將反應混合物攪拌2 h。將反應混合物倒入水(30 mL)中並將水相用二氯甲烷(2 × 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液。將殘餘物(1.2 g, 3.5 mmol)溶解於1,4-二噁烷(20 mL)中並添加氨(0.24 g, 14.0 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌30 min。將反應混合物倒入水(15 mL)中並將水相用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚-10:90至50:50之梯度溶析來純化殘餘物，產生標題化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H) ; 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H) ; 4.90 (s, 2 H) ; 3.85 (s, 3 H) ; 3.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H) ; 2.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H)。

步驟F：反式-2,2-二氯-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸

向反式-2,2-二氯-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸甲基酯(200 mg, 0.62 mmol)於乙酸(2 mL)中之攪拌溶液中添加HCl水溶液(3M, 1 mL, 3 mmol)並將反應混合物升溫至100℃並攪拌2 h。將反應混合物冷卻，倒入水(5 mL)中，並將水相用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H) ; 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H) ; 3.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H) ; 2.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H)。

中間體31



(1*R*,2*R*)-2-(4-[[二甲基(胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-*N'*-羥基環丙烷甲脒

步驟A：(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲醯胺

於環境溫度下向(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體2)(1.00 g, 4.14 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(0.806 g, 4.97 mmol)。將反應混合物升溫至35℃並攪拌1 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，隨後添加氫氧化銨水溶液(14.8 M, 5.6 mL, 83 mmol)並將混合物攪拌12 h。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由添加HCl水溶液(1 M)將所得混合物調節至pH 3。藉由過濾分離所得沈澱，用水洗滌，並乾燥，從而得到標題化合物。MS: m/z = 241.2 [M+H]。

步驟B：4-[(1*R*,2*R*)-2-氰基環丙基]-*N*-[(二甲基(胺基)亞甲基)苯磺醯胺]

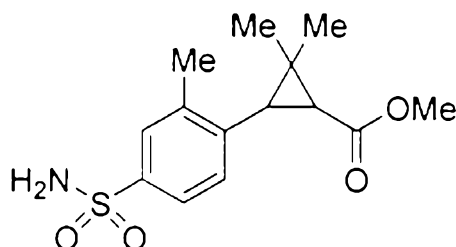
於0℃下向(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲醯胺(1.0 g, 4.2 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(8 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加亞硫醯氯(3.3 g, 27 mmol)。將所得溶液於15℃下攪拌1 h且隨後用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: m/z = 278.1 [M+H]。

步驟C：(1*R*,2*R*)-2-(4-[[二甲基(胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-*N'*-羥基環丙烷甲脒

向4-[(1*R*,2*R*)-2-氰基環丙基]-*N*-[(二甲基(胺基)亞甲基)苯磺醯胺(950

mg, 3.43 mmol)於乙醇(7 mL)中之攪拌溶液中添加脛胺鹽酸鹽(476 mg, 6.85 mmol)及三乙胺(1.39 g, 13.7 mmol)。將反應混合物回流加熱15 h。將反應混合物冷卻並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚-0:100至25:75之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 310.9 [M+H]。

中間體32



反式-2,2-二甲基-3-(2-甲基-4-胺磺鹽基苯基)環丙烷甲酸甲基酯

步驟A：3-(4-溴-2-甲基苯基)-2-氰基丙-2-烯酸乙基酯

向4-溴-2-甲基苯甲醛(500 mg, 2.51 mmol)及2-氰基乙酸乙基酯(284 mg, 2.51 mmol)於甲苯(20 mL)中之攪拌溶液中添加六氫吡啶(42.8 mg, 0.502 mmol)及乙酸(151 mg, 2.51 mmol)。將反應混合物升溫至130℃並攪拌18 h，且連續移除水。將反應混合物冷卻至環境溫度並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚-0:100至10:90之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (s, 1 H), 7.97-8.07 (m, 1 H), 7.48 (br, 2 H), 4.40 (q, J = 7.04 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.41 (t, J = 7.04 Hz, 3 H)。

步驟B：反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-1-氰基-2,2-二甲基環丙烷甲酸乙基酯

向反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-2-氰基丙-2-烯酸乙基酯(100 mg, 0.340 mmol)於乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加2-硝基丙烷(36.3 mg, 0.408 mmol)及碳酸鉀(56.4 mg, 0.408 mmol)。將反應混合物升溫至90℃並攪拌

6 h。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 17:83溶析來純化，從而產生標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39 (s, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.38 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 8.16 Hz, 1 H), 4.34 (q, *J* = 7.20 Hz, 2 H), 3.07 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.39 (t, *J* = 7.06 Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H)。

步驟C：反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-1-氰基-2,2-二甲基環丙烷甲酸

向碳酸鉀(147 mg, 1.06 mmol)於水(1 mL)中之攪拌溶液中添加反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-1-氰基-2,2-二甲基環丙烷甲酸乙基酯(235 mg, 0.699 mmol)於甲醇(2 mL)及四氫呋喃(2 mL)中之溶液。將反應混合物升溫至回流溫度並攪拌1 h且隨後升溫至85℃並攪拌14 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，在減壓下濃縮，並將殘餘物用水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(2 × 30 mL)洗滌。分離各層並藉由添加HCl水溶液(3 M)將水層調節至pH ≈ 3且隨後用乙醚(3 × 50 mL)萃取。將有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮，從而產生標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (s, 1 H), 7.32 (d, *J* = 7.94 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 8.16 Hz, 1 H), 3.10 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H)。

步驟D：反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-2,2-二甲基環丙烷甲腈

於環境溫度下向反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-1-氰基-2,2-二甲基環丙烷甲酸(210 mg, 0.68 mmol)於DMSO (3 mL)中之攪拌溶液中添加氯化鋰(165 mg, 3.90 mmol)、碳酸氫鈉(82 mg, 0.98 mmol)及水(0.070 mL, 3.9 mmol)。將反應混合物攪拌30 min且隨後升溫至175℃並攪拌5 h。將反應混合物冷卻，用水(30 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(3 × 50 mL)及飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，乾燥

(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮溶劑，從而產生標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 2.41 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.95-1.99 (m, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H)。

步驟E：反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-2,2-二甲基環丙烷甲酸甲基酯

向含有反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-2,2-二甲基環丙烷甲腈(300 mg, 1.14 mmol)之燒瓶中添加HCl之甲醇溶液(4 M, 10 mL, 40.0 mmol)並將反應混合物升溫至80℃並攪拌24 h。將反應混合物在減壓下濃縮並將殘餘物用水(10 mL)稀釋。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液將水層調節至pH $\approx$ 8且隨後用乙酸乙酯(3 $\times$ 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(30 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 9:91溶析來純化殘餘物，從而產生標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.51 (d, J = 5.48 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.94 (d, J = 5.87 Hz, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H)。

步驟F：反式-3-[4-(苄基硫基)-2-甲基苯基]-反式-2,2-二甲基環丙烷甲酸甲基酯

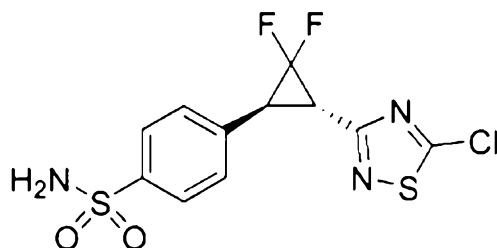
向反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-2,2-二甲基環丙烷甲酸甲基酯(130 mg, 0.437 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加苄基甲硫醇(0.077 mL, 0.66 mmol)、DIEA (0.153 mL, 0.875 mmol)、Pd₂(dba)₃ (80 mg, 0.087 mmol)及Xantphos (152 mg, 0.262 mmol)。將反應混合物升溫至110℃並攪拌16 h。將反應混合物冷卻，用水(30 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(3 $\times$ 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗

滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 5:95溶析來純化殘餘物，從而產生標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.09-7.21 (m, 7 H); 6.90-7.04 (m, 1 H); 4.06 (s, 2 H); 3.70 (s, 3 H); 2.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H); 2.21 (s, 3 H); 1.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H); 1.37 (s, 3 H); 0.80 (s, 3 H)。

步驟G：反式-2,2-二甲基-3-(2-甲基-4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸甲基酯

於0℃下向反式-3-(4-(苄基硫基)-2-甲基苯基)-2,2-二甲基環丙烷甲酸甲基酯(122 mg, 0.358 mmol)於乙腈(4 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.1 mL)、水(0.08 mL)及1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮(212 mg, 1.08 mmol)並將反應混合物攪拌90 min。添加氫氧化銨(14.8 M, 0.243 mL, 3.60 mmol)並將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌1 h。將反應混合物在減壓下濃縮，用水(20 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 50:50溶析來純化殘餘物，從而產生標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (s, 1 H), 7.69 (dd, $J = 8.16, 1.88$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 2.61 (d, $J = 6.02$ Hz, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.05 (s, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H)。

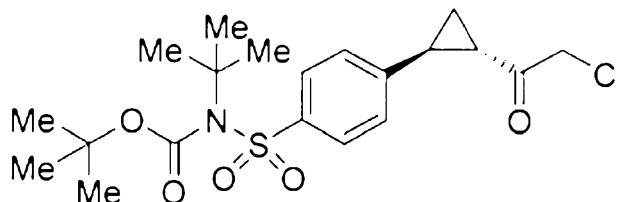
中間體33



4-[(1S,3S)-3-(5-氯-1,2,4-噻二唑-3-基)-2,2-二氟環丙基]苯磺醯胺

基本上遵循實例29中所述之程序、但使用(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-*N'*-羥基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲脒(中間體36)代替(1*R*,2*R*)-*N'*-羥基-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲脒，獲得標題化合物。MS: $m/z = 352.0$ [M+H]。

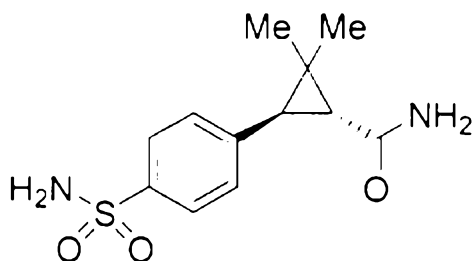
中間體34



4-[(1*S*,2*S*)-2-(氯乙醯基)環丙基]苯磺醯胺

基本上遵循中間體29中所述之程序、但使用(1*S*,2*S*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯(闡述於中間體2中)代替(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯，獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H); 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H); 4.24 (s, 2 H); 2.59-2.73 (m, 1 H); 2.47-2.55 (m, 1 H); 1.78-1.88 (m, 1 H); 1.50-1.53 (m, 9 H); 1.45-1.48 (m, 10 H)。

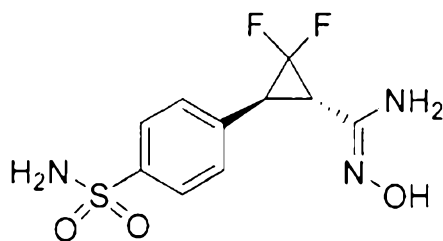
中間體35



(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲醯胺

基本上遵循中間體10中所述之程序、但使用(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體4)代替(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸，獲得標題化合物。MS: $m/z = 269.1$ [M+H]。

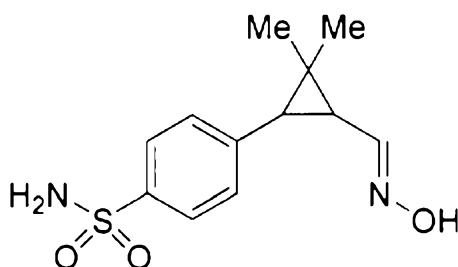
中間體36



(1S,3S)-2,2-二氟-N'-羥基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲脒

基本上遵循中間體10中所述之程序、但使用(1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體4)代替(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸，獲得標題化合物。MS: $m/z = 292.0$ [M+H]。

中間體37



4-(反式-3-((羥基亞胺基)甲基)-反式-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺

步驟A：反式-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯

基本上遵循中間體4中所述之程序、但使用反式-2,2-二甲基-3-苯基環丙烷甲酸代替(1R,3R)-2,2-二甲基-3-苯基環丙烷甲酸，獲得標題化合物。MS: $m/z = 298.0$ [M+H]。

步驟B：4-(反式-3-(羥基甲基)-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺

基本上遵循中間體13中所述之程序、但使用反式-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯代替(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸乙基酯，獲得標題化合物。MS: $m/z = 278.1$ [M+Na]。

步驟C：4-(反式-3-甲醯基-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺

基本上遵循中間體13中所述之程序、但使用4-(反式-3-(羥基甲基)-

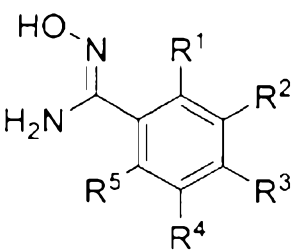
2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺代替4-[(1*R*,3*R*)-3-(羥基甲基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺，獲得標題化合物。MS: $m/z = 254.1$ [M+H]。

步驟D：4-(反式-3-((羥基亞胺基)甲基)-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺

於環境溫度下向4-(反式-3-甲醯基-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺(300 mg, 1.18 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(377 mg, 3.55 mmol)及羥胺鹽酸鹽(254 mg, 3.55 mmol)並將反應混合物攪拌16 h。將反應混合物在減壓下濃縮，添加水(30 mL)，並將混合物用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(60 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液，從而得到標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。MS: $m/z = 269$ [M+H]。

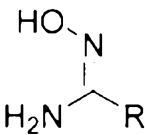
下表中出現之中間體係類似於上述中間體、如所述製備或由於利用熟習此項技術者已知之修改形式之類似轉變製備。必需起始材料闡述於本文中，有市售，於文獻中已知，或容易地由熟習此項技術者合成。在一些途徑中應用簡單直接之保護基團策略。

表INT-A

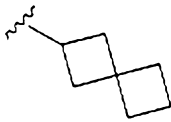
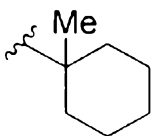


中間體	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
A1	OMe	H	H	Cl	H	201.3
A2	CF ₃	H	F	H	H	223.1
A3	CF ₃	H	H	F	H	223.1

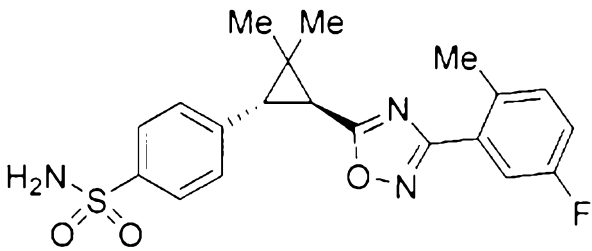
表INT-B



中間體	R	MS (M + H)
B1	Chemical structure of R for B1: <chem>C1CCOC1CO</chem>	131.4
B2	Chemical structure of R for B2: <chem>C1=CC=C(C(=N1)C(F)(F)F)CO</chem>	206.1
B3	Chemical structure of R for B3: <chem>C1=CC=C(C(=N1)C(F)(F)F)CO</chem>	206.1
B4	Chemical structure of R for B4: <chem>CC1(F)FCC1CO</chem>	192.1 (M + CH ₃ CN + H)
B5	Chemical structure of R for B5: <chem>C1CC1(Cc2ccccc2)CO</chem>	177.2
B6	Chemical structure of R for B6: <chem>C1CC1C2=CC=CC=N2CO</chem>	178.2
B7	Chemical structure of R for B7: <chem>Fc1cc(F)ccc1CO</chem>	187.1
B8	Chemical structure of R for B8: <chem>Fc1cc(F)ccc1CO</chem>	173.1

中間體	R	MS (M + H)
B9		155.1
B10		156.2

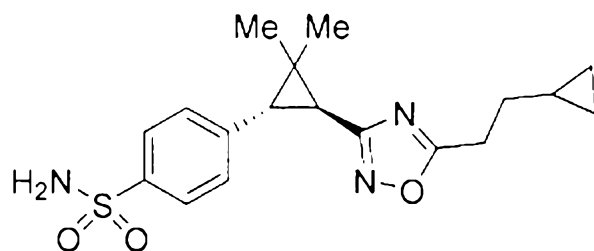
實例1



4-((1S,3S)-3-(3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基)-苯磺醯胺

向(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體5) (150 mg, 0.558 mmol)於1,4-二噁烷(2.8 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(101 mg, 0.624 mmol)。將反應混合物升溫至45℃並攪拌2 h。將反應混合物冷卻至環境溫度並添加1,4-二噁烷(1.5 mL)中之5-氟-N'-羥基-2-甲基苯甲脒(中間體1) (104 mg, 0.617 mmol)。將反應混合物升溫至110℃，攪拌5 h，隨後將其冷卻，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至40:60之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 402.2$ [M+H]。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H) ; 7.73 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H) ; 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H) ; 7.07-7.10 (m, 1 H) ; 4.94 (s, 2 H) ; 3.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H) ; 2.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H) ; 2.60 (s, 3 H) ; 1.06 (s, 3 H)。

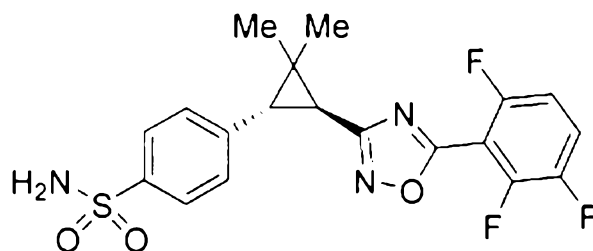
實例2



4-((1S,3S)-3-(5-(2-環丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺

向3-環丙基丙酸(59.8 mg, 0.524 mmol)於1,4-二噁烷(2.40 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(85 mg, 0.52 mmol)。將反應混合物升溫至85℃並攪拌20 min。將反應混合物冷卻至環境溫度並添加(1S,3S)-N'-羥基-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷-甲脒(中間體10) (135 mg, 0.476 mmol)。將反應混合物升溫至130℃，攪拌1 h，且隨後將其冷卻並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 10:90:0.1至95:5:0.1之梯度溶析來純化殘餘物。在減壓下濃縮含有產物之部分以移除乙腈。將溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)製成鹼性並用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，並在減壓下濃縮，從而產生標題化合物。MS: m/z = 362.2 [M+H]。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) ; 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) ; 7.31 (s, 2 H) ; 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2 H) ; 2.71 (m, 2 H) ; 1.64 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) ; 1.21 (s, 3 H) ; 0.93 (s, 3 H) ; 0.74 (d, J = 8.5 Hz, 1 H) ; 0.35-0.38 (m, 2 H) ; 0.04 (d, J = 5.0 Hz, 2 H)。

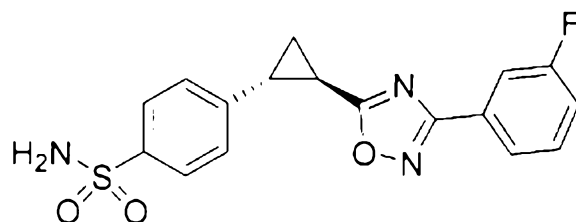
實例3



4-((1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(5-(2,3,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯磺醯胺

於環境溫度下向2,3,6-三氟苯甲酸(73.2 mg, 0.416 mmol)於1,4-二噁烷(1.80 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(75 mg, 0.46 mmol)。將反應混合物升溫至85℃並攪拌20 min。將反應混合物冷卻至環境溫度並添加1,4-二噁烷(1.5 mL)中之(1*S*,3*S*)-*N'*-羥基-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲脒(中間體10) (105.1 mg, 0.371 mmol)。將反應混合物升溫至130℃，攪拌1.5 h，且隨後將其冷卻並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 15:85:0.1至90:10:0.1之梯度溶析來純化殘餘物。在減壓下濃縮含有產物之部分。將殘餘物吸收於甲醇(5 mL)中並用MP-碳酸酯處理。將混合物攪拌20 min。將混合物過濾並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 424.2$ [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.92 (qd, $J = 9.4, 4.8$ Hz, 1 H) ; 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) ; 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) ; 7.48 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H) ; 7.32 (s, 2 H) ; 2.84-2.89 (m, 2 H) ; 1.28 (s, 3 H) ; 0.99 (s, 3 H)。

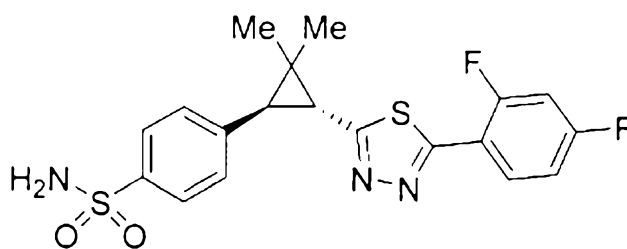
實例4



4-((1*R*,2*R*)-2-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯磺醯胺

於環境溫度下向(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體2)(1.40 g, 5.80 mmol)於1,4-二噁烷(29 ml)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(1.04 g, 6.41 mmol)。將反應混合物升溫至85℃並攪拌20 min。將反應混合物冷卻至環境溫度並添加3-氟-*N'*-羥基苯甲脒(1.08 g, 7.01 mmol)。將反應混合物升溫至135℃並攪拌1.5 h。將反應混合物在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 10:90:0.1至90:10:0.1之梯度溶析來純化殘餘物。將含有產物之部分用飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)製成鹼性並用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: m/z = 360.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H); 7.75 (m, 3 H); 7.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H); 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H); 7.44-7.46 (m, 1 H); 7.33 (s, 2 H); 2.85-2.92 (m, 2 H); 1.86-1.94 (m, 2 H)。

實例5

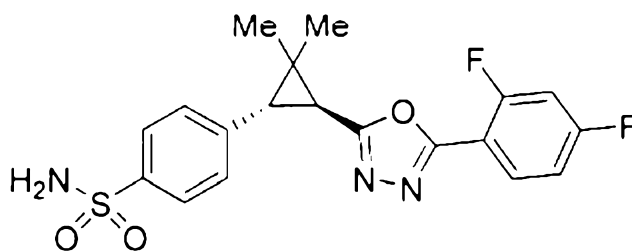


4-[(1*R*,3*R*)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺

於環境溫度下向(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體4)(103 mg, 0.383 mmol)於二甲亞砜(1.90 mL)中之溶液中依序添加*N*-甲基嗎啉(0.084 mL, 0.77 mmol)、HATU (165 mg, 0.433 mmol)及2,4-二氟苯并噻肼(82.4 mg, 0.479 mmol)。將反應混合物攪拌10 min，隨

後倒入飽和氯化銨水溶液(10 mL)中，並將混合物用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化銨水溶液(2 × 15 mL)及飽和氯化鈉水溶液(15 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，並在減壓下濃縮。將殘餘物吸收於四氫呋喃(1.9 mL)中且隨後用Lawesson試劑(557 mg, 1.38 mmol)處理。將反應混合物升溫至65 °C，攪拌1 h，且隨後在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 15:85:0.1至95:5:0.1之梯度溶析來純化殘餘物。將含有產物之部分用飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)製成鹼性並用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: m/z = 422.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.37-8.42 (m, 1 H) ; 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) ; 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 3 H) ; 7.05-7.08 (m, 1 H) ; 6.97-7.01 (m, 1 H) ; 4.83 (s, 2 H) ; 3.13 (d, J = 6.1 Hz, 1 H) ; 2.76 (d, J = 6.1 Hz, 1 H) ; 1.57 (s, 3 H) ; 1.30 (s, 3 H) ; 1.05 (s, 3 H)。

實例6

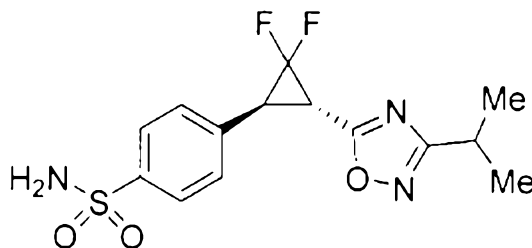


4-((1S,3S)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺

於環境溫度下向(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體5) (152 mg, 0.342 mmol)於1,4-二噁烷(1.70 mL)中之溶液中添加1,1-羰基二咪唑(63.7 mg, 0.393 mmol)。將反應混合物升溫至75 °C並攪拌20 min。隨後將反應混合物冷卻至環境溫度，添加2,4-二氟苯并醯肼(71.8

mg, 0.417 mmol), 並將反應混合物升溫至130℃。將反應混合物攪拌3 h。將反應混合物冷卻至環境溫度, 添加氧氯化磷(0.318 mL, 3.42 mmol), 並將反應混合物升溫至70℃並攪拌18 h。將反應混合物冷卻至環境溫度, 緩慢倒入冷的飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)中, 並將混合物用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(15 mL)洗滌, 乾燥(硫酸鈉), 並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至45:55之梯度溶析來純化殘餘物, 從而得到標題化合物。MS: m/z = 406.3。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.06-8.11 (m, 1 H); 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 6.99-7.07 (m, 2 H); 4.80 (s, 2 H); 3.01 (d, J = 6.1 Hz, 1 H); 2.58 (d, J = 6.1 Hz, 1 H); 1.39 (s, 3 H); 1.05 (s, 3 H)。

實例7



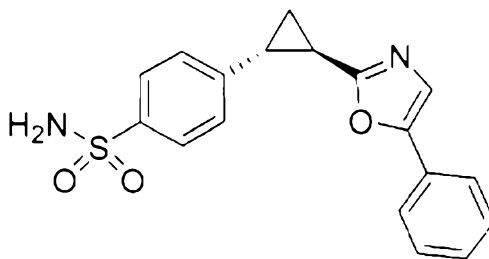
4-((1S,3S)-2,2-二氟-3-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基)苯磺醯胺

向(1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷羧酸(中間體6) (50 mg, 0.18 mmol)於1,4-二噁烷(0.90 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(35.1 mg, 0.216 mmol)並將混合物於環境溫度下攪拌2 h。一次性添加N'-羥基異丁脒(23.3 mg, 0.216 mmol)並將混合物攪拌30 min, 隨後升溫至90℃, 並攪拌2 h。將反應混合物在減壓下濃縮並將殘餘物用乙酸乙酯(15 mL)稀釋, 用飽和氯化鈉水溶液(2 × 10 mL)洗滌, 乾燥(硫酸鎂), 並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:乙醇:己烷 - 3:1:96至30:10:60之梯

度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 344.2$ [M+H]。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H) ; 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) ; 7.40 (s, 2 H) ; 4.34 (dd, $J = 12.1, 8.25$ Hz, 1 H) ; 4.05 (dd, $J = 13.4, 8.06$ Hz, 1 H) ; 3.10 (m, 1 H) ; 1.28 (d, $J = 6.98$ Hz, 6 H)。

實例8



4-[(1R,2R)-2-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺

步驟A：(1R,2R)-N-(2-側氧基-2-苯基乙基)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲醯胺

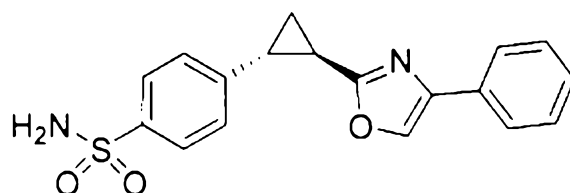
向(1R,2R)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體2) (233 mg, 0.967 mmol)於四氫呋喃(4.0 mL)中之懸浮液中添加1,1'-羰基二咪唑(188 mg, 1.16 mmol)並將反應混合物於環境溫度下攪拌2 h。隨後將所得懸浮液添加至2-胺基-1-苯基乙酮氫溴酸鹽(230 mg, 1.06 mmol)及三乙胺(0.148 mL, 1.06 mmol)於四氫呋喃(0.8 mL)中之攪拌溶液中並將反應混合物於環境溫度下攪拌18 h。將反應混合物在減壓下濃縮並將殘餘物用二氯甲烷及水洗滌並將所得固體在減壓下乾燥，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 359.2$ [M+H]。

步驟B：4-[(1R,2R)-2-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺

向含有(1R,2R)-N-(2-側氧基-2-苯基乙基)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲醯胺(100 mg, 0.279 mmol)之燒瓶中添加硫酸(濃縮，0.297 mL，5.58

mmol)並將所得混合物於環境溫度下攪拌4 h。將反應混合物用水(15 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用碳酸氫鈉水溶液(10%, 15 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，並在減壓下濃縮。將所得固體自丙酮重結晶。MS: $m/z = 341.2$ [M+H]。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H); 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H); 7.58 (s, 1 H), 7.43-7.47 (m, 4 H), 7.36 (t, $J = 7.25$ Hz, 1 H), 7.32 (br s, 2 H), 2.70 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H)。

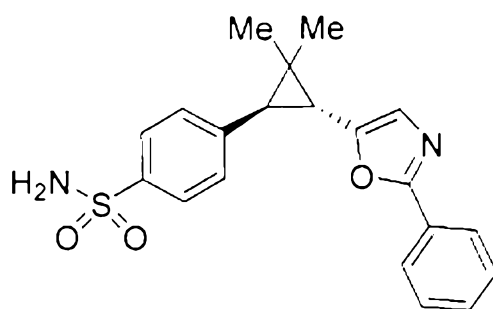
實例9



4-[(1R,2R)-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺

向(1R,2R)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲磺醯胺(闡述於中間體中 12) (100 mg, 0.416 mmol)於乙酸乙酯(4.2 mL)中之懸浮液中添加2-溴-1-苯基乙酮(83 mg, 0.42 mmol)及三氟甲烷磺酸銀(107 mg, 0.416 mmol)並將反應混合物升溫至50℃並攪拌16 h。將反應混合物用乙酸乙酯(10 mL)稀釋並過濾。向濾液中添加飽和氯化鈉水溶液(15 mL)並將混合物攪拌2 h。過濾混合物並分離各相。將有機相乾燥(硫酸鎂)且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:乙醇:己烷 -3:1:96至45:15:40之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 341.2$ [M+H]。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.49 (s, 1 H), 7.73-7.76 (m, 4 H); 7.41-7.45 (m, 4 H), 7.29-7.34 (m, 3 H), 2.66-2.70 (m, 1 H), 2.58-2.62 (m, 1 H), 1.75-1.79 (m, 1 H), 1.64-1.68 (m, 1 H)。

實例10

**4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺**

步驟A：第三丁基({4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯基}磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯

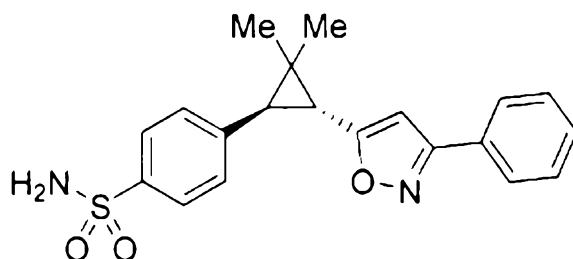
於0℃下向(1*R*,3*R*)-3-{4-[(第三丁氧基羰基)(第三丁基)胺磺醯基]苯基}-2,2-二甲基環丙烷甲酸(中間體8) (150 mg, 0.352 mmol)於二氯甲烷(1.76 mL)中之懸浮液中添加*N,N*-二甲基甲醯胺(0.0328 mL, 0.423 mmol)，之後添加草醯氯(0.705 mL, 1.41 mmol)。將反應混合物於0℃下攪拌5 min且隨後升溫至環境溫度並攪拌4 h。將反應混合物在減壓下濃縮並與甲苯(2×)共蒸發。將所得殘餘物用甲苯(3.2 mL)稀釋並向混合物中添加(異氰基甲基)苯(0.0383 mL, 0.352 mmol)及2,6-二甲基吡啶(0.0411 mL, 0.352 mmol)。將反應混合物升溫至80℃並攪拌2.5 h。將反應混合物冷卻至環境溫度並用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化銨水溶液(3 × 10 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至20:80之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 525.5 [M+H]。

步驟B：4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺

向第三丁基({4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯基}磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯

基]苯基}磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯(125 mg, 0.238 mmol)於二氯甲烷(1.65 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.551 mL, 7.15 mmol)並將混合物於環境溫度下攪拌4 h。將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至40:60之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 369.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.44-7.48 (m, 3 H), 7.41 (d, J = 7.72 Hz, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 2.52 (d, J = 5.9 Hz, 1 H) 2.37 (d, J = 6.02 Hz, 1 H), 1.24 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

實例11

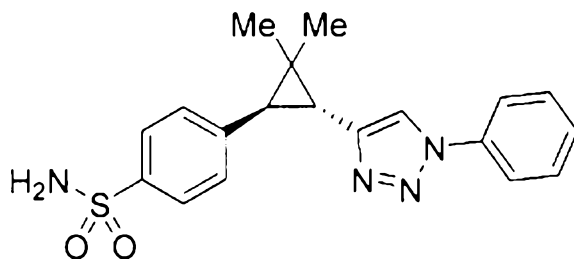


4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(3-苯基異噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺

於-10°C下向4-[(1R,3S)-3-乙炔基-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺(中間體13) (9.8 mg, 0.039 mmol)、(硝基甲基)苯(5.4 mg, 0.039 mmol)及苯磺醯氯(13.9 mg, 0.079 mmol)之攪拌溶液中添加三乙胺(11.0 μL, 0.079 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌16 h。將反應混合物在氮氣流下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至25:75之梯度溶析來純化殘餘物。將含有產物之部分合併並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用甲醇:二氯甲烷 - 0:100至10:90之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 369.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.85 (d, J = 7.0 Hz, 2 H) ; 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) ; 7.52 (m, 5 H) ; 7.32 (s, 2 H) ; 6.95 (s, 1 H) ; 2.78 (d, J = 6.0 Hz, 1 H) ; 2.76 (d, J = 6.0 Hz, 1

H) ; 1.20 (s, 3 H) ; 0.96 (s, 3 H) 。

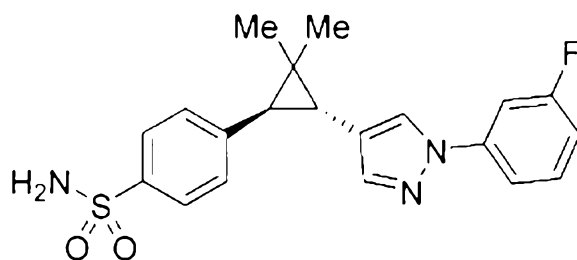
實例12



4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(1-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)環丙基]苯磺醯胺

於環境溫度下向4-[(1*R*,3*S*)-3-乙炔基-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺(中間體13) (30 mg, 0.120 mmol)、硫酸化酮(3.84 mg, 0.024 mmol)及2-(1,2-二羥基乙基)-4-羥基-5-側氧基-2,5-二氫-呋喃-3-醇酸鈉(4.8 mg, 0.024 mmol)於甲醇(1.0 mL)中之溶液中添加疊氮基苯溶液(0.5 M，於第三丁基甲醚中，0.722 mL，0.361 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌1 h並升溫至50℃並攪拌1 h。將反應混合物用水(30 mL)及乙酸乙酯(30 mL)稀釋。分離各相並用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(15 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 35:65:0.1至65:35:0.1之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 369.1 [M+H]。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (s, 1 H) ; 7.86 (m, 4 H) ; 7.58 (m, 2 H) ; 7.48 (m, 3 H) ; 2.72 (d, J = 6.0 Hz, 1 H) ; 2.57 (d, J = 6.0 Hz, 1 H) ; 1.17 (s, 3 H) ; 1.00 (s, 3 H) 。

實例13



4-((1R,3R)-3-((1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺

步驟A：N-((二甲基胺基)亞甲基)-4-((1R,3R)-3-((1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺

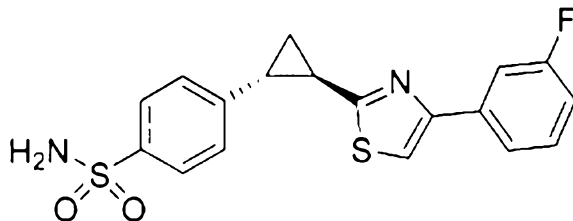
於環境溫度下向N-((二甲基胺基)亞甲基)-4-((1R,3R)-3-((1-(二甲基胺基)-3-側氧基丙-1-烯-2-基)-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺(中間體14) (200 mg, 0.530 mmol)及(3-氟苯基)肼(100 mg, 0.795 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加HCl水溶液(3 M, 0.530 mL, 1.59 mmol)。將反應混合物升溫至60℃並攪拌30 min。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液調節至pH 8並用水(20 mL)及二氯甲烷(20 mL)稀釋。分離各相且用二氯甲烷(2 × 20 mL)萃取水層。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(15 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 441.2$ [M+H]。

步驟B：4-((1R,3R)-3-((1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺

於環境溫度下向N-((二甲基胺基)亞甲基)-4-((1R,3R)-3-((1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺(200 mg, 0.454 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加水合肼(114 mg, 2.27 mmol)並將反應混合物攪拌1 h。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 40:60:0.1至60:40:0.1之梯度溶析來直接純化反應混合物，從而產生標題化合物。MS: $m/z = 386.1$ [M+H]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.18 (s, 1 H); 7.84 (d, J

= 8.0 Hz, 2 H) ; 7.66 (s, 1 H) ; 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 2 H) ; 7.46 (m, 3 H) ; 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1 H) ; 2.41 (d, J = 6.0 Hz, 1 H) ; 2.34 (d, J = 6.0 Hz, 1 H) ; 1.13 (s, 3 H) ; 0.94 (s, 3 H) 。

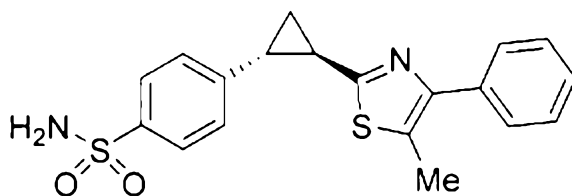
實例14



4-((1R,2R)-2-[4-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-2-基]環丙基)苯磺醯胺

向(1R,2R)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷硫代甲醯胺(中間體12) (100 mg, 0.39 mmol)於乙醇(3.9 mL)中之溶液中添加2-溴-1-(3-氟苯基)乙酮(85 mg, 0.39 mmol)並將反應混合物升溫至75℃並攪拌2 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)，並將所得混合物用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 15:85:0.1至95:5:0.1之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 375.2 [M+H]。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.04 (s, 1 H) ; 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1 H) ; 7.73-7.76 (m, 4 H) ; 7.46-7.50 (m, 1 H) ; 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) ; 7.30 (s, 2 H) ; 7.15-7.19 (m, 1 H) ; 2.88-2.92 (m, 1 H) ; 2.70-2.73 (m, 1 H) ; 1.84-1.88 (m, 1 H) ; 1.73-1.76 (m, 1 H) 。

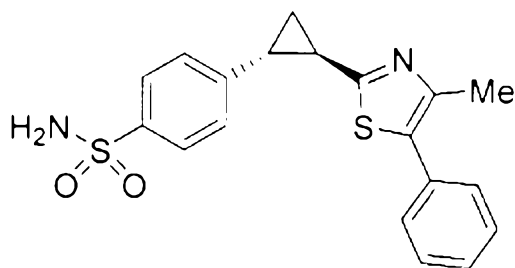
實例15



4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-甲基-4-苯基-1,3-噻唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺

向(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷硫代甲醯胺(中間體12) (50 mg, 0.20 mmol)於乙醇(2.0 mL)中之溶液中添加2-溴-1-苯基丙-1-酮(30 μ L, 0.20 mmol)並將反應混合物升溫至75°C並攪拌15 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)，並將所得混合物用乙酸乙酯(3 $\times$ 5 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 15:85:0.1至95:5:0.1之梯度溶析來純化殘餘物。將含有產物之部分合併並在減壓下濃縮。藉由用二氯甲烷洗滌固體殘餘物達成進一步純化，從而得到標題化合物。MS: m/z = 371.2 [M+H]。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) ; 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 2 H) ; 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2 H) ; 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) ; 7.34-7.37 (m, 1 H) ; 7.30 (s, 1 H) ; 2.75-2.78 (m, 1 H) ; 2.60-2.64 (m, 1 H) ; 1.75-1.79 (m, 1 H) ; 1.67-1.70 (m, 1 H)。

實例16

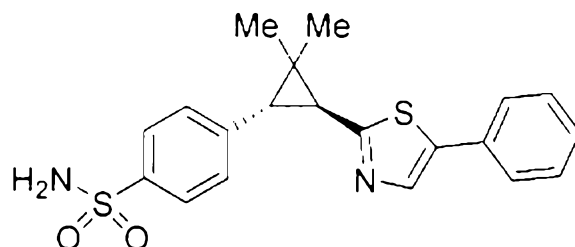


4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-甲基-5-苯基-1,3-噻唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺

向(1*R*,2*R*)-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷硫代甲醯胺(中間體12) (50 mg,

0.20 mmol)於乙醇(2.0 mL)中之溶液中添加1-溴-1-苯基丙-2-酮(37.4 mg, 0.176 mmol)並將反應混合物升溫至75℃並攪拌22 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)，並將所得混合物用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 15:85:0.1至95:5:0.1之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 371.2 [M+H]。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H); 7.45-7.46 (m, 4 H); 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 3 H); 7.38 (s, 1 H); 7.29 (s, 2 H); 2.76-2.80 (m, 1 H); 2.61-2.64 (m, 1 H); 2.38 (s, 3 H); 1.76-1.80 (m, 1 H); 1.68-1.72 (m, 1 H)。

實例17



4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3-噻唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺

步驟A：(1*S*,2*S*)-2,2-二甲基-*N*-(2-側氧基-2-苯基乙基)-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲醯胺

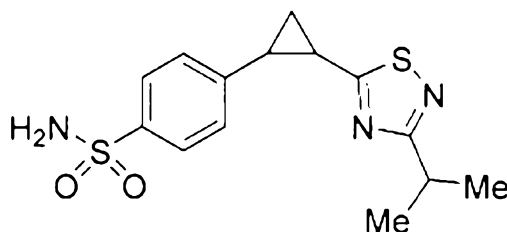
於環境溫度下向(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體5) (100 mg, 0.371 mmol)於二氯甲烷(1.1 mL)及二甲亞砜(0.12 mL)中之溶液中依序添加HATU (155 mg, 0.408 mmol)、2-胺基-1-苯基乙酮氯化氫(67 mg, 0.39 mmol)及*N*-甲基嗎啉(0.12 mL, 1.1 mmol)並將反應混合物攪拌2 h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)並將所得混合物用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減

壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至75:25之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 387.3$ [M+H]。

步驟B：4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3-噻唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺

向(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-*N*-(2-側氧基-2-苯基乙基)-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲磺醯胺(90 mg, 0.23 mmol)於甲苯(1.9 mL)及四氫呋喃(0.47 mL)中之溶液中添加Lawesson試劑(99 mg, 0.25 mmol)並將反應混合物升溫至100°C並攪拌3.5 h。添加水(2 mL)並將所得混合物用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)並在減壓下濃縮。首先藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至75:25之梯度溶析且隨後藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 15:85:0.1至95:5:0.1之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 385.3$ [M+H]。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.10 (s, 1 H) ; 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H) ; 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H) ; 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H) ; 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H) ; 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) ; 7.32 (s, 2 H) ; 3.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H) ; 2.92 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H) ; 1.22 (s, 3 H) ; 0.97 (s, 3 H)。

實例18



4-{反式-2-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺，鏡像異構物 B

步驟A：5-(2-苯基環丙基)-3-(丙-2-基)-1,2,4-噻二唑

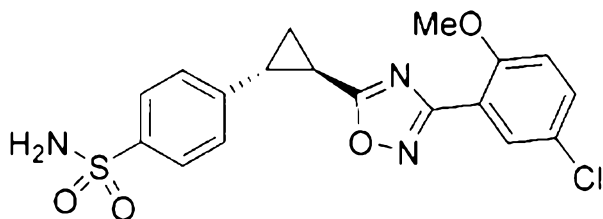
向5-氯-3-異丙基-1,2,4-噻二唑(1.00 g, 6.15 mmol)於1,4-二噁烷(22 mL)中之溶液中添加(2-苯基環丙基)酮酸(1.49 g, 9.22 mmol)及碳酸鉀(4.01 g, 12.3 mmol)。將混合物用氮除氧並添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(753 mg, 0.922 mmol)。將反應混合物升溫至100℃並攪拌3.5 h。將反應混合物冷卻至環境溫度並經由矽藻土塞過濾，用乙酸乙酯沖洗。在減壓下濃縮濾液並藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至90:10之梯度溶析純化所得殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 245.1 [M+H]。

步驟B：4-{反式-2-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺，鏡像異構物B

於0℃下向5-(2-苯基環丙基)-3-(丙-2-基)-1,2,4-噻二唑(1.01 g, 4.13 mmol)於二氯甲烷(8.0 mL)中之溶液中添加氯磺酸(4.0 mL, 60 mmol)並將混合物緩慢升溫至環境溫度並攪拌1.5 h。將反應混合物逐滴添加至冰水中並分離有機層並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於1,4-二噁烷(8.0 mL)中並冷卻至0℃。緩慢添加氫氧化鉍(2.9 mL, 20.7 mmol)並將反應混合物於環境溫度下攪拌30 min。添加水(10 mL)並將所得混合物用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至100:10之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。藉由SFC利用ChiralPak AD-H管柱用乙醇:二氧化碳:異丙胺 - 55:45:0.3溶析來拆分外消旋物。首先溶析之主峰係4-{反式-2-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺鏡像異構物A，且第二溶析之化合物係4-{反式-2-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺鏡像異構物B，即標題化合物。MS: m/z = 324.1 [M+H]。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.42 (d, J = 8.0 Hz,

2 H) ; 7.31 (s, 2 H) ; 3.16-3.22 (m, 1 H) ; 3.09-3.14 (m, 1 H) ; 2.71-2.75 (m, 1 H) ; 1.80-1.85 (m, 2 H) ; 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H) 。

實例19



4-((1*R*,2*R*)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺

步驟A：3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-(反式-2-苯基環丙基)-1,2,4-噁二唑

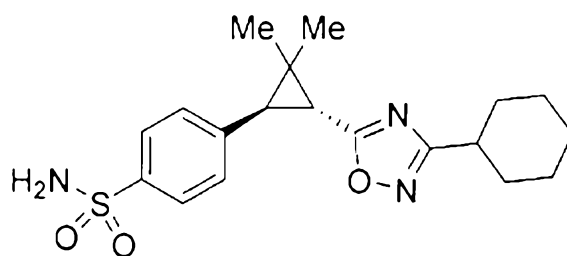
向反式-2-苯基環丙烷甲酸(487 mg, 3.00 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(535 mg, 3.30 mmol)。將反應混合物升溫至45℃並攪拌2 h。隨後添加5-氯-*N'*-羥基-2-甲氧基苯甲脒(中間體A1)(602 mg, 3.00 mmol)並將反應混合物升溫至100℃並攪拌18 h。將反應混合物冷卻且隨後在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至50:50之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 327.4$ [M+H] 。

步驟B：4-((1*R*,2*R*)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺

於0℃下向含有3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-(反式-2-苯基環丙基)-1,2,4-噁二唑(732 mg, 2.24 mmol)之燒瓶中添加冷氯磺酸(3.00 mL, 44.8 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度並攪拌1 h。將反應混合物倒在冰水(20 mL)上並用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物在減壓下濃縮，將殘餘物溶解於1,4-二噁烷(20 mL)中，並添加氫氧化銨(30%，

7.00 mL, 50.3 mmol)。將反應混合物攪拌2 h且隨後在減壓下濃縮。將殘餘物吸收於乙酸乙酯(30 mL)中，用水(20 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 5:95至100:0之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 406.2 [M+H]。藉由SFC利用ChiralPak AD-H管柱用甲醇:二氧化碳 - 50:50溶析來拆分外消旋物。首先溶析之主峰係4-((1*S*,2*S*)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基)苯磺醯胺，且第二溶析之主峰係4-((1*R*,2*R*)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基)苯磺醯胺，即標題化合物。MS: m/z = 406.2 [M+H]。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.82 (d, J = 2.7 Hz, 1 H) ; 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2 H) ; 7.61 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1 H) ; 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2 H) ; 7.33 (s, 2 H) ; 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1 H) ; 3.89 (s, 3 H), 2.91 - 2.83 (m, 2 H) ; 1.91 - 1.84 (m, 2 H)。

實例20

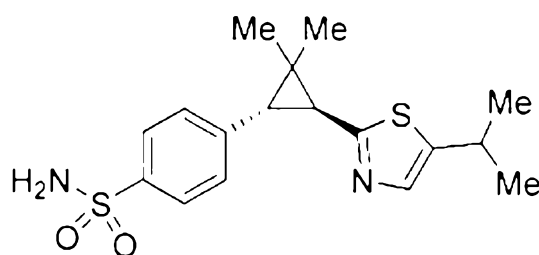


4-((1*R*,3*R*)-3-(3-環己基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺

向(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體4)(162 mg, 0.602 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(107 mg, 0.660 mmol)。將反應混合物升溫至45℃並攪拌2 h。隨後添加*N'*-羥基環己烷甲脒(85 mg, 0.600 mmol)並將反應混合物升溫至105℃並攪拌4 h。將反應混合物冷卻至環境溫度並藉由矽膠層析用乙酸乙酯:乙醇:己烷 - 3:1:96至36:13:51之梯度溶析來直接純化，從而得到標題化合物。

物。MS: $m/z = 376.3$ [M+H]。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) ; 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) ; 7.34 (s, 2 H) ; 2.95 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H) ; 2.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H) ; 2.80 - 2.74 (m, 1 H) ; 1.93 (br d, $J = 12$ Hz, 2 H) ; 1.73 (br d, $J = 13$ Hz, 2 H) ; 1.65 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1 H) ; 1.49 (br q, $J = 12$ Hz, 2 H) ; 1.37 (br q, $J = 12$ Hz, 2 H) ; 1.28 - 1.22 (m, 1 H) ; 1.26 (s, 3 H) ; 0.96 (s, 3 H)。

實例21



4-((1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]環丙基)苯磺醯胺

步驟A：(1S,3S)-2,2-二甲基-N-(3-甲基-2-側氧基丁基)-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲醯胺

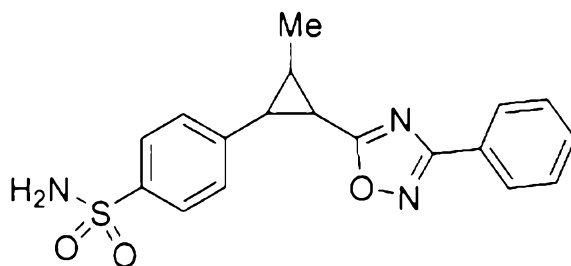
向(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體5) (100 mg, 0.371 mmol)於二氯甲烷(1.14 mL)及二甲亞砷(124 μL)中之溶液中添加HATU (155 mg, 0.408 mmol)、1-胺基-3-甲基丁-2-酮鹽酸鹽(53.6 mg, 0.390 mmol)及N-甲基嗎啉(122 μL , 1.11 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌2 h。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 15:85:0.1至95:5:0.1之梯度溶析來純化所得殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 353.3$ [M+H]。

步驟B：4-((1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]環丙基)苯磺醯胺

向(1S,3S)-2,2-二甲基-N-(3-甲基-2-側氧基丁基)-3-(4-胺磺醯基苯基)

環丙烷甲醯胺(95 mg, 0.27 mmol)於甲苯(2.2 mL)及四氫呋喃(0.54 mL)中之溶液中添加Lawesson試劑(114 mg, 0.283 mmol)。將反應混合物升溫至100℃並攪拌2 h。將反應混合物冷卻，添加水(10 mL)，並將所得混合物用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 15:85:0.1至95:5:0.1之梯度溶析來純化殘餘物且在減壓下濃縮含有產物之部分。將殘餘物吸收於甲醇(5 mL)中並用MP-碳酸酯處理。將混合物攪拌20 min。將混合物過濾並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: m/z = [M+H]。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) ; 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) ; 7.41 (s, 1 H) ; 7.30 (s, 2 H) ; 3.18 (m, 1 H) ; 2.93 (d, J = 6.1 Hz, 1 H) ; 2.81 (d, J = 6.1 Hz, 1 H) ; 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) ; 1.16 (s, 3 H) ; 0.92 (s, 3 H)。

實例22

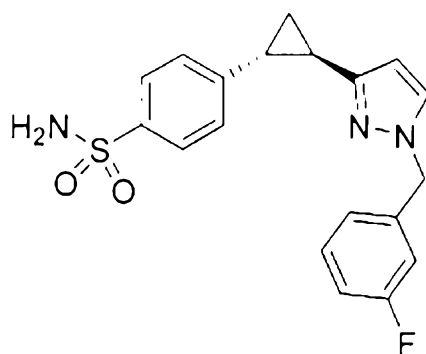


4-(2-甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯磺醯胺，非鏡像異構物 4

向2-甲基-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸非鏡像異構物4 (中間體15) (25 mg, 0.098 mmol)於1,4-二噁烷(0.5 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(19.1 mg, 0.118 mmol)並將反應混合物升溫至50℃並攪拌2 h。隨後添加*N*'-羥基苯甲脒(14.7 mg, 0.108 mmol)並將反應混合物升溫至120℃並攪拌4 h。隨後將反應混合物冷卻至環境溫度，在減壓下濃縮，並藉由矽膠

層析用乙酸乙酯:己烷 - 5:95至50:50之梯度溶析來純化所得殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 356.2$ [M+H]。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H) ; 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H) ; 7.63 - 7.55 (m, 5 H) ; 7.35 (s, 2 H) ; 3.11 (dd, $J = 9.8, 5.2$ Hz, 1 H) ; 3.01 (t, $J = 5.0$ Hz, 1 H) ; 2.12 - 2.07 (m, 1 H) ; 1.00 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H)。

實例23

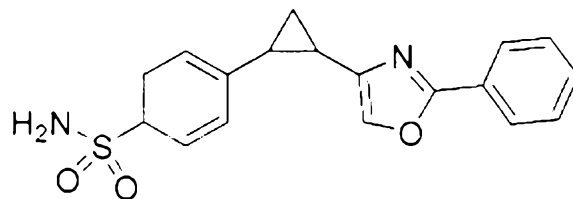


4-[(1R,2R)-2-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺

於環境溫度下向*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-[(1R,2R)-2-(1H-吡唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺(中間體17) (25 mg, 0.079 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.785 mL)中之溶液中依序添加NaHMDS (1.0 M，於四氫呋喃中，0.079 mL，0.079 mmol)於甲苯中之溶液及3-氟苄基氯化物(14 mg, 0.094 mmol)。將反應混合物攪拌18 h。將反應混合物在減壓下濃縮並用水合肼溶液(28%，於乙醇/水中，1.0 mL，8.8 mmol)處理所得殘餘物並攪拌1.5 h。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 5:95:0.1至55:45:0.1之梯度溶析來純化所得殘餘物，從而產生標題化合物。MS: $m/z = 372.5$ [M+H]。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.74 (s, 1 H) ; 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) ; 7.38 (m, 1 H) ; 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H) ; 7.26 (s, 2 H) ; 7.11 (m, 1 H) ; 7.03 (m, 2 H) ; 6.12 (s, 1 H) ; 5.27

(s, 2 H) ; 2.25 (m, 2 H) ; 1.45 (m, 2 H) 。

實例24

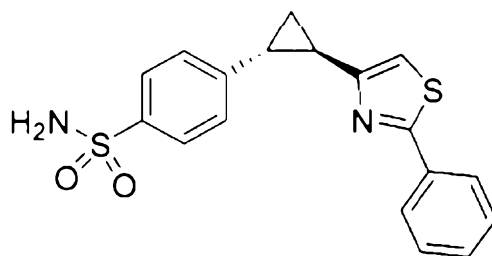


4-[反式-2-(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)環丙基]苯磺醯胺

向*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-[反式-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)環丙基]苯磺醯胺(中間體16) (30 mg, 0.079 mmol)於甲苯(0.79 mL)中之溶液中依序添加4-溴-2-苯基噁唑(31 mg, 0.12 mmol)、氯[(二(1-金剛烷基)-正丁基膦)-2-(2-胺基聯苯)]鈹(II) (5.3 mg, 0.0079 mmol)及磷酸鉀水溶液(1 M, 0.238 mL, 0.238 mmol)。將反應混合物升溫至100℃並攪拌18 h。將反應混合物用乙酸乙酯(3 mL)稀釋，經由含有矽藻土之SPE柱過濾，並在減壓下濃縮濾液。將殘餘物用水合肼溶液(37%，於水/乙醇中，1.5 mL，17.6 mmol)處理並攪拌1.5 h。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 20:80:0.1至60:40:0.1之梯度溶析來純化所得殘餘物，從而產生標題化合物。MS: $m/z = 341.1$ [M+H] 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.07 (s, 1 H) ; 7.95 (s, 2 H) ; 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H) ; 7.53 (m, 3 H) ; 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) ; 7.28 (s, 2 H) ; 6.12 (s, 1 H) ; 5.27 (s, 2 H) ; 2.54 (m, 2 H) ; 1.45 (m, 2 H) ; 2.42 (m, 1 H) ; 2.32 (m, 1 H) ; 1.60 (m, 1 H), 1.50 (m, 1 H) 。

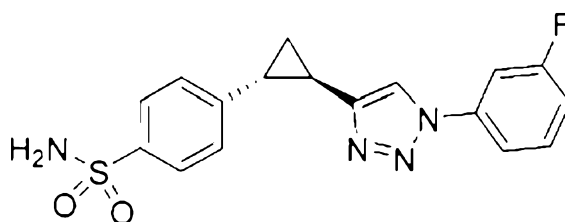
實例25



4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)環丙基]苯磺醯胺

向4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-氯乙醯基)環丙基]苯磺醯胺(中間體18) (100 mg, 0.37 mmol)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加苯硫代甲醯胺(60 mg, 0.44 mmol)並將反應混合物升溫至60°C並將其攪拌30 min。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由製備型HPLC用乙腈:水:氫氧化銨 - 10:90:0.05至90:10:0.05之梯度溶析來純化所得殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 357.1$ [M+H]。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.90-7.92 (m, 2 H), 7.79 (d, $J = 7.60$ Hz, 2 H), 7.43-7.45 (m, 3 H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 2.40-2.51 (m, 2 H), 1.66-1.72 (m, 1 H), 1.56-1.62 (m, 1 H)。

實例26

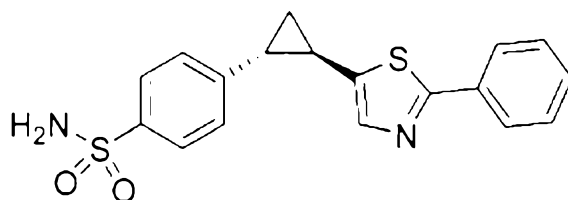


4-[(1*R*,2*R*)-2-[1-(3-氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]環丙基]苯磺醯胺

於環境溫度下向4-[(1*R*,2*R*)-2-乙炔基環丙基]苯磺醯胺(中間體19) (50 mg, 0.226 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中依序添加硫酸銅(II) (7.2 mg, 0.045 mmol)、2-(1,2-二羥基-乙基)-4-羥基-5-側氧基-2,5-二氫-呋喃-3-醇酸鈉(9.0 mg, 0.045 mmol)及1-疊氮基-3-氟苯(31 mg, 0.23 mmol)。

將反應混合物攪拌1 h。將反應混合物過濾，在減壓下濃縮濾液並藉由製備型HPLC用乙腈:水:氫氧化銨 - 26:74:0.05至56:44:0.05之梯度溶析來純化所得殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 359.1$ [M+H]。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34 (s, 1 H) ; 7.83 (m, 4 H) ; 7.32 (m, 4 H) ; 2.47 (m, 1 H) ; 2.42 (m, 1 H) ; 1.69 (m, 1 H) ; 1.59 (m, 1 H)。

實例27



4-[(1R,2R)-2-(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺

步驟A：第三丁基[(4-[(1R,2R)-2-[(2-側氧基-2-苯基乙基)胺甲醯基]環丙基}苯基)磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯

於環境溫度下向第三丁基[(4-[(1R,2R)-2-[(R)-甘胺醯基]環丙基}苯基)磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯(中間體20) (125 mg, 0.304 mmol)及碳酸鉀(842 mg, 6.09 mmol)於乙酸乙酯(5 mL)及水(5 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加苯甲醯氯(856 mg, 6.09 mmol)。將反應混合物攪拌10 min且隨後藉由水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)稀釋。分離有機層並在減壓下濃縮。藉由製備型矽膠薄層層析用乙酸乙酯:石油醚50:50溶析來純化殘餘物，得到標題化合物。MS: $m/z = 537.1$ [M+Na]。

步驟B：第三丁基({4-[(1R,2R)-2-(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)環丙基]苯基}磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯

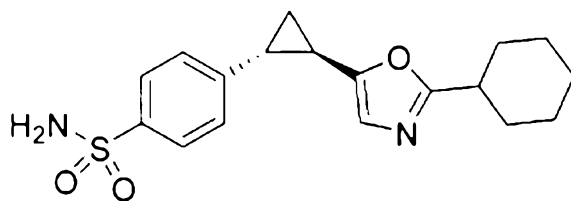
於環境溫度下向第三丁基[(4-[(1R,2R)-2-[(R)-N-(苯基羰基)甘胺醯基]環丙基}苯基)磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯(92 mg, 0.18 mmol)於甲苯

(3 mL)中之攪拌溶液中添加Lawesson試劑(72.3 mg, 0.179 mmol)。將反應混合物升溫至70℃並攪拌1 h。在減壓下移除溶劑，從而得到標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。MS: $m/z = 513.2$ [M+H]。

步驟C：4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺

於環境溫度下向第三丁基[{4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯基}磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯(92 mg, 0.18 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中逐滴添加三氟乙酸(2.00 mL, 26.0 mmol)。將反應混合物攪拌1 h。將反應混合物在減壓下濃縮並添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)及二氯甲烷(5 mL)。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(15 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:氫氧化銨 - 10:90:0.05至90:10:0.05之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 357.1$ [M+H]。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.83 (m, 4 H)；7.61 (s, 1 H)；7.44 (m, 3 H)；7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H)；2.52 (m, 1 H)；2.39 (m, 1 H)；1.67 (m, 1 H)；1.61 (m, 1 H)。

實例28



4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-環己基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺

步驟A：第三丁基[(4-{(1*R*,2*R*)-2-[(*R*)-*N*-(環己基羰基)甘胺醯基]環丙基}苯基)磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯

於環境溫度下向第三丁基[(4-{(1*R*,2*R*)-2-[(*R*)-甘胺醯基]環丙基}苯基)磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯(中間體20) (300 mg, 0.73 mmol)及碳酸鉀

(2.02 g, 14.6 mmol)於乙酸乙酯(5 mL)及水(5 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加環己烷羰基氯(2.14 g, 14.6 mmol)。將混合物攪拌10 min，隨後用水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將有機層分離，乾燥(硫酸鎂)並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 50:50溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 543.0$ [M+Na]。

步驟B：N-第三丁基-4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-環己基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺

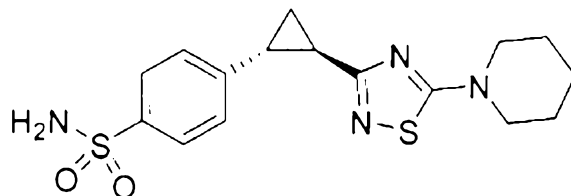
於環境溫度下向第三丁基[(4-[(1*R*,2*R*)-2-[(*R*)-N-(環己基羰基)甘胺醯基]環丙基}苯基)磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯(120 mg, 0.23 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氧化磷醯(0.64 mL, 6.9 mmol)。將混合物升溫至70℃並攪拌1 h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)並將所得混合物用乙酸乙酯(5 mL)萃取。分離有機層，乾燥(硫酸鎂)，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。MS: $m/z = 543.0$ [M+H]。

步驟C：4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-環己基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺

於環境溫度下向N-第三丁基-4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-環己基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺(90 mg, 0.22 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加三氟乙酸(2.0 mL, 26.0 mmol)。將混合物升溫至30℃並攪拌1 h。將反應混合物在減壓下濃縮並將殘餘物用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)及二氯甲烷(5 mL)稀釋。將有機層分離，乾燥(硫酸鎂)並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:氫氧化銨 - 10:90:0.05至90:10:0.05之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物，MS: $m/z = 347.2$ [M+H]。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.4$

Hz, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 2.76- 2.78 (m, 1 H), 2.33-2.39 (m, 2 H), 2.01-2.03 (m, 2 H), 1.80-1.83 (m, 2 H), 1.71-1.74 (m, 1 H), 1.49-1.58 (m, 4 H), 1.26-1.47 (m, 3 H)。

實例29



4-[(1R,2R)-2-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噻二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺

步驟A：4-[(1R,2R)-2-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噻二唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺

於環境溫度下向(1R,2R)-N'-羥基-2-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲脒(中間體22) (0.83 g, 3.25 mmol)於四氫呋喃(33 mL)中之攪拌混合物中添加2-1H-咪唑-1-基甲烷硫酮(0.869 g, 4.88 mmol)。將反應混合物攪拌30 min。添加水(25 mL)並將所得混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(33 mL)中並逐滴添加三氟化硼合二乙醚(3.29 mL, 25.9 mmol)。將反應混合物攪拌6 h。添加水(25 mL)並將所得混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(15 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 5:95:0.1至95:5:0.1之梯度溶析來純化殘餘物，從而產生標題化合物。MS: $m/z = 298.0$ [M+H]。

步驟B：4-[(1R,2R)-2-(5-氯-1,2,4-噻二唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺

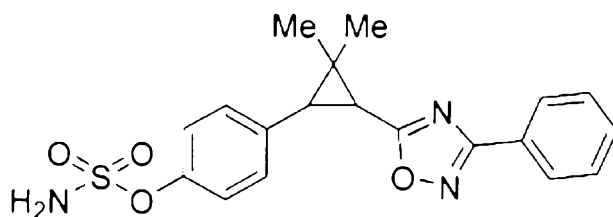
於環境溫度下向4-[(1R,2R)-2-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噻二唑-3-

基)環丙基]苯磺醯胺(157 mg, 0.528 mmol)於乙腈(4.64 mL)中之攪拌混合物中添加氧氯化磷(2.00 mL, 21.5 mmol)。將反應混合物升溫至100℃並攪拌2 h。將反應混合物冷卻並逐滴添加至冷的飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)中。用乙酸乙酯(5 × 20 mL)萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)及飽和氯化鈉水溶液(30 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至100:0之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 316.0 [M+H]。

步驟C：4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺

於環境溫度下向4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-氯-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺(20 mg, 0.063 mmol)於四氫呋喃(0.2 mL)中之溶液中添加六氫吡啶(31 μ l, 0.32 mmol)。將反應混合物攪拌 1 h。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:己烷 - 0:100至70:30之梯度溶析來直接純化反應混合物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 365.2 [M+H]。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 3.50 (d, J = 5.5 Hz, 4 H), 3.32 (br s, 1 H), 2.56-2.59 (m, 1 H), 2.31-2.34 (m, 1 H), 1.74-1.78 (m, 1 H), 1.68-1.70 (m, 5 H), 1.48-1.51 (m, 1 H)。

實例30



磺酸4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯基酯

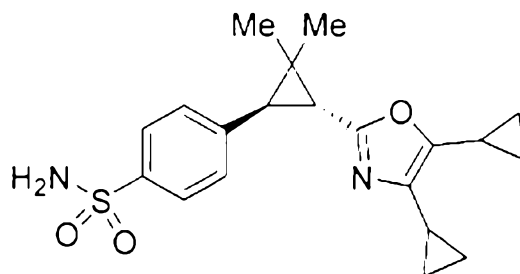
步驟A：({4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯氧基}磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯

於環境溫度下向4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯酚 (中間體23) (30 mg, 0.098 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.14 mL, 0.98 mmol)及(氯磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯(106 mg, 0.492 mmol)。將反應混合物攪拌30 min。添加水(10 mL)，並將混合物用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: m/z = 386.1 [M+H-CO₂C(CH₃)₃]。

步驟B：磺酸4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯基酯

於環境溫度下向({4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯氧基}磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯(30 mg, 0.062 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2.00 mL, 26.0 mmol)。將反應混合物攪拌3 h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)並將水層用二氯甲烷(3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:氫氧化銨 - 50:50:0.05至80:20:0.05之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 386.0 [M+H]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06-8.08 (m, 2 H), 7.47-7.50 (m, 3 H), 7.28-7.29 (m, 4 H), 5.03 (br s, 2 H), 3.01 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 2.53 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H)。

實例31



4-[(1R,3R)-3-(4,5-二環丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺

步驟A：第三丁基[(4-{(1R,3R)-3-[(1,2-二環丙基-2-側氧基乙基)胺甲醯基]-2,2-二甲基環丙基}苯基)磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯

於環境溫度下向(1R,3R)-3-{4-[(第三丁氧基羰基)(第三丁基)胺磺醯基]苯基}-2,2-二甲基環丙烷甲酸(中間體8) (50 mg, 0.117 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加HATU (89 mg, 0.24 mmol)及三乙胺(0.049 mL, 0.35 mmol)。添加2-胺基-1,2-二環丙基乙酮(49 mg, 0.14 mmol)並將反應混合物升溫至30℃並攪拌30 min。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 33:67溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: $m/z = 547.1$ [M+H]。

步驟B：第三丁基({4-[(1R,3R)-3-(4,5-二環丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯基}磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯

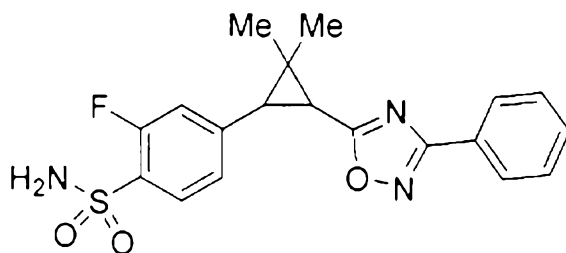
於環境溫度下向第三丁基[(4-{(1R,3R)-3-[(1,2-二環丙基-2-側氧基乙基)胺甲醯基]-2,2-二甲基環丙基}苯基)磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯(40 mg, 0.073 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加氧氯化磷(0.068 mL, 0.73 mmol)。將反應混合物升溫至70℃並攪拌2 h。將反應混合物在減壓下濃縮，從而得到標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。MS: $m/z = 529.3$ [M+H]。

步驟C：4-[(1R,3R)-3-(4,5-二環丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]

苯磺醯胺

於環境溫度下向第三丁基((4-((1*R*,3*R*)-3-(4,5-二環丙基噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基)苯基)磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯(40 mg, 0.076 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL, 26.0 mmol)。將反應混合物升溫至30℃並攪拌3 h。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由製備型HPLC用乙腈:水:氫氧化銨 - 10:90:0.05至90:10:0.05之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 373.2 [M+H]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.76 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 2.42 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 1.95-1.97 (m, 1 H), 1.81-1.83 (m, 1 H), 1.17 (s, 3 H), 0.94-0.96 (m, 2 H), 0.92 (s, 3 H), 0.81-0.86 (m, 4 H), 0.74-0.76 (m, 2 H)。

實例32



4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-2-氟苯磺醯胺，鏡像異構物A

步驟A：*N*-({[反式-3-(3-氟-4-胺磺醯基苯基)-2,2-二甲基環丙基]羰基}氧基)苯甲脒

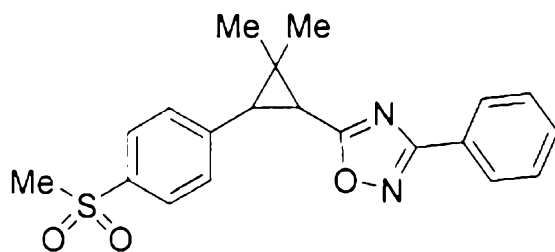
向反式-3-(2-氟-4-胺磺醯基苯基)-2,2-二甲基環丙烷甲酸甲基酯(中間體25) (130 mg, 0.431 mmol)於甲醇(2 mL)、四氫呋喃(2 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(181 mg, 4.31 mmol)並將反應混合物攪拌16 h。將反應混合物在減壓下濃縮並添加水(30 mL)。藉由添加HCl水溶

液(1 M)將所得混合物調節至pH 5並用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中，添加HATU (160 mg, 0.421 mmol)及二異丙基乙胺(0.201 mL, 1.15 mmol)，並將反應混合物攪拌10 min。添加*N*-羥基苯甲脒(104 mg, 0.766 mmol)並將反應混合物攪拌2 h。將反應混合物在減壓下濃縮，從而得到標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。MS: $m/z = 406.2$ [M+H]。

步驟B：4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-2-氟苯磺醯胺，鏡像異構物A

將*N*-([反式-3-(3-氟-4-胺磺醯基苯基)-2,2-二甲基環丙基]羰基)氧基)苯甲脒(125 mg, 0.308 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液升溫至100℃並攪拌5 h。將反應混合物在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:氫氧化銨 - 40:60:0.05至70:30:0.05之梯度溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。藉由SFC利用ChiralPak AD-H管柱用乙醇:CO₂:氫氧化銨 - 40:60:0.1至100:0:0.1之梯度溶析來拆分外消旋物。首先溶析之主峰係4-[2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-2-氟苯磺醯胺，鏡像異構物A，即標題化合物。MS: $m/z = 388.0$ [M+H]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.04-8.06 (m, 2 H), 7.86 (app t, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 7.51-7.54 (m, 3 H), 7.28-7.33 (m, 2 H), 3.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 2.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H)。

實例33



5-(反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲基磺醯基)苯基)環丙基)-3-苯基-1,2,4-噁二唑

步驟A：5-(反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲硫基)苯基)環丙基)-3-苯基-1,2,4-噁二唑

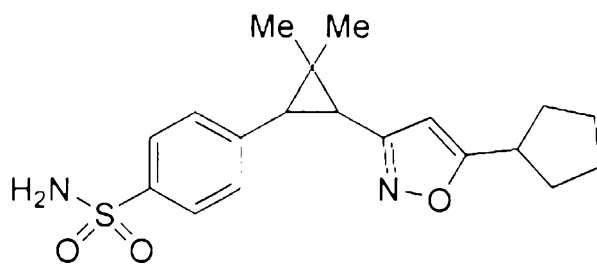
於環境溫度下向反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲硫基)苯基)環丙烷甲酸甲基酯(中間體28) (750 mg, 3.00 mmol)於甲醇(9 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(240 mg, 5.99 mmol)。將反應混合物升溫至50℃並攪拌5 h。將反應混合物冷卻，在減壓下濃縮，並藉由添加HCl水溶液(3 M)將混合物調節至pH $\approx$ 3。用乙酸乙酯(3 $\times$ 15 mL)萃取水層並將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液。於環境溫度下將殘餘物溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中，並添加三乙胺(0.35 mL, 2.54 mmol)、HATU (354 mg, 0.93 mmol)及*N*-羥基苯甲脒(173 mg, 1.27 mmol)。將反應混合物攪拌20 min，升溫至100℃，並攪拌3 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，添加水(10 mL)，並將水層用乙酸乙酯(3 $\times$ 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析用乙酸乙酯:石油醚 - 10:90溶析來純化殘餘物，從而得到標題化合物。MS: m/z = 337.1 [M+H]。

步驟B：5-(反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲基磺醯基)苯基)環丙基)-3-苯基-1,2,4-噁二唑

於環境溫度下向5-(反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲硫基)苯基)環丙基)-3-苯基-1,2,4-噁二唑(50 mg, 0.15 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之攪拌溶液中添

加*m*-CPBA (80%, 51.3 mg, 0.30 mmol)並將反應混合物攪拌1 h。添加飽和亞硫酸鈉水溶液(1 mL)及飽和碳酸鉀水溶液(1 mL)並將水層用二氯甲烷(3 × 5 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC用乙腈:水:氫氧化銨 - 45:55:0.05至75:25:0.05之梯度溶析來純化殘餘物，從而產生標題化合物。MS: m/z = 369.0 [M+H]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.03-8.08 (m, 2 H); 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 7.48-7.56 (m, 3 H); 3.11-3.15 (m, 4 H); 2.90 (d, J = 6.2 Hz, 1 H); 1.42 (s, 3 H); 1.06 (s, 3 H)。

實例34

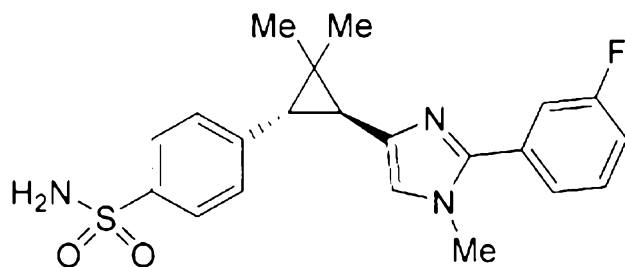


4-(反式-3-(5-環戊基異噁唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺

於環境溫度下向4-(反式-3-((羥基亞胺基)甲基)-反式-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺(中間體37) (75 mg, 0.28 mmol)及乙炔基環戊烷(52.6 mg, 0.559 mmol)於甲醇(2.4 mL)及水(0.6 mL)中之攪拌溶液中添加[雙(三氟乙醯氧基)碘]苯(240 mg, 0.56 mmol)並將反應混合物攪拌16 h。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 47:53:0.1至67:33:0.1之梯度溶析來純化殘餘物，從而產生標題化合物。MS: m/z = 361.1 [M+H]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 6.16 (s, 1 H); 3.19-3.28 (m, 1 H); 2.66

(d, $J = 6.0$ Hz, 1 H) ; 2.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H) ; 2.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H) ; 1.67-1.84 (m, 6 H) ; 1.17 (s, 3 H) ; 0.96 (s, 3 H) 。

實例35



4-((1S,3S)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-4-基]-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺

步驟A：第三丁基((4-((1S,3S)-3-(2-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基)苯基)磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯

向第三丁基((4-((1S,3S)-3-(2-氯乙醯基)-2,2-二甲基環丙基)苯基)磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯(中間體29) (100 mg, 0.22 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之攪拌溶液中添加3-氟苯甲脒(39.2 mg, 0.28 mmol)及DIEA (0.11 mL, 0.66 mmol)。將反應混合物升溫至80℃並攪拌20 min。將反應混合物冷卻至環境溫度，用水(20 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液，從而得到標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。MS: $m/z = 542.7$ [M+H] 。

步驟B：4-((1S,3S)-3-(2-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺

於環境溫度下向第三丁基((4-((1S,3S)-3-(2-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基)苯基)磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯(30 mg, 0.055 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2 mL, 0.055

第 163 頁(發明說明書)

mmol)並將反應混合物攪拌2 h。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由製備型HPLC用乙腈:水:氫氧化銨 - 40:60:0.05至70:30:0.05之梯度溶析來純化殘餘物，從而產生標題化合物。MS: $m/z = 386.0$ [M+H]。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H) ; 7.67-7.69 (m, 1 H) ; 7.60-7.63 (m, 1 H) ; 7.42-7.49 (m, 3 H) ; 7.07-7.12 (m, 1 H) ; 6.96 (s, 1 H) ; 2.50 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H) ; 2.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H) ; 1.13 (s, 3 H) ; 0.97 (s, 3 H)。

步驟C：第三丁基[(4-((1*S*,3*S*)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基)苯基)磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯及第三丁基[(4-((1*S*,3*S*)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-4-基]-2,2-二甲基環丙基)苯基)磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯

於環境溫度下向第三丁基((4-((1*S*,3*S*)-3-(2-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基)苯基)磺醯基)胺基甲酸第三丁基酯(30 mg, 0.055 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(15.3 mg, 0.11 mmol)及碘甲烷(11.8 mg, 0.083 mmol)並將反應混合物攪拌1 h。將反應混合物用水(20 mL)稀釋並用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液，從而得到標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。

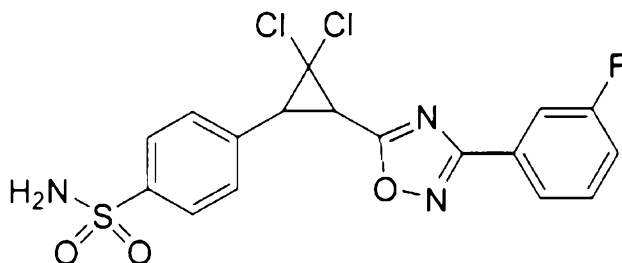
MS: $m/z = 556.7$ [M+H]。

步驟D：4-((1*S*,3*S*)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-4-基]-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺

於環境溫度下向第三丁基[(4-((1*S*,3*S*)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基)苯基)磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯及第三丁

基[(4-[(1*S*,3*S*)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-4-基]-2,2-二甲基環丙基}苯基)磺醯基]胺基甲酸第三丁基酯(30 mg, 0.054 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2 mL, 0.055 mmol)並將反應混合物攪拌2 h。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由矽膠層析用甲醇:二氯甲烷 - 9:91溶析、且隨後藉由製備型HPLC用乙腈:水:氫氧化銨 - 30:70:0.05至60:40:0.05之梯度溶析來純化殘餘物，從而產生標題化合物。MS: m/z = 400.0 [M+H]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2 H) ; 7.50-7.58 (m, 1 H) ; 7.43-7.49 (m, 3 H) ; 7.39-7.42 (m, 1 H) ; 7.18-7.26 (m, 1 H) ; 7.04 (s, 1 H) ; 3.75 (s, 3 H) ; 2.47 (d, J = 6.3 Hz, 1 H) ; 2.38 (d, J = 6.7 Hz, 1 H) ; 1.15 (s, 3 H) ; 0.96 (s, 3 H)。

實例36

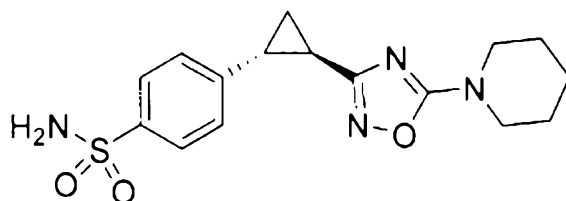


4-{反式-2,2-二氯-3-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺

於環境溫度下向反式-2,2-二氯-3-(4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(中間體30) (20 mg, 0.064 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之攪拌溶液中添加乙二醯二氯(16.37 mg, 0.13 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(0.00050 mL, 0.00645 mmol)並將反應混合物攪拌30 min。將反應混合物在減壓下濃縮。於環境溫度下將殘餘物溶解於二氯甲烷(2 mL)中，添加三乙胺(0.018 mL, 0.13 mmol)及3-氟-*N'*-羥基苯甲脒(19.89 mg, 0.13 mmol)，並將反應混合物攪拌10 min。添加水(5 mL)並將水層用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於

N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中，升溫至100℃，並攪拌10 h。將反應混合物冷卻至環境溫度並藉由製備型HPLC用乙腈：水：三氟乙酸 - 43:57:0.1至73:27:0.1之梯度溶析來純化，從而產生標題化合物。MS: m/z = 427.8 [M+H]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95-7.97 (m, 2 H) ; 7.81-7.83 (m, 1 H) ; 7.79-7.80 (m, 1 H) ; 7.42-7.51 (m, 3 H) ; 7.15-7.20 (m, 1 H) ; 4.90 (s, 2 H) ; 3.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) ; 3.48 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)。

實例37



4-((1*R*,2*R*)-2-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺

步驟A： *N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-((1*R*,2*R*)-2-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺

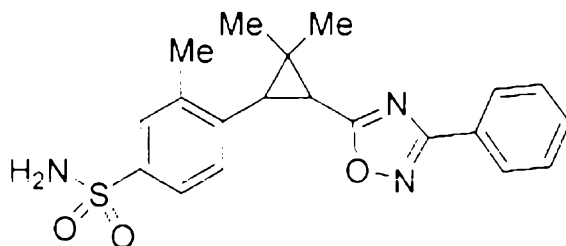
將(1*R*,2*R*)-2-(4-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺磺醯基}苯基)-*N'*-羥基環丙烷甲脒(中間體31) (50 mg, 0.161 mmol)、1-六氫吡啶甲腈(11.9 mg, 0.108 mmol)及氯化鋅(II) (22.0 mg, 0.161 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物升溫至80℃並攪拌2 h。向所得混合物中添加4-甲苯磺酸一水合物(30.6 mg, 0.161 mmol)並將反應混合物升溫至85℃並攪拌1 h。將反應混合物冷卻且隨後用水(20 mL)稀釋並用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(20 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，並在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: m/z = 404.1 [M+H]。

步驟B： 4-((1*R*,2*R*)-2-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯

磺醯胺

於環境溫度下向*N*-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺(20 mg, 0.050 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加水合肼(2.5 mg, 0.050 mmol)。將反應混合物攪拌30 min，隨後添加水(5 mL)並將所得混合物用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。將合併之有機層萃取物乾燥(硫酸鈉)並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC用乙腈:水:三氟乙酸 - 15:85:0.1至95:5:0.1之梯度溶析來純化殘餘物，且將含有產物之部分在減壓下濃縮，從而得到標題化合物。MS: m/z = 349.1 [M+H]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2 H) ; 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2 H) ; 3.55-3.58 (m, 4 H) ; 2.53 (m, 1 H) ; 2.19 (m, 1 H) ; 1.63-1.68 (m, 7 H) ; 1.54 (m, 1 H)。

實例38



4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-3-甲磺醯胺，鏡像異構物A

步驟A：反式-2,2-二甲基-3-(2-甲基-4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸

於環境溫度下向反式-2,2-二甲基-3-(2-甲基-4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸甲基酯(中間體32) (110 mg, 0.370 mmol)於甲醇(2 mL)、四氫呋喃(2 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(155 mg, 4.31 mmol)並將反應混合物攪拌16 h。將反應混合物在減壓下濃縮，添加水(30 mL)，並藉由添加HCl水溶液(1 M)將水層調節至pH $\approx$ 5。

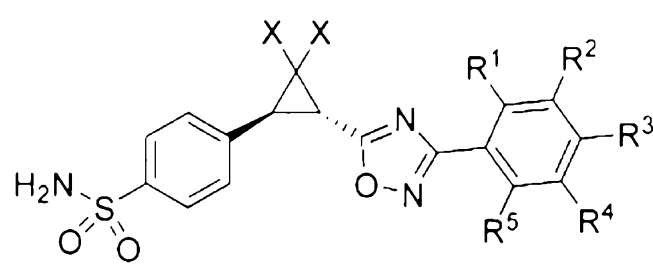
將混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取，將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，並在減壓下濃縮濾液，從而產生標題化合物，其以足夠純度用於下一步驟。

步驟B：4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-3-甲苯磺醯胺，鏡像異構物A

於環境溫度下向反式-2,2-二甲基-3-(2-甲基-4-胺磺醯基苯基)環丙烷甲酸(103 mg, 0.364 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之攪拌溶液中添加HATU (138 mg, 0.364 mmol)及DIEA (0.190 mL, 1.091 mmol)並將反應混合物攪拌10 min。添加*N*-羥基苯甲脒(99 mg, 0.73 mmol)並將反應混合物攪拌2 h。隨後將反應混合物升溫至100 °C並攪拌5 h。將反應混合物冷卻至環境溫度並藉由製備型HPLC用乙腈：水：氫氧化氨 - 30:70:0.05至60:40:0.05之梯度溶析來純化，從而產生外消旋標題化合物。藉由SFC利用IC管柱用乙醇：CO₂：氫氧化銨 - 45:55:0.1至100:0:0.1溶析來拆分外消旋物。首先溶析之主峰係4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-3-甲苯磺醯胺，鏡像異構物A，即標題化合物。MS: m/z = 384.0 [M+H]。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.04-8.09 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.02 Hz, 1 H), 7.50-7.56 (m, 3 H), 7.39 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 3.00 (d, J = 6.06 Hz, 1 H), 2.85 (d, J = 6.26 Hz, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

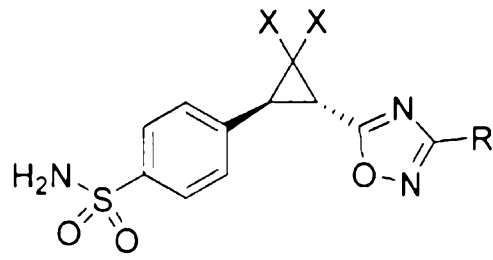
下表中出現之實例係類似於上述實例、如所述製備或由於利用熟習此項技術者已知之修改形式之類似轉變製備。必需起始材料闡述於本文中，有市售，於文獻中已知，或容易地由熟習此項技術者合成。在一些途徑中應用簡單直接之保護基團策略。

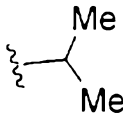
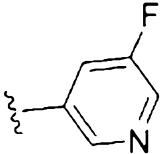
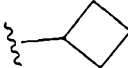
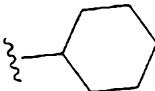
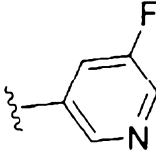
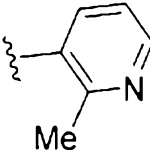
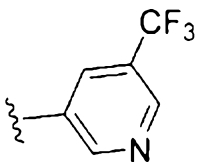
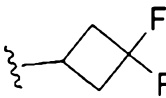
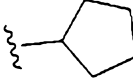
表EX-A

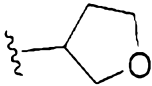
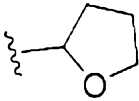
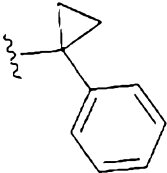
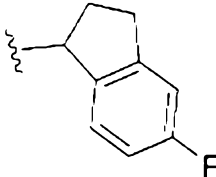
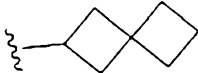
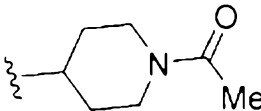
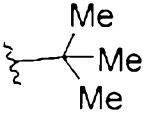
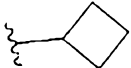
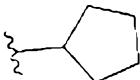


實例	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
A1	Me	OMe	H	H	Cl	H	434.2
A2	Me	CF ₃	H	F	H	H	456.2
A3	Me	H	H	H	H	H	370.2
A4	Me	OiPr	H	H	Cl	H	462.1
A5	H	H	H	H	H	H	342.2
A6	Me	Me	H	H	F	H	402.2
A7	Me	F	H	F	H	H	406.2
A8	H	F	H	F	H	H	378.1
A9	F	H	H	H	H	H	378.2
A10	Me	H	F	H	H	H	388.3
A11	Me	F	H	H	H	F	406.3
A12	Me	F	H	H	H	H	388.2
A13	Me	CF ₃	H	H	H	H	438.3
A14	Me	H	Br	H	H	H	448.2
A15	H	OMe	H	H	Cl	H	406.2

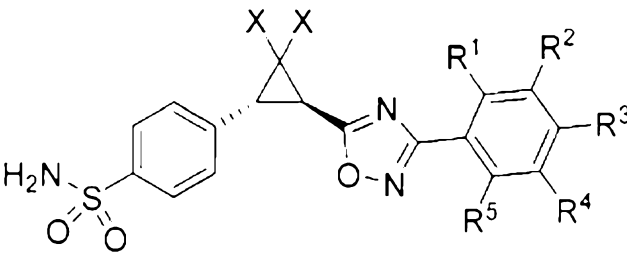
表EX-B



實例	X	R	MS [M + H]
B1	Me		336.2
B2	Me		389.1
B3	Me		348.2
B4	H		348.2
B5	H		361.2
B6	H		357.3
B7	Me		439.3
B8	Me		384.3
B9	Me		362.3
B10	Me		348.2

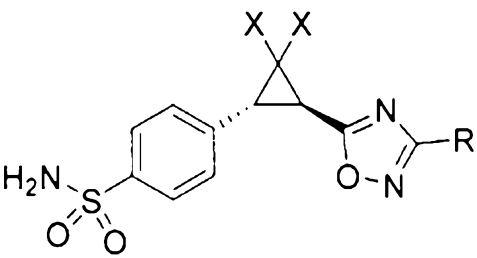
實例	X	R	MS [M + H]
B11	Me		364.3
B12	Me		364.3
B13	Me		410.3
B14	Me		428.1
B15	Me		388.2
B16	Me		419.2
B17	F		358.2
B18	F		356.2
B19	F		370.2

表EX-C

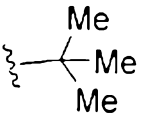
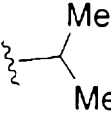
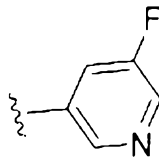
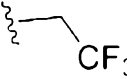
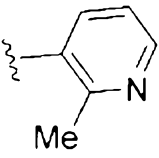
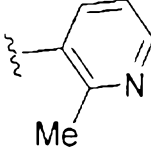
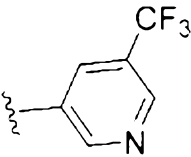
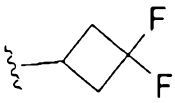
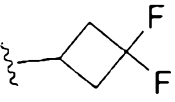


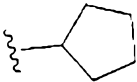
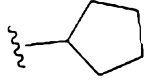
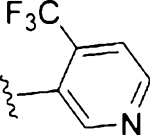
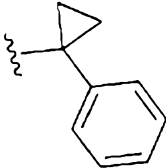
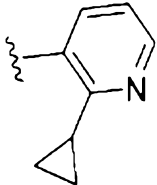
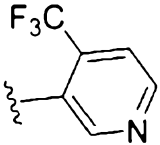
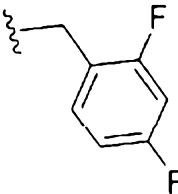
實例	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
C1	Me	OMe	H	H	Cl	H	434.2
C2	Me	CF ₃	H	F	H	H	456.2
C3	Me	OiPr	H	H	Cl	H	462.1
C4	Me	H	H	H	H	H	370.1
C5	H	H	H	H	H	H	342.2
C6	H	CF ₃	H	H	H	H	410.3
C7	H	CF ₃	H	F	H	H	428.2
C8	H	CF ₃	H	H	F	H	428.2
C9	H	F	H	H	H	F	378.2
C10	H	H	Br	H	H	H	421.2
C11	H	Me	H	H	H	F	374.2
C12	Me	F	H	F	H	H	406.2
C13	H	F	H	F	H	H	378.2
C14	H	H	H	F	H	H	360.2
C15	H	F	F	H	H	H	378.1
C16	H	F	H	H	F	H	378.1
C17	H	Me	H	H	H	H	356.2
C18	H	H	Me	H	H	H	356.2
C19	H	H	H	Me	H	H	356.2
C20	H	F	H	H	H	H	360.2
C21	F	H	H	H	H	H	378.2

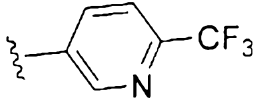
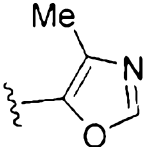
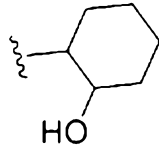
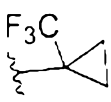
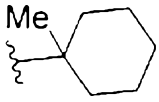
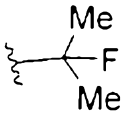
表EX-D



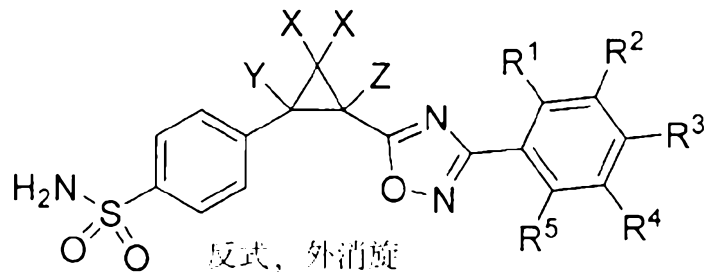
實例	X	R	MS [M + H]
D1	F		344.2
D2	Me		439.3
D3	Me		376.1
D4	Me		371.0
D5	Me		336.1
D6	Me		389.1
D7	Me		348.2
D8	H		348.2
D9	Me		334.2

實例	X	R	MS [M + H]
D10	Me		350.2
D11	H		308.2
D12	H		361.2
D13	Me	Me	308.2
D14	Me		376.2
D15	Me		385.3
D16	H		357.3
D17	Me		439.3
D18	Me		384.3
D19	H		356.2

實例	X	R	MS [M + H]
D20	Me		362.4
D21	H		334.2
D22	H		411.2
D23	H		382.3
D24	H		383.3
D25	H		411.2
D26	H		392.2
D27	Me		348.3
D28	H		320.2

實例	X	R	MS [M + H]
D29	Me		439.3
D30	Me		439.3
D31	H		347.2
D32	Me		392.0
D33	Me		402.0
D34	Me		389.5
D35	F		362.1

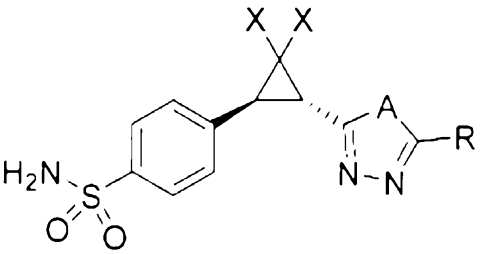
表EX-E



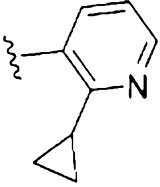
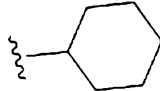
實例	X	Y	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
E1	H	H	H	OMe	H	H	Cl	H	406.2

實例	X	Y	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
E2	F	H	H	OMe	H	H	Cl	H	442.2
E3	H	H	Me	F	H	F	H	H	392.3
E4	H	Me	H	F	H	F	H	H	392.2

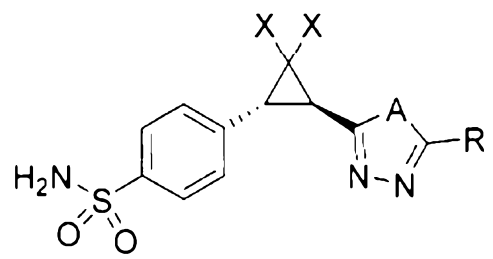
表EX-F

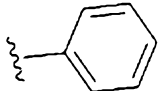
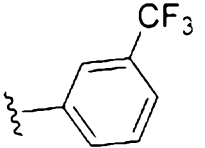
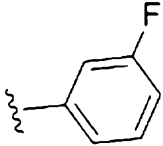
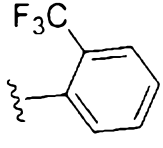


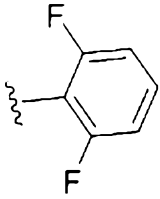
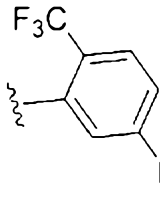
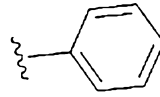
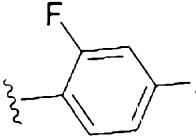
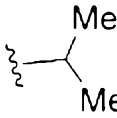
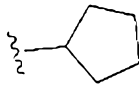
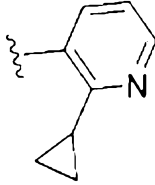
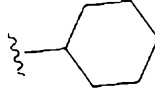
實例	X	A	R	MS [M + H]
F1	Me	O		406.1
F2	Me	O		456.1
F3	Me	O		456.1
F4	Me	S		386.2
F5	Me	NH		369.2

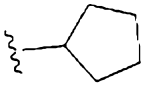
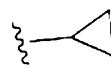
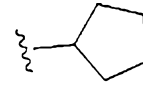
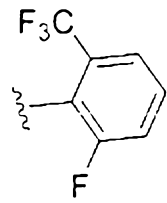
實例	X	A	R	MS [M + H]
F6	Me	O		411.1
F7	Me	S		392.3

表EX-G

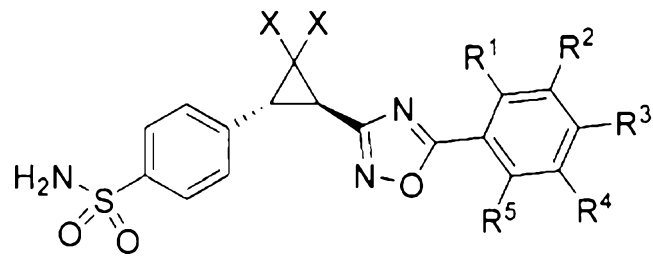


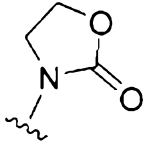
實例	X	A	R	MS [M + H]
G1	Me	O		370.3
G2	Me	O		438.1
G3	Me	O		388.1
G4	Me	O		438.1

實例	X	A	R	MS [M + H]
G5	Me	O		406.0
G6	Me	O		456.0
G7	Me	S		386.2
G8	Me	S		422.3
G9	Me	O		336.3
G10	Me	O		362.1
G11	Me	O		348.1
G12	Me	O		411.1
G13	Me	S		392.3

實例	X	A	R	MS [M + H]
G14	Me	S		378.25
G15	Me	S		350.22
G16	H	S		350.21
G17	Me	O		456.0

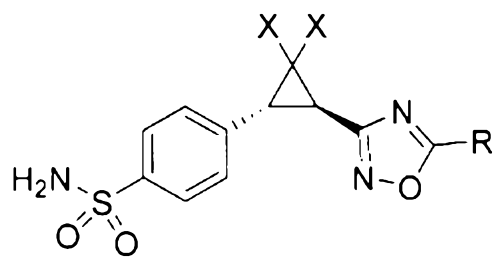
表EX-H



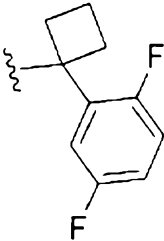
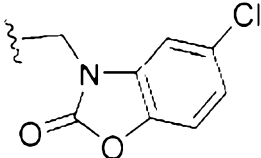
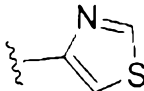
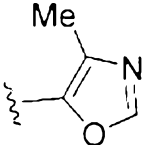
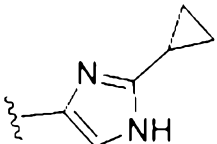
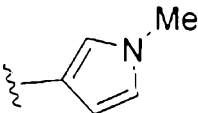
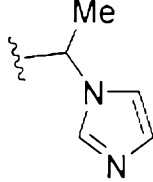
實例	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
H1	Me	H	H	H	H	H	370.3
H2	Me	Cl	H	F	H	H	422.0
H3	Me	F	H	F	H	F	424.2
H4	Me	H	OCF ₃	F	H	H	472.0
H5	Me	H	F	H	H	H	388.0
H6	Me	Me	H	H	H	F	402.2
H7	Me	H		H	H	F	473.3
H8	Me	F	H	H	H	F	406.3
H9	Me	H	cPr	H	H	H	410.2

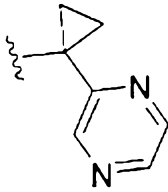
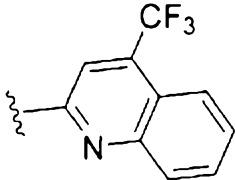
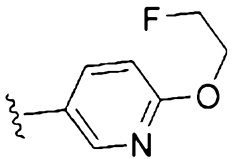
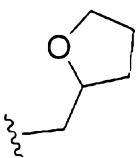
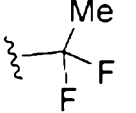
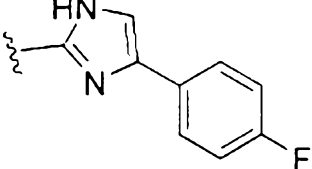
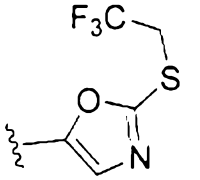
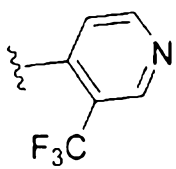
實例	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
H10	Me	F	F	H	F	H	424.1
H11	Me	H	H	C≡CH	H	H	394.1
H12	Me	H	H	CN	H	H	395.1
H13	Me	H	H	OCF ₃	H	H	454.3
H14	Me	H	OCF ₂ CHF ₂	H	H	H	507.8 (M+Na)
H15	H	H	F	H	H	H	359.9

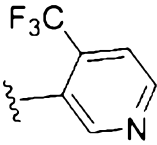
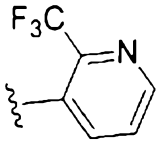
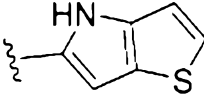
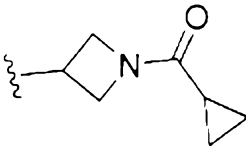
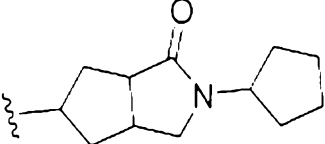
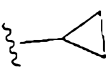
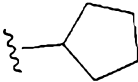
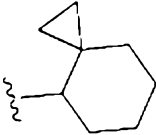
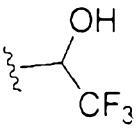
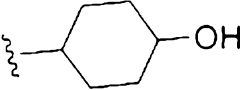
表EX-I

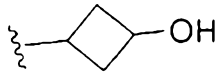
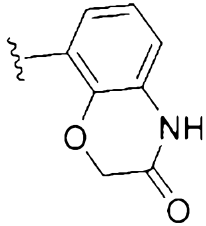
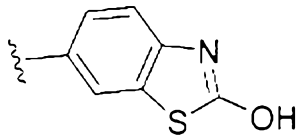
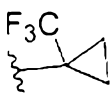
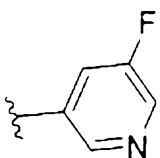


實例	X	R	MS [M + H]
I1	Me		420.0
I2	Me		470.3
I3	Me		428.0

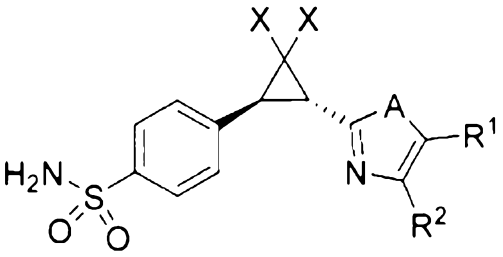
實例	X	R	MS [M + H]
I4	Me		460.3
I5	Me		475.0
I6	Me		377.1
I7	Me		375.0
I8	Me		400.2
I9	Me		417.3
I10	Me		373.2
I11	Me		388.2

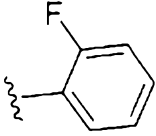
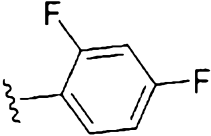
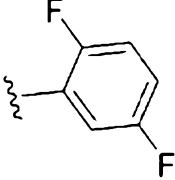
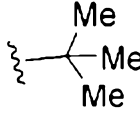
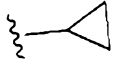
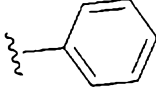
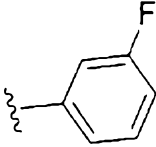
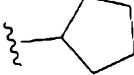
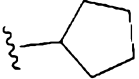
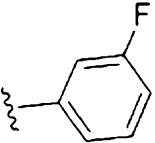
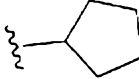
實例	X	R	MS [M + H]
I12	Me		412.2
I13	Me		489.2
I14	Me		433.2
I15	Me		378.2
I16	Me		358.3
I17	Me		454.2
I18	Me		475.1
I19	Me		439.1

實例	X	R	MS [M + H]
I20	Me		439.1
I21	Me		439.1
I22	Me		415.2
I23	Me		417.2
I24	Me		507.3 (M+Na)
I25	Me		334.2
I26	Me		384.2 (M+Na)
I27	Me		402.3
I28	Me		392.1
I29	Me		392.2

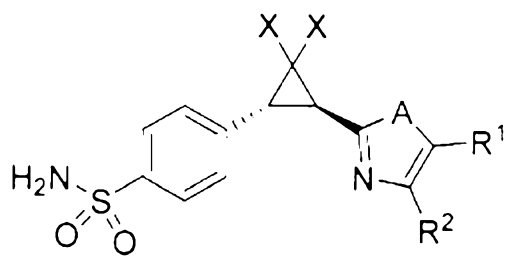
實例	X	R	MS [M + H]
I30	Me		364.2
I31	Me		441.2
I32	Me		443.1
I33	Me		362.2
I34	H		348.1
I35	H		374.1
I36	H		360.9

表EX-J

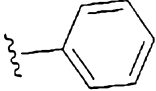
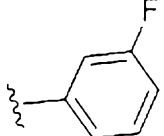
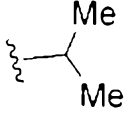
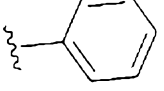
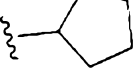
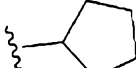
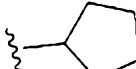
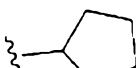
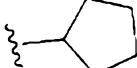
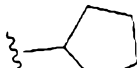
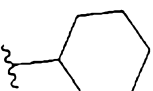


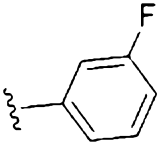
實例	X	A	R ¹	R ²	MS [M + H]
J1	Me	O	H		387.1
J2	Me	O	H		405.1
J3	Me	O	H		405.1
J4	Me	O	H		349.1
J5	Me	O	H		333.1
J6	H	O	H		341.2
J7	H	S	H		375.2
J8	Me	O	H		361.0
J9	Me	S		H	377.0
J10	H	S		H	375.0
J11	F	O		H	369.1

表EX-K

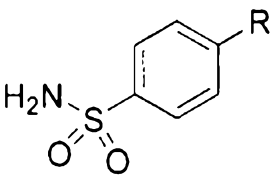


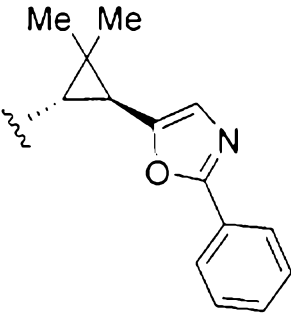
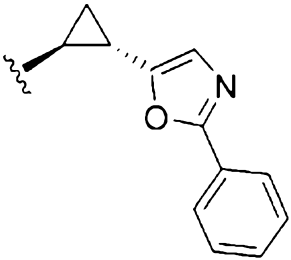
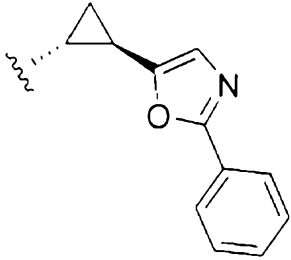
實例	X	A	R ¹	R ²	MS [M + H]
K1	Me	O	H		387.1
K2	Me	O	H		405.1
K3	Me	O	H		405.1
K4	H	O		H	321.2
K5	H	O		H	305.2
K6	H	O	H		293.2
K7	Me	O	H		349.1
K8	Me	O	H		321.1

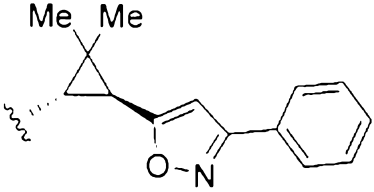
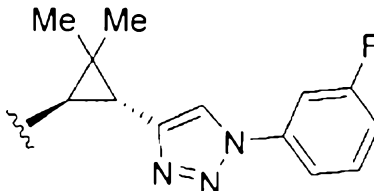
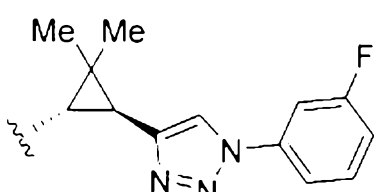
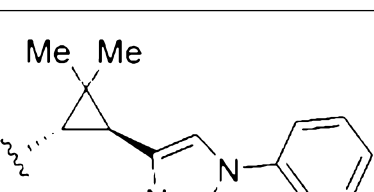
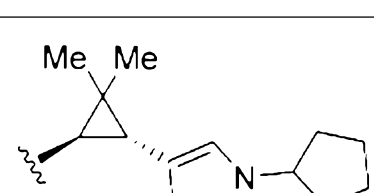
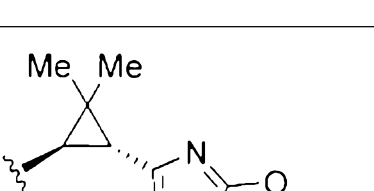
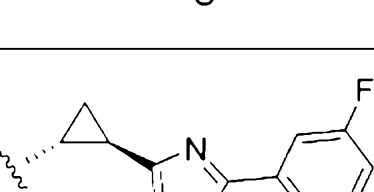
實例	X	A	R ¹	R ²	MS [M + H]
K9	H	S	H		357.25
K10	Me	S	H		403.27
K11	Me	S	H		351.26
K12	H	NH	H		340.2
K13	F	O		H	369.1
K14	Me	O		H	361.0
K15	H	S		H	349.1
K16	Me	S		H	377.0
K17	Me	O	H		361.0
K18	H	O	H		333.0
K19	F	S	H		399.1

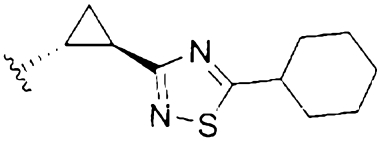
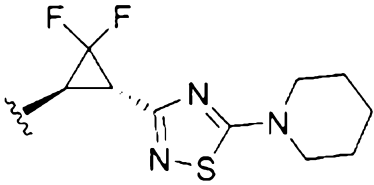
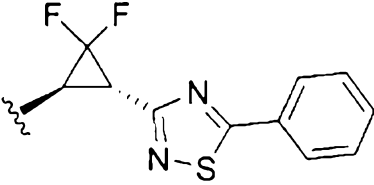
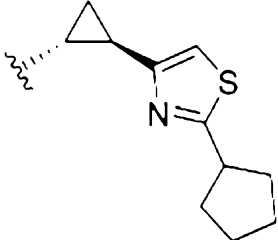
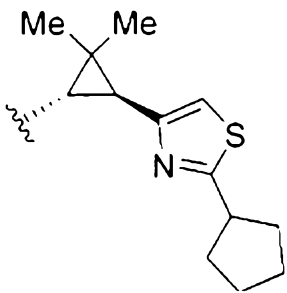
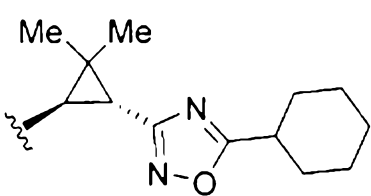
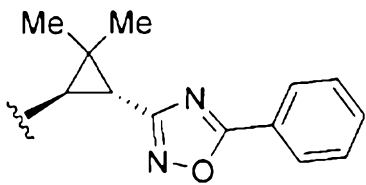
實例	X	A	R ¹	R ²	MS [M + H]
K20	H	S		H	374.9

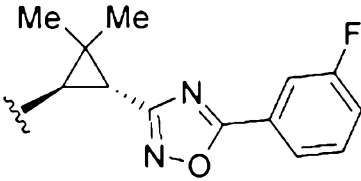
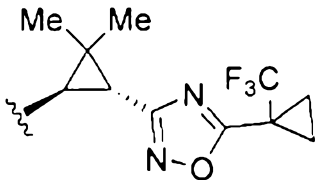
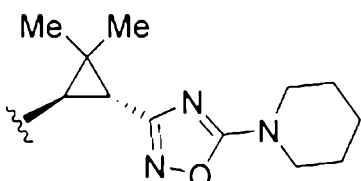
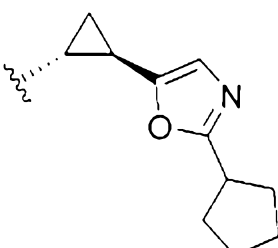
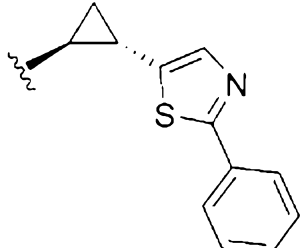
表EX-L



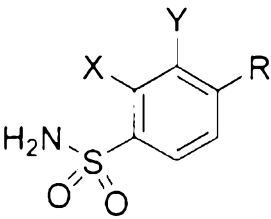
實例	R	MS [M + H]
L1		369.3
L2		341.2
L3		341.2

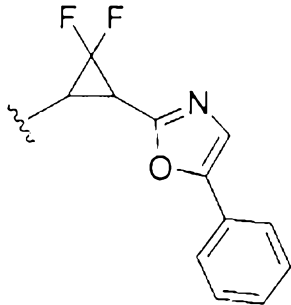
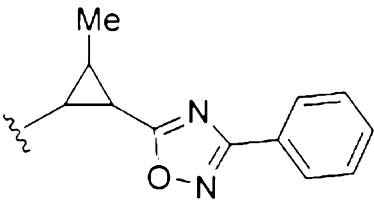
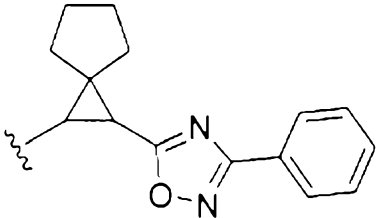
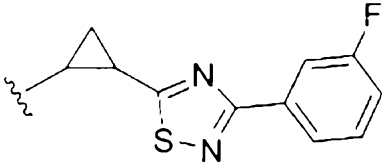
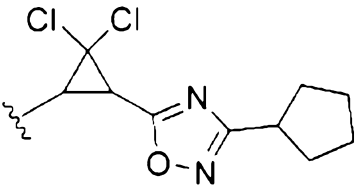
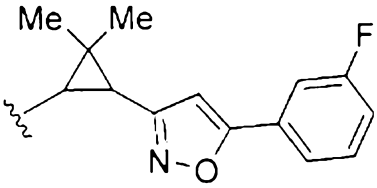
實例	R	MS [M + H]
L4		369.3
L5		387.1
L6		387.0
L7		369.1
L8		360.1
L9		354.1
L10		376.1

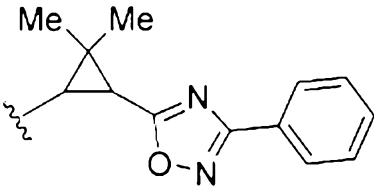
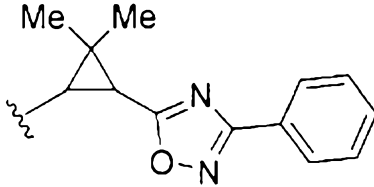
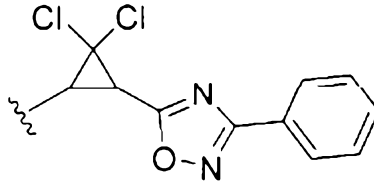
實例	R	MS [M + H]
L11		364.1
L12		401.1
L13		394.1
L14		349.0
L15		377.5
L16		376.0
L17		370.0

實例	R	MS [M + H]
L18		388.0
L19		402.0
L20		377.0
L21		333.0
L22		356.9

表EX-M



實例	R	X	Y	立體化學 註釋	MS [M + H]
M1		H	H	反式，外消旋	377.2
M2		H	H	單一異構物	356.2
M3		H	H	單一反式鏡像異 構物	396.0
M4		H	H	單一反式鏡像異 構物	376.1
M5		H	H	反式，外消旋	402.0
M6		H	H	反式，外消旋	387.1

實例	R	X	Y	立體化學 註釋	MS [M + H]
M7		H	F	單一反式鏡像異 構物	388.0
M8		Me	H	單一反式鏡像異 構物	384.0
M9		H	H	反式，外消旋	410.0

本發明化合物作為 $\alpha 7$ 菸鹼乙醯膽鹼受體活性之正向異位調節劑之效用可藉由業內已知之方法展現。 $\alpha 7$ 之直接活化(激動)及乙醯膽鹼誘發之 $\alpha 7$ 電流之增益係如下測定：

自動化膜片鉗電生理學
功能分析(分析A)

自動化膜片鉗電生理學係使用IonFlux HT (Fluxion Biosciences Inc., San Francisco, CA)以全細胞、群體膜片組態實施。評估測試化合物在天然 $\alpha 7$ 激動劑乙醯膽鹼存在及不存在下調節 $\alpha 7$ 菸鹼乙醯膽鹼受體之功能的能力。將穩定表現人類RIC-3及人類 $\alpha 7$ 二者之HEK細胞系(PrecisION hnAChR $\alpha 7$ /RIC-3, Eurofins Pharma, St. Charles, MO)在175 cm²三層組織培養燒瓶中在補充有10%熱不活化胎牛血清、1%非必需胺基酸、0.625 μ g/mL 嘌呤黴素 (Puromycin) 及 400 μ g/mL 建那黴素 (Geneticin) 之DMEM/F-12生長培養基中培養至不超過90%鋪滿。在即將分析之前，藉

由首先抽吸生長培養基、用杜貝克氏磷酸鹽緩衝鹽水沖洗、及隨後向燒瓶中添加10 mL Accutase (Innovative Cell Technologies, San Diego, CA) 及隨後於37°C下培育5分鐘來使細胞脫離。隨後藉由添加40 mL補充有25 mM HEPES之CHO-無血清培養基回收脫離細胞，並在膜片鉗分析之前在50 mL圓錐管中輕柔搖動20分鐘。在回收後，藉由在緊湊型臺式離心機中以1,000 RPM離心1分鐘使細胞沈澱；抽吸回收培養基並將細胞重新懸浮於外部記錄溶液(150 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、10 mM HEPES、12 mM右旋糖)中至 5.0×10^6 個細胞/mL之密度。將細胞懸浮液添加至IonFlux HT總體片板上之細胞入口孔中，該板先前已經用去離子H₂O沖洗及預處理。將測試化合物在DMSO中連續稀釋且隨後在外部記錄溶液中重新懸浮至最終測試濃度，向外部記錄溶液中添加或不添加40 μM乙醯膽鹼；隨後將測試化合物轉移至IonFlux HT總體片板。將內部記錄溶液(110 mM TrisPO₄、28 mM TrisBase、0.1 mM CaCl₂、2 mM MgCl₂、11 mM EGTA、4 mM MgATP)添加至預先裝載細胞及測試化合物之IonFlux HT片板上之內部記錄溶液入口孔中，並將板裝在至IonFlux HT儀器中。在IonFlux HT上執行方案來捕獲細胞，進入細胞，並確立全細胞記錄配置；在實驗持續時間內，將細胞電壓鉗位於-60 mV之保持電位下，所有實驗均於室溫下進行，且對於溶液施加而言，IonFlux HT注射壓力為8 psi。在確立全細胞配置後，將外部記錄溶液灌注至記錄室中達120秒且隨後施加40 μM乙醯膽鹼達1秒並立即用外部記錄溶液洗滌60秒。40 μM乙醯膽鹼誘發之α7電流用作電流反應，將在存在或不存在40 μM乙醯膽鹼下相對於該電流反應量化後續測試化合物之影響。接下來，在多個濃度下評估測試化合物誘導或調節α7電流反應之能力；以

每次記錄上升劑量方式評估三個濃度之測試化合物。為評估測試化合物激動劑活性，自濃度系列中所測試之最低濃度之測試化合物開始，將稀釋於外部記錄溶液中之測試化合物施加58秒；58秒化合物施加時段之前20秒與持續時間為20秒之數據採集掃描同時進行，並以5,000個試樣/秒之速率進行採集。為評估測試化合物正向異位調節劑活性，在58秒僅測試化合物施加期之後立即將稀釋於含有40 μM 乙醯膽鹼之外部記錄溶液中之相同濃度之測試化合物施加1秒；以此方式，共同施加測試化合物及天然受體激動劑乙醯膽鹼，且觀察測試化合物之增益效應。稀釋於含有40 μM 乙醯膽鹼之外部溶液中之測試化合物的1秒施加與持續時間為20秒之數據採集掃描同時進行，並以5,000個試樣/秒之速率採集，之後僅將外部記錄溶液施加42秒。在僅用外部記錄溶液進行此42秒洗滌之後，如前所述，在不存在乙醯膽鹼下且隨後在乙醯膽鹼存在下施加濃度系列中測試化合物之下一個最高濃度，且如前所述採集數據。在三個上升濃度下評估測試化合物激動劑及正向異位調節劑活性後，終止實驗並使用IonFlux HT數據分析軟體實施洩漏減除。使用專有軟體及測試化合物效應對每個電流掃描量化峰值電流值及曲線下面積(AUC)，其量化如下。

測試化合物激動劑活性計算為：

$$\text{激動}\% = (Y/X) \times 100$$

測試化合物增益活性計算為：

$$\text{增益}\% = [(Z/X) \times 100] - 100$$

X = 由40 μM 乙醯膽鹼誘發之峰值電流幅值(或AUC)

Y = 由稀釋於外部記錄溶液中之測試化合物誘發之峰值電流幅值(或AUC)

Z = 由稀釋於含有40 μM乙醯膽鹼之外部記錄溶液中之測試化合物誘發之峰值電流幅值(或AUC)

因此，誘發與單獨40 μM乙醯膽鹼相同之電流幅值的測試化合物將展現100%之計算激動%。所誘發之電流幅值係自單獨40 μM乙醯膽鹼誘發之電流的2倍之與40 μM乙醯膽鹼共同施加之測試化合物將展現100%之計算增益%，而誘發與單獨40 μM乙醯膽鹼相同之電流幅值之與40 μM乙醯膽鹼共同施加之測試化合物將被表徵為不展現增益。

對藉由峰值電流幅值或曲線下面積(AUC)導出之激動及增益數據繪圖並使用基於Levenberg-Marquardt算法之四參數對數擬合進行擬合，其中 $y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$ ，其中：

- A = 最小值
- B = 最大值
- C = EC₅₀
- D = 斜率
- x = 測試化合物濃度
- y = 激動%或增益%

自動化膜片鉗電生理學功能分析(分析A)中本發明之選擇化合物之功效數據表示於下表中：

實例	α7 nAChR功效
1	C
2	B
3	A
4	B
5	B

實例	α7 nAChR功效
6	C
7	C
8	B
9	B
10	C

實例	$\alpha 7$ nAChR功效
11	B
12	C
13	B
14	B
15	A
16	A
17	C
18	B
19	C
20	C
21	B
22	B
23	B
24	C
25	C
26	C
27	C
28	B
29	B
30	C
31	C
32	C
33	C
34	B
35	C
36	B
37	B
38	C

實例	$\alpha 7$ nAChR功效
A1	C
A2	C
A3	C
A4	C
A5	D
A6	C
A7	C
A8	D
A9	C
A10	C
A11	C
A12	C
A13	C
A14	C
A15	D
B1	C
B2	C
B3	D
B4	C
B5	D
B6	D
B7	C
B8	C
B9	C
B10	C
B11	D
B12	D
B13	C

實例	$\alpha 7$ nAChR功效
B14	C
B15	C
B16	C
B17	C
B18	C
B19	B
C1	D
C2	C
C3	D
C4	B
C5	B
C6	C
C7	C
C8	B
C9	C
C10	C
C11	B
C12	C
C13	B
C14	A
C15	B
C16	B
C17	B
C18	B
C19	C
C20	B
C21	A
D1	B

實例	$\alpha 7$ nAChR功效
D2	C
D3	B
D4	D
D5	B
D6	C
D7	B
D8	B
D9	B
D10	B
D11	B
D12	C
D13	D
D14	C
D15	C
D16	C
D17	C
D18	A
D19	C
D20	A
D21	B
D22	C
D23	C
D24	B
D25	C
D26	C
D27	B
D28	C
D29	C

實例	$\alpha 7$ nAChR功效
D30	C
D31	C
D32	C
D33	B
D34	B
D35	B
E1	C
E2	C
E3	D
E4	C
F1	C
F2	C
F3	C
F4	B
F5	C
F6	C
F7	C
G1	C
G2	C
G3	C
G4	C
G5	C
G6	C
G7	C
G8	C
G9	C
G10	C
G11	C

實例	$\alpha 7$ nAChR功效
G12	C
G13	C
G14	C
G15	C
G16	C
G17	C
H1	B
H2	C
H3	B
H4	C
H5	C
H6	B
H7	C
H8	B
H9	C
H10	B
H11	C
H12	C
H13	C
H14	B
H15	B
I1	B
I2	A
I3	A
I4	B
I5	C
I6	C
I7	C

實例	$\alpha 7$ nAChR功效
I8	C
I9	C
I10	C
I11	D
I12	C
I13	C
I14	C
I15	C
I16	B
I17	C
I18	C
I19	B
I20	B
I21	C
I22	D
I23	C
I24	C
I25	C
I26	A
I27	B
I28	C
I29	D
I30	C
I31	C
I32	B
I33	C
I34	B
I35	C

實例	$\alpha 7$ nAChR功效
I36	C
J1	C
J2	C
J3	C
J4	C
J5	C
J6	C
J7	C
J8	C
J9	C
J10	C
J11	C
K ₁	B
K ₂	C
K ₃	B
K4	C
K5	B
K6	C
K7	C
K8	C
K9	C
K10	C
K11	C
K12	D
K13	B
K14	C
K15	B
K16	C

實例	$\alpha 7$ nAChR功效
K17	B
K18	B
K19	B
K20	B
L1	C
L2	C
L3	C
L4	C
L5	C
L6	C
L7	C
L8	C
L9	C
L10	A
L11	B
L12	B
L13	C
L14	C

實例	$\alpha 7$ nAChR功效
L15	B
L16	C
L17	B
L18	B
L19	C
L20	C
L21	C
L22	C
M1	C
M2	C
M3	A
M4	B
M5	B
M6	C
M7	C
M8	D
M9	B

*功效定義為A ($EC_{50} \leq 0.1 \mu M$) ; B ($0.1 \mu M < EC_{50} \leq 0.5 \mu M$) ; C ($0.5 \mu M < EC_{50} \leq 5 \mu M$) ; D ($5 \mu M < EC_{50} \leq 50 \mu M$)

自動化膜片鉗電生理學功能分析(分析A)中本發明之選擇化合物之電生理學 EC_{50} 值提供於下表中：

實例	$\alpha 7$ nAChR EC_{50} (nM)
1	4100
2	380
3	83
4	230

實例	$\alpha 7$ nAChR EC_{50} (nM)
5	180
6	1100
7	910
8	500

實例	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
9	430
10	1200
11	460
12	910
13	340
14	200
15	71
16	98
17	2000
18	380
19	780
20	660
21	390
22	120
23	460
24	2400
25	980
26	1600
27	620
28	460
29	140
30	1400
31	2400
32	860
33	1100
34	160
35	4400
36	470

實例	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
37	240
38	4300
A1	2900
A2	1700
A4	4800
A5	7300
A7	1300
A10	1100
A11	960
B1	1500
B3	8700
B6	7700
B7	2800
B9	1000
B10	3000
B11	5800
B13	4100
B14	1200
B16	2200
B17	850
B18	1200
B19	370
C3	6100
C4	370
C5	120
C7	960
C8	500
C13	160

實例	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
C14	93
C15	340
C16	160
C19	510
C21	83
D1	120
D3	150
D4	6800
D5	420
D6	820
D8	190
D10	410
D11	430
D12	800
D13	6000
D16	1300
D17	2300
D18	95
D20	69
D21	130
D23	2100
D24	230
D26	810
D27	200
D30	1200
D33	210
D35	410
E3	6900

實例	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
E4	1700
F3	4700
F4	420
F5	1000
G1	1800
G3	740
G5	1300
G6	1100
G7	1800
G8	820
G10	630
G11	4500
G13	2200
G14	920
G17	950
H1	260
H2	510
H3	130
H5	1500
H7	2400
H8	110
H9	1400
H10	240
H11	1900
H12	1200
H15	190
I2	93
I3	96

實例	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
I4	170
I7	710
I8	4400
I9	1800
I13	3100
I16	350
I18	1300
I20	450
I22	5400
I24	4400
I25	710
I26	64
I29	6800
I30	3800
I33	2100
I35	690
I36	1400
J1	1200
J2	730
J4	3200
J7	4900
J10	1600
J11	730
K2	1600

實例	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
K3	380
K5	350
K7	620
K8	540
K9	670
K10	3900
K11	1100
K13	390
K17	130
K19	160
L2	4800
L4	640
L5	770
L6	950
L10	88
L13	740
L15	370
L18	220
L20	1300
M2	1700
M3	83
M4	210
M6	2900
M9	140

應理解，可將各種上述討論及其他特徵及功能或其替代物組合成許多其他不同系統或應用。此外，熟習此項技術者隨後可進行其中之各種目前無法預見或未預料到之替代、修改、變化或改良，其亦意欲由以下申請專利範圍所涵蓋。



申請日: 106/03/20

【發明摘要】

IPC分類:

【中文發明名稱】

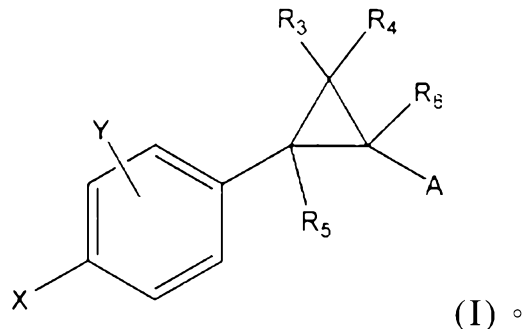
菸鹼乙醯膽鹼受體之異位調節劑

【英文發明名稱】

ALLOSTERIC MODULATORS OF NICOTINIC
ACETYLCHOLINE RECEPTORS

【中文】

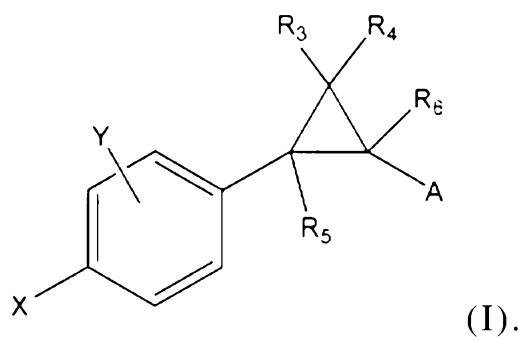
本發明係關於可用作 $\alpha 7$ nAChR調節劑之式I化合物、包含該等化合物之組合物，及該等化合物之用途，其用於預防、治療或改善疾病，特別是中樞神經系統病症(例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)及精神分裂症中之認知損害)，以及用於L-DOPA誘導之運動困難及發炎



【英文】

The present disclosure relates to compounds of formula I that are useful as modulators of $\alpha 7$ nAChR, compositions comprising such compounds, and the use of such compounds for preventing, treating, or ameliorating disease, particularly disorders of the central nervous system such as cognitive impairments in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and schizophrenia, as well as for L-DOPA induced-

dyskinesia and inflammation



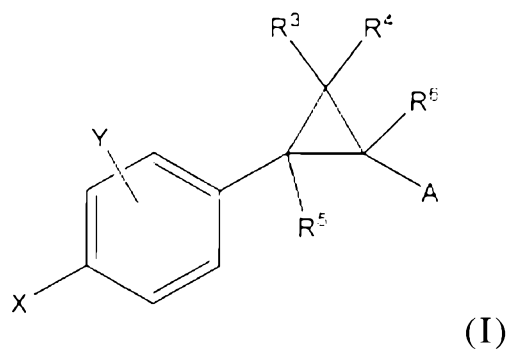
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

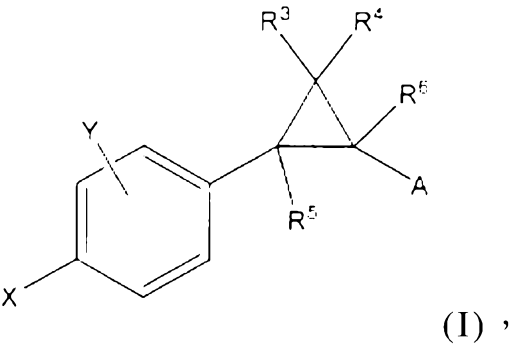
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

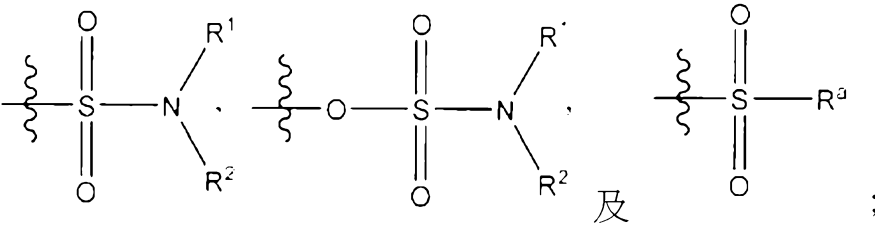
【第1項】

一種化合物，其具有式I：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X係選自



Y係選自1至4個各自獨立地選自H、(C₁-C₄)烷基、鹵素及OH之取代基，其中該烷基視情況經一或多個鹵素或OH取代；

A係5員雜芳基環，其經1至3個各自獨立地選自以下之R基團取代：
OH、側氧基(oxo)、NR⁷R⁸、CN、烷氧基、鹵素、胺基烷基、羥基烷基、
烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷氧基、胺基烷基、羥
基烷基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個獨立地
選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、
(C₁-C₆) 烷 基、O(C₁-C₄) 烷 基、S(C₁-C₄) 烷 基、C=O(C₁-C₄) 烷 基、
(C=O)NR⁷R⁸、(C=O)OR⁷、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷
基、C=O(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、芳
基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個鹵素、CF₃、OH及側氧基取

代；

R¹係H或(C₁-C₄)烷基；

R²係H或(C₁-C₄)烷基；

R³係H、鹵素或(C₁-C₄)烷基，其中該烷基視情況經一或多個鹵素取代；

R⁴係H、鹵素或(C₁-C₄)烷基，其中該烷基視情況經一或多個鹵素取代；

或者，R³及R⁴視情況可一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基環，其中該環可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：OH、鹵素或(C₁-C₄)烷基；

R⁵係H或(C₁-C₄)烷基；

R⁶係H或(C₁-C₄)烷基；

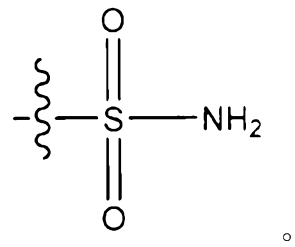
R⁷係H或(C₁-C₄)烷基；

R⁸係H或(C₁-C₄)烷基；及

R^a係H或(C₁-C₄)烷基。

【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係

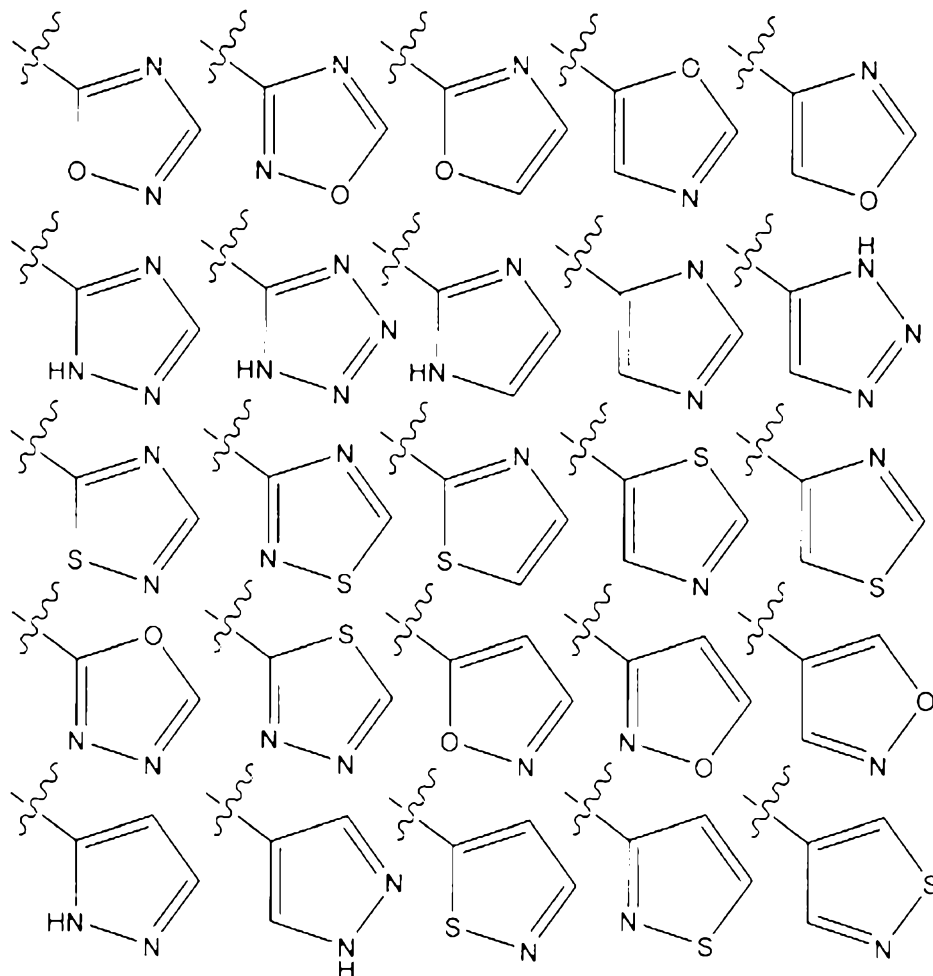


【第3項】

如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係H。

【第4項】

如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中A係選自



各經1至3個獨立地選自以下之R基團取代：(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中各視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃、OH及側氧基取代。

【第5項】

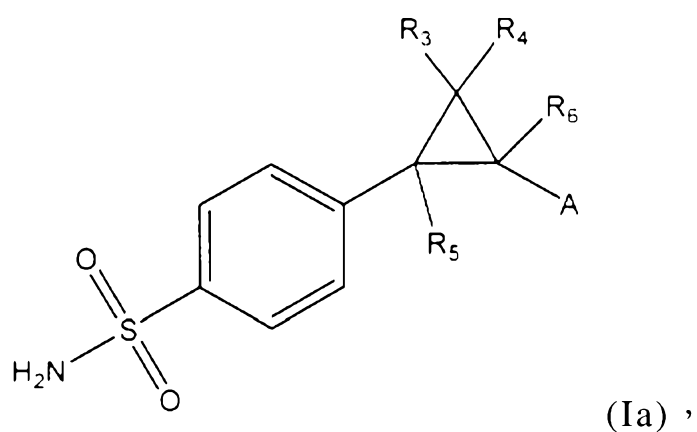
如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 、 R^6 及 R^a 獨立地係H或甲基。

【第6項】

如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 及 R^4 獨立地係H、F或甲基。

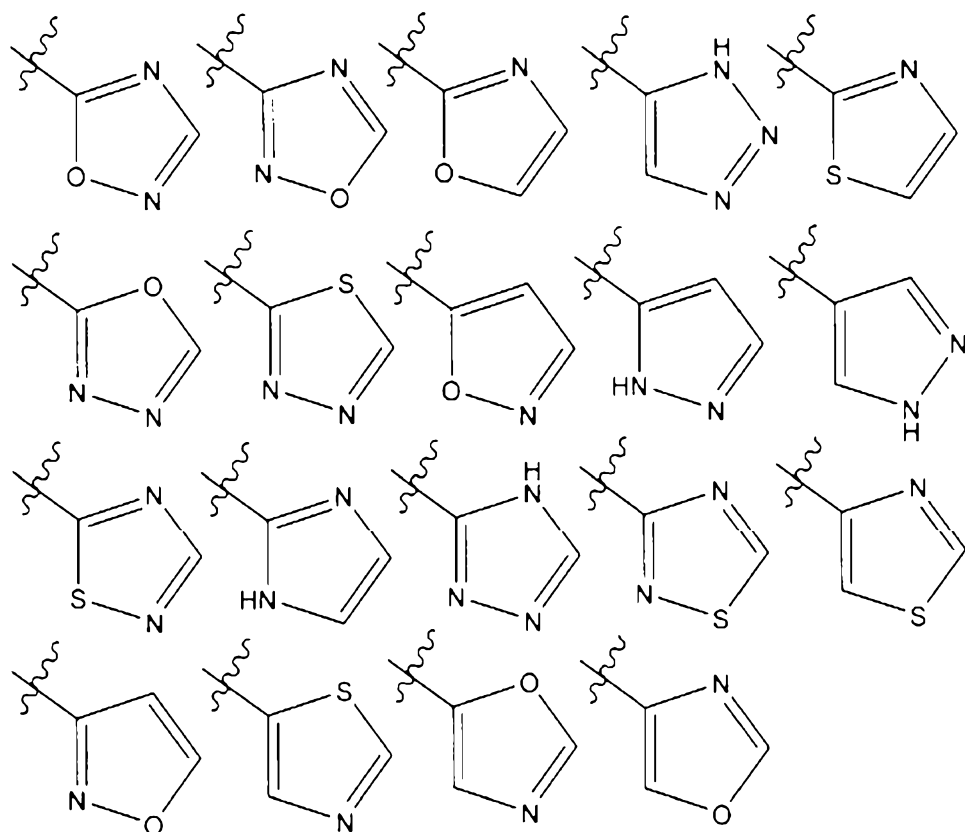
【第7項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有下式：



其中：

A係選自



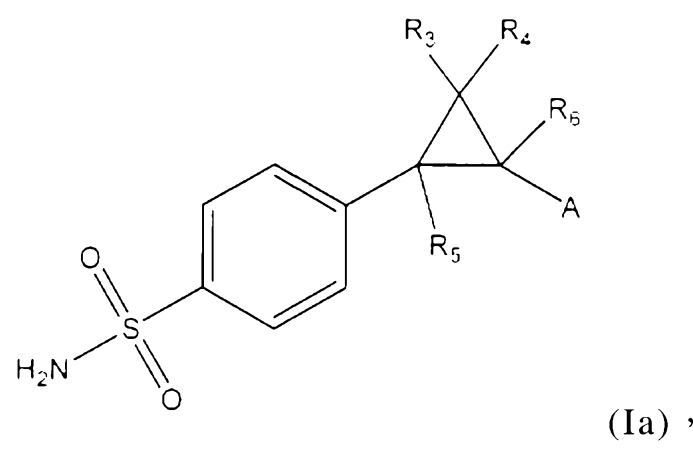
各經1至2個獨立地選自以下之R基團取代：(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中各視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃、OH及側氧基取代；

R³及R⁴獨立地係H、F或甲基；及

R⁵及R⁶獨立地係H或甲基。

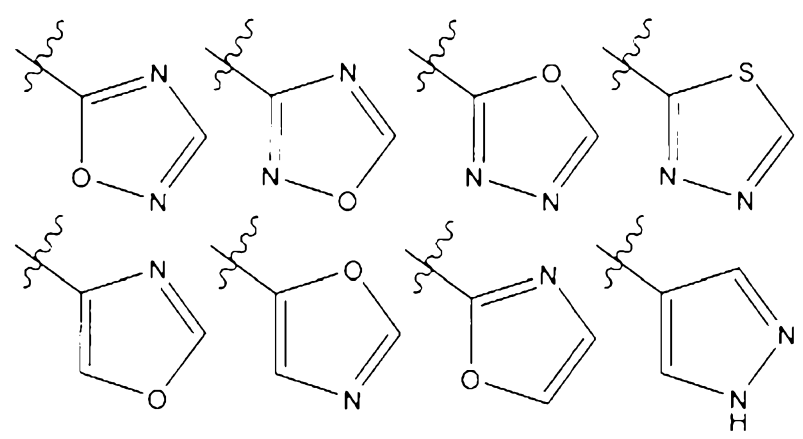
【第8項】

如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有下式：



其中：

A係選自



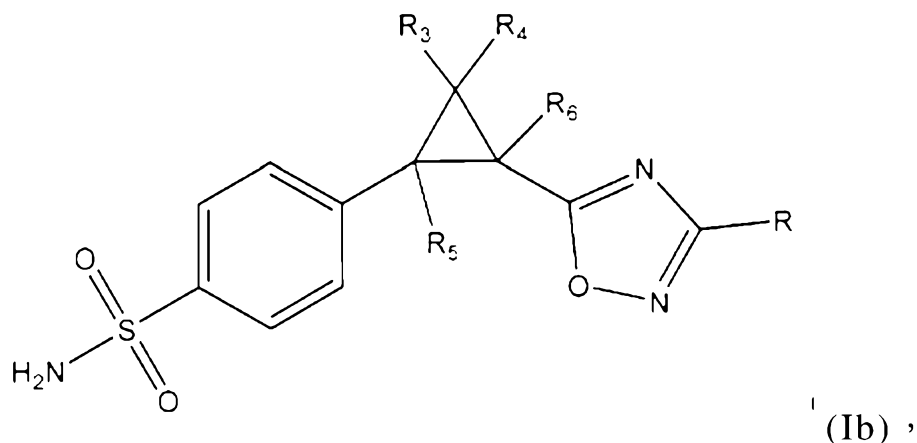
各經1至2個獨立地選自以下之R基團取代：(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)環烷基、苯基、二氫茚基、六氫吡啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、環戊基吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮雜環丁基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基及苯并噻唑基，其中各視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、S(C₁-C₄)烷基、C=O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)炔基、(C₃-C₆)環烷基、O(C₃-C₆)環烷基、C=O(C₃-C₆)環烷基、苯基、O-苯基、咪唑基、吡嗪基、呋喃基、噁唑啉基、吡咯啉基及苯并噻唑基，其中該等烷基、苯基、噁唑啉基、吡咯啉基及苯并噻唑基視情況獨立地經一或多個F、Cl、CF₃及側氧基取代；及

R^3 及 R^4 獨立地係H、F或甲基；及

R^5 及 R^6 獨立地係H或甲基。

【第9項】

一種具有下式之化合物，



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R 係選自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、苯基、二氫茛基、六氫吡啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、環戊基吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮雜環丁基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基及苯并噻唑基，其中各視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、OH、側氧基、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 (C_1-C_4) 烷基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基、 $S(C_1-C_4)$ 烷基、 $C=O(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 炔基、 (C_3-C_6) 環烷基、 $O(C_3-C_6)$ 環烷基、 $C=O(C_3-C_6)$ 環烷基、苯基、O-苯基、咪唑基、吡嗪基、呋喃基、噁唑啉基、吡咯啉基及苯并噁唑基，其中該等烷基、苯基、噁唑啉基、吡咯啉基及苯并噁唑基視情況獨立地經一或多個F、Cl、 CF_3 及側氧基取代；

R^3 及 R^4 獨立地係H、F或甲基；及

R^5 及 R^6 獨立地係H或甲基。

【第10項】

如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

4-((1*S*,3*S*)-3-(3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基)-苯磺醯胺；

4-((1*S*,3*S*)-3-(5-(2-環丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基)苯-磺醯胺；

4-((1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(5-(2,3,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*R*,2*R*)-2-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯磺醯胺；

4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-3-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(3-苯基異噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(1-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-甲基-4-苯基-1,3-噻唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-甲基-5-苯基-1,3-噻唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3-噻唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-{*反式*-2-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-((1*R*,3*R*)-3-(3-環己基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-(2-甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[1-(3-氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[*反式*-2-(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[1-(3-氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-環己基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

磺酸4-[*反式*-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯基酯；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(4,5-二環丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-2-氟苯磺醯胺；

5-{反式-2,2-二甲基-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]環丙基}-3-苯基-1,2,4-噁二唑；

4-[反式-3-(5-環戊基異噁唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-((1*S*,3*S*)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-4-基]-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-{反式-2,2-二氯-3-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-((1*R*,2*R*)-2-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基)苯磺醯胺

4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-3-甲苯磺醯胺

4-((1*R*,3*R*)-3-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*R*,3*R*)-3-{3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*R*,3*R*)-3-{3-[5-氯-2-(丙-2-基氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*S*,2*S*)-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*R*,3*R*)-3-[3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基

環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-{3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(3-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(3-環丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,2*S*)-2-(3-環己基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,2*S*)-2-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,2*S*)-2-[3-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-{3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(環丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-[3-(四氫呋喃-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-[3-(四氫呋喃-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-[3-(1-苯基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-[3-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-第三丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二氟環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二氟環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{3-[5-氯-2-(丙-2-基氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(3-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,3-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,5-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二氟-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二氟-3-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{3-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-環己基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[3-(吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-環丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-環己基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-第三丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯

胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯

胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環

丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[3-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]

環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺

醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-

5-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[3-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環

丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺

醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺

醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙

基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(1-苯基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯磺醯

胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-環丙基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基]苯

磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,4-二氟苄基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[3-(環丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(環丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{3-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[3-(2-羥基環己基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[3-(1-甲基環己基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二氟-3-[3-(2-氟丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-{反式-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-{反式-3-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二氟環丙基}苯磺醯胺；

4-{2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-{2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[5-(2,6-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-{5-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-{5-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[5-(2-環丙基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-環己基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基]苯磺醯

胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}

環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}

苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}

環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,6-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙

基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,2-二

甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基]苯磺醯

胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙

基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]環丙基}苯

磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺

醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(環丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基環丙

基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-環丙基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲

基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環己基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-環戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[2-氟-5-(2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(3-環丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -2,2-二甲基-3-[5-(2,3,5-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(4-乙炔基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -2,2-二甲基-3-{5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -2,2-二甲基-3-{5-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4- $\{(1R,2R)$ -2-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(2,4-二氟苄基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -3-{5-[1-(3-氯苯氧基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4- $[(1S,3S)$ -3-{5-[1-(2,5-二氟苯基)環丁基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[(5-氯-2-側氧基-1,3-苯并噁唑-3(2*H*)-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(1,3-噻唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-環丙基-1*H*-咪唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(1-環丙基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(1-甲基-1*H*-吡咯-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(1*H*-咪唑-1-基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[1-(吡嗪-2-基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[4-(三氟甲基)喹啉-2-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[6-(2-氟乙氧基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(四氫呋喃-2-基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙

基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(5-{2-[(2,2,2-三氟乙基)硫基(sulfanyl)]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-{5-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(4*H*-噻吩并[3,2-*b*]吡咯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(環丙基羰基)氮雜環丁-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-環戊基-1-側氧基八氫環戊(cyclopenta)[*c*]吡咯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環戊基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(螺[2.5]辛-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-((1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*S*,3*S*)-3-[5-(4-羥基環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*S*,3*S*)-3-[5-(3-羥基環丁基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[5-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪-8-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*S*,3*S*)-3-[5-(2-羥基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*R*,3*R*)-3-[5-(2-環丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-環己基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-{5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-((1*R*,2*R*)-2-[5-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*R*,3*R*)-3-[4-(2-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*R*,3*R*)-3-[4-(2,4-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-((1*R*,3*R*)-3-[4-(2,5-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基)苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-第三丁基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-環丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,2*S*)-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,2*S*)-2-[4-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,2*S*)-2-[5-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二氟環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[4-(2-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[4-(2,5-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[4-(2,4-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-第三丁基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-環丙基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-乙基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-第三丁基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-乙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[4-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-[4-(丙-2-基)-1,3-噁唑-2-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-苯基-1*H*-咪唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二氟環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-環戊基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-環戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-環戊基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*S*)-3-(4-環己基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二氟環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,2*S*)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(3-苯基異噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-2,2-二甲基環丙

基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-[1-(3-氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-2,2-二甲基環丙基]

苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(1-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)環丙基]苯磺醯

胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(1-環戊基-1*H*-吡唑-4-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯

胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-乙氧基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺

醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-環己基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-3-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙

基}苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-二氟-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基]苯磺醯

胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-環戊基-1,3-噁唑-4-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,3*S*)-3-(2-環戊基-1,3-噁唑-4-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺醯

胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-環己基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基環丙基]苯磺

醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基]苯磺醯

胺；

4-[(1*R*,3*R*)-3-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基]

苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-{5-[1-(三氟甲基)環丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-二甲基-3-[5-(六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-環戊基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*,2*S*)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[反式-2,2-二氟-3-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[2-甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-[反式-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)螺[2.4]庚-1-基]苯磺醯胺；

4-{反式-2-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙基}苯磺醯胺；

4-[反式-2,2-二氯-3-(3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

4-{反式-3-[5-(3-氟苯基)異噁唑-3-基]-2,2-二甲基環丙基}苯磺醯胺；

4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-3-氟苯磺醯胺；

4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]-2-甲磺醯胺；及

4-[反式-2,2-二氯-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基]苯磺醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第11項】

一種醫藥組合物，其包含(i) 醫藥上可接受之載劑及(ii) 如請求項1至

10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【第12項】

如請求項11之醫藥組合物，其進一步包含選自由以下組成之群之第二治療劑：乙醯膽鹼酯酶抑制劑；NMDA受體拮抗劑；抗精神病藥；MAO-B抑制劑；及左旋多巴(levodopa)。

【第13項】

如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。

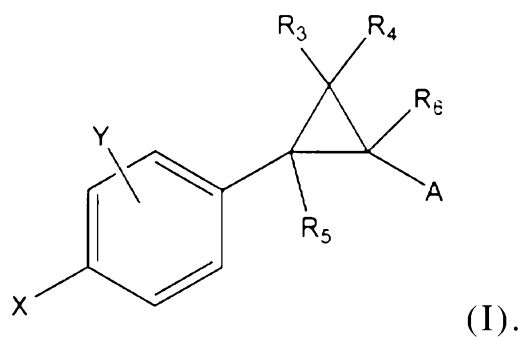
【第14項】

一種如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用於有需要之患者中調節 $\alpha 7$ nAChR活性或治療與阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)及精神分裂症相關之認知損害的藥劑。

【第15項】

如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療具有與阿茲海默氏病、帕金森氏病及精神分裂症相關之認知損害的患者。

dyskinesia and inflammation



【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

