(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201206907 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100126860 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 28 日

(51)Int. Cl.： ***C07D403/04 (2006.01)*** ***C07D413/12 (2006.01)***
C07D215/227(2006.01) ***C07D513/04 (2006.01)***
C07D471/04 (2006.01) ***A61K31/5377(2006.01)***
A61K31/542 (2006.01) ***A61K31/47 (2006.01)***
A61K31/4985(2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*
A61P31/14 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2010/07/29 美國 61/368,820

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：伯尼斯 大衛 溫英傑 BARNES, DAVID WENINGER (US)；貝柏尼 葛雷高里雷蒙 BEBERNITZ, GREGORY RAYMOND (US)；克萊蒙 凱文 CLAIRMONT, KEVIN (US)；柯恩 史考特 路易斯 COHEN, SCOTT LOUIS (US)；戴蒙 羅伯艾德森 DAMON, ROBERT EDSON (US)；戴 羅伯特 法蘭西斯 DAY, ROBERT FRANCIS (US)；達德 史蒂芬妮 凱 DODD, STEPHANIE KAY (US)；高爾 克利斯多夫 GAUL, CHRISTOPH (DE)；古蓋茲 伊斯米爾 海緹斯 貝爾金 GULGEZE EFTHYMIOU, HATICE BELGIN (US)；簡 莫莉許 JAIN, MONISH (US)；卡奇 拉杰許 加納許 KARKI, RAJESHRI GANESH (IN)；可曼 路易斯克萊爾 KIRMAN, LOUISE CLARE (GB)；林凱 LIN, KAI (US)；毛 賈斯汀宜 清 MAO, JUSTIN YIK CHING (CA)；派特爾 塔傑許 傑帕卡許 PATEL, TAJESH JAYPRAKASH (US)；雷莫 布萊恩 肯尼斯 RAYMER, BRIAN KENNETH (US)；蘇連勝 SU, LIANSHENG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：136 項 圖式數：0 共 352 頁

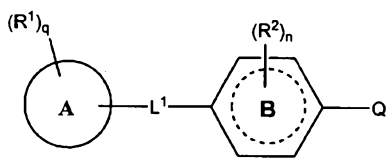
(54)名稱

雙環乙醯基－ＣＯＡ羧酶抑制劑及其用途

BICYCLIC ACETYL-COA CARBOXYLASE INHIBITORS AND USES THEREOF

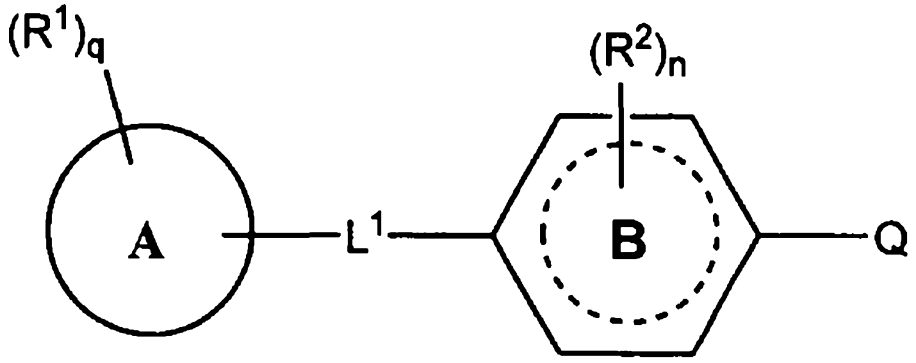
(57)摘要

本發明提供式(I)化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數係如本文中所定義。本發明提供一種製造式(I)化合物之方法、其治療用途、與其他藥理活性劑之組合，及醫藥組合物。



(I)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201206907 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100126860 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C07D403/04 (2006.01)* *C07D413/12 (2006.01)*
C07D215/227(2006.01) *C07D513/04 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *A61K31/5377(2006.01)*
A61K31/542 (2006.01) *A61K31/47 (2006.01)*
A61K31/4985(2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*
A61P31/14 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2010/07/29 美國 61/368,820

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：伯尼斯 大衛 溫英傑 BARNES, DAVID WENINGER (US)；貝柏尼 葛雷高里 雷蒙 BEBERNITZ, GREGORY RAYMOND (US)；克萊蒙 凱文 CLAIRMONT, KEVIN (US)；柯恩 史考特 路易斯 COHEN, SCOTT LOUIS (US)；戴蒙 羅伯 艾德森 DAMON, ROBERT EDSON (US)；戴 羅伯特 法蘭西斯 DAY, ROBERT FRANCIS (US)；達德 史蒂芬妮 凱 DODD, STEPHANIE KAY (US)；高爾 克利斯多夫 GAUL, CHRISTOPH (DE)；古蓋茲 伊斯米爾 海緹斯 貝爾金 GULGEZE EFTHYMIOU, HATICE BELGIN (US)；簡 莫莉許 JAIN, MONISH (US)；卡奇 拉杰許 加納許 KARKI, RAJESHRI GANESH (IN)；可曼 路易斯 克萊爾 KIRMAN, LOUISE CLARE (GB)；林凱 LIN, KAI (US)；毛 賈斯汀 宜 清 MAO, JUSTIN YIK CHING (CA)；派特爾 塔傑許 傑帕卡許 PATEL, TAJESH JAYPRAKASH (US)；雷莫 布萊恩 肯尼斯 RAYMER, BRIAN KENNETH (US)；蘇連勝 SU, LIANSHENG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：136 項 圖式數：0 共 352 頁

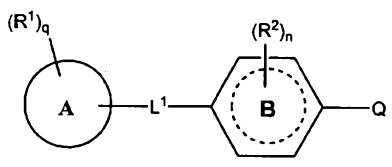
(54)名稱

雙環乙醯基－ＣＯＡ羧酶抑制劑及其用途

BICYCLIC ACETYL-COA CARBOXYLASE INHIBITORS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數係如本文中所定義。本發明提供一種製造式(I)化合物之方法、其治療用途、與其他藥理活性劑之組合，及醫藥組合物。

六、發明說明：

【先前技術】

在哺乳動物中，乙醯基-COA羧酶(ACC)以兩種同功酶形式存在。ACC1一般表現於所有組織中，但其在脂質生成組織(諸如肝臟及脂肪組織)中表現較高。ACC2高表現於肌肉組織中且以較低程度表現於肝臟組織中。

ACC在脂質代謝中具有重要作用。ACC催化反應之產物丙二醯基-CoA經由直接抑制肉鹼十六醯基轉移酶1(CPT-1)來抑制粒線體脂肪酸氧化，從而控制肝臟及骨骼肌中碳水化合物與脂肪酸氧化利用之間的轉換。丙二醯基-CoA亦為脂質重新合成中之關鍵中間物。當代謝燃料較低時，ACC因磷酸化而失去作用且引起丙二醯基-CoA含量降低，此會藉由提高脂肪酸氧化且減少ATP用於脂肪酸合成之消耗而引起ATP產生。因此，除抑制脂肪酸合成外，經由抑制ACC來降低丙二醯基-CoA含量亦可提供提高脂肪酸利用率之機制。

藉由在肝臟中減少脂肪酸重新合成且提高脂肪酸氧化，長期投與ACC抑制劑可消除肝臟三酸甘油酯及其他病理脂質物質，使得肝功能及肝胰島素敏感性得以改良。亦可預期富含三酸甘油酯之脂蛋白(VLDL)的分泌減少，因此降低動脈粥樣硬化之風險。

高三酸甘油酯及游離脂肪酸含量會對胰臟β細胞引起糖脂毒性，從而導致β細胞功能障礙及細胞凋亡且進一步妨害血糖控制。ACC抑制劑可降低糖脂毒性且保護β細胞避

免功能障礙及死亡，從而改善胰島素分泌及β細胞健康且治療糖尿病。

因此，有效並同時治療與代謝症候群相關之多種風險因素的可良好耐受之藥劑將對預防及治療與肥胖症、高血壓、糖尿病及動脈粥樣硬化相關之心血管疾病具有顯著影響。

代謝症候群(亦稱為胰島素抗性症候群、症候群X)為一種常見臨床病症，其定義為存在胰島素濃度升高結合以其他病症，包括內臟型肥胖症、高脂質血症及血脂異常、高血糖症、高血壓及有時存在之高尿酸血症及腎功能障礙。

許多人將代謝症候群視作第2型糖尿病、男性型肥胖症(android obesity)、血脂異常及高血壓之引起一群此等疾病之共同基本缺陷。此症候群因已經展示為第2型糖尿病與動脈粥樣硬化之前因而尤其重要，其中心血管事件是造成第2型糖尿病與動脈粥樣硬化群體中大部分死亡的原因。

據估計，僅在美國就有超過1億人罹患某種形式之代謝症候群。

第2型糖尿病在西方世界為嚴重及普遍之疾病，其在美國累及約1300萬人，且推測500萬人患有未經診斷之第2型糖尿病而另外1400萬人患有葡萄糖耐受性異常。

預測表明到2010年美國第2型糖尿病之發病率將增加至2500萬以上，且到2025年全球將增加至3億以上。在美國，與第2型糖尿病相關之每年直接醫藥成本為顯著的，主要由對高血糖症相關併發症(諸如視網膜病、腎病、周

邊神經病，及心血管、周邊血管及腦血管疾病)之醫藥成本所致。儘管尚未鑑別出第2型糖尿病之病因，但公認其為特徵在於肌肉、脂肪及肝臟中多重胰島素作用缺陷以及胰臟胰島素分泌缺陷的多基因疾病。然而，此等缺陷各對第2型糖尿病之病原學的相對重要性尚不明確。

儘管早先發現胰島素並隨後將其廣泛用於治療糖尿病，且稍後發現並使用磺醯脲、雙胍及噻唑啶二酮，諸如曲格列酮(troglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)或吡格列酮(pioglitazone)作為口服降血糖劑，但咸信糖尿病治療當前尚不夠。使用胰島素通常需要多個日劑量。確定胰島素之適當劑量需要頻繁評估尿或血液中之糖。投與過量胰島素劑量會引起低血糖症，其影響介於輕度血糖異常至昏迷或甚至死亡之範圍內。對第2型糖尿病之治療通常由以下之組合組成：膳食、鍛煉、口服降血糖劑(例如噻唑啶二酮，且在較嚴重情況下，為胰島素)。然而，臨床上可得之降血糖劑可能具有限制其使用之副作用。此外，少至26%患有第2型糖尿病之患者使用當前療法達成目標控制作用。

肥胖症為引起第2型糖尿病、高血壓及血脂異常之死亡率及發病率升高的主要健康風險。其在美國為可預防死亡之第二大原因，且每年導致>300,000例死亡。在美國，超過50%成年人口過重，且幾乎1/4人口被認為肥胖(BMI大於或等於30)。此外，在過去10年中，美國肥胖症發病率已升高約50%。在大多數西歐國家，成人肥胖症發病率為

10%-25%。儘管大多數肥胖症發生於工業化世界，尤其發生於美國及歐洲，但日本之肥胖症發病率亦不斷升高。肥胖症發病率升高已促使WHO認識到肥胖症為一種重要疾病。兩種最近出售之抗肥胖劑，即羅氏鮮(Xenical)(Orlistat/Roche)及諾美婷(Meridia)(Reductil/BASF)僅顯示有限功效(羅氏鮮)且具有限制其使用之安全性/副作用問題(分別而言，羅氏鮮-腸胃作用及諾美婷-高血壓作用)。

因此，儘管存在多種抗動脈粥樣硬化、肥胖症及糖尿病療法，但在此項技術領域中仍持續需要且持續尋求替代療法。

非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及更具病理性之肝病(即非酒精性脂肝炎(NASH))自肝臟中脂肪累積發展而來。某種程度之NAFLD累及高達三分之一之一般人群。特定言之，胰島素抗性、第2型糖尿病、肥胖症、高甘油三酯血症及女性性徵(female gender)獨立地與NAFLD相關。NAFLD見於30%-100%患有一或多種代謝異常之個體中且見於大部分患有第2型糖尿病之個體中。NAFLD不僅見於成人，而且亦存在於肥胖/糖尿病兒童及青少年中。有人類免疫缺乏病毒或因人類免疫缺乏病毒而進行治療之患者亦有大得多的產生NAFLD之風險。最近研究表明NAFLD發展為NASH可引起多達40%患者產生肝臟纖維組織(纖維化)或5%-10%患者產生肝硬化。當前治療有限，主要依靠鍛煉及減輕體重。

此外，在患有NAFLD及胰島素抗性之患者中，重新脂質

生成可促成多至25%之總肝臟脂質。已注意到，較之對照個體，患有NAFLD之患者的ACC1與ACC2之mRNA含量實質上升高。

動脈疾病動脈粥樣硬化被認為是美國及西歐之最主要死因。引起動脈粥樣硬化及閉塞性心臟病之病理變化次序為熟知的。此次序中之最早階段為在頸動脈、冠狀動脈及腦動脈中及在主動脈中形成「脂紋(fatty streak)」。此等病變因存在脂質沈積物而為黃色，該等脂質沈積物主要見於該等動脈及主動脈內膜層之平滑肌細胞中及巨噬細胞中。此外，假設脂紋內所見之大部分膽固醇隨後又引起「纖維斑塊(fibrous plaque)」產生，該纖維斑塊由累積之充滿脂質且由細胞外脂質、膠原蛋白、彈性蛋白及蛋白聚糖包圍之內膜平滑肌細胞組成。此等細胞外加基質形成纖維帽(fibrous cap)，其覆蓋較深之細胞碎片沈積物及較多細胞外脂質。脂質主要為游離及酯化之膽固醇。纖維斑塊緩慢形成，且可能遲早鈣化及壞死，進展成「複雜病變」，其為造成動脈閉塞及朝向作為晚期動脈粥樣硬化之特徵的附壁血栓形成(mural thrombosis)及動脈肌肉瘤攣發展之趨勢的原因。高脂質血症已確定為引起因動脈粥樣硬化所致之心血管疾病(CVD)的主要風險因素。近年來，醫學專業之領導者已再次強調降低血漿膽固醇含量且尤其降低低密度脂蛋白膽固醇含量作為預防CVD之必需步驟。現已知「正常」之上限顯著低於迄今為止所瞭解之上限。因此，現認識到大部分西方人群有尤其高之風險。其他獨立風險因素

包括葡萄糖不耐受、左心室肥厚、高血壓及男性化。在糖尿病個體中心血管疾病尤其普遍，其至少部分是因為在此群體中存在多種獨立風險因素。因此，成功治療一般人群，且尤其糖尿病個體之高脂質血症具有特別醫學重要性。

在超過半個世紀以前，首先證明腫瘤組織中脂肪酸以極高速率進行合成。許多研究已證明在腫瘤細胞中，儘管營養供應充足，但幾乎所有脂肪酸均由重新合成而產生。另外，過度表現脂肪酸合成酶(FAS)(負責重新合成脂肪酸之酶)之腫瘤與具有正常FAS含量之腫瘤相比顯示侵襲性生物行為，表明FAS過度表現會賦予選擇性生長優勢。

C型肝炎病毒(HCV)在受感染人類中引起嚴重的威脅生命之慢性病。HCV為黃病毒科(Flavivirus)之成員，且其將正股RNA(mRNA之有義股)封裝於其病毒粒子中。諸如HCV之正股RNA病毒已經展示在受感染細胞內於細胞膜位點處複製其基因組(Sagan等人, Biochem. Cell Biol. 84, 67-79, 2006及其中參考文獻)，且可預期對調節細胞中脂質生物合成及組成之藥物敏感。

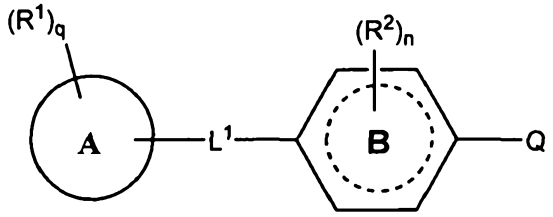
【發明內容】

本發明係關於作為乙醯基-輔酶A羧酶(ACC)抑制劑之化合物、含有此等抑制劑之醫藥組合物及此等抑制劑在哺乳動物(包括人類)中治療例如代謝症候群、糖尿病、肥胖症、脂肪肝疾病、動脈粥樣硬化、心血管疾病及癌症之用途。因為ACC在脂質代謝中具有重要作用，所以本發明亦

關於ACC抑制劑用於治療HCV相關病症之用途。

為達成本發明之目的，抑制ACC意謂僅抑制ACC2、僅抑制ACC1或抑制ACC1與ACC2。抑制ACC之任一同功酶均應有利地影響與代謝症候群相關之異常。ACC抑制劑較佳應抑制酶之兩種同功異型物。

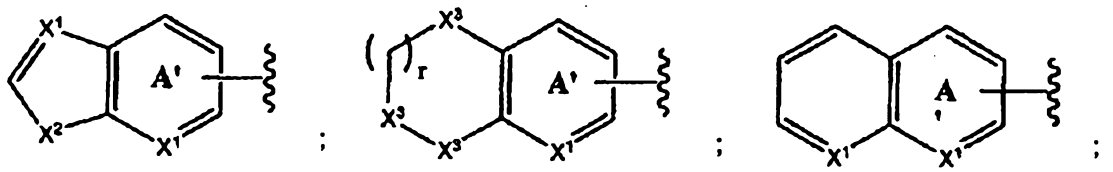
因此，在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物：

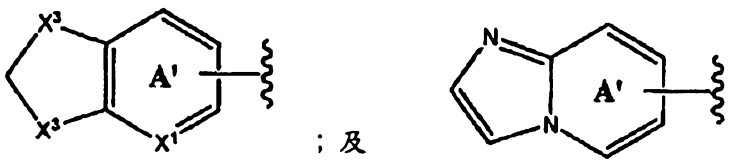


(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A環為選自由以下組成之群的雙環系統：





其中符號 ——≋表明L^1之連接點處於A'環上；且其中R^1可置換A環中任何CH鍵的氫原子；

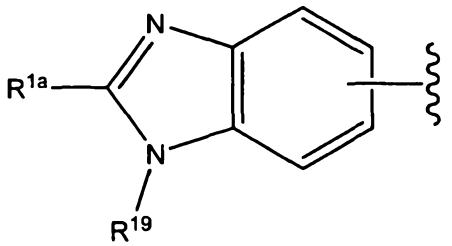
X^1在每次出現時獨立地為CH或N；

X^2為NR^{19}、O或S；

X^3在每次出現時獨立地為NR^{19}、CH_2、O或S；

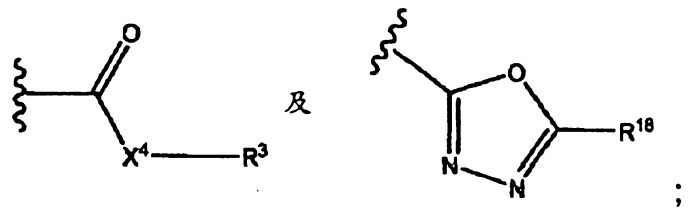
r為1或2；

B環為環己基或苯基；其限制條件為當B環為苯基時，A環為



其中R^{1a}為氫、苯基、苯基胺基或5至10員雜芳基，其中R^{1a}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代；且其中當R^{1a}為包含一或多個-NH-之雜芳基時，各-NH-基團之氫可視情況經R^{22}置換；

Q選自由以下組成之群：



；

其中符號 ~~—~~ 表明與B環之連接點；

X^4為$-NR^4-$或-O-；

q及n各獨立地為0、1、2、3或4；

L_1為$-NHSO_2-$、$-SO_2NH-$、$-NHSO_2NH-$或-NHC(O)NH-；

R^1可置換A環中任何CH鍵之氫原子且在每次出現時獨立地為氘、羥基、硝基、鹵基、氰基、羧基、甲醯基、C_{1-7}烷基、C_{3-8}碳環基、C_{2-7}烯基、C_{2-7}炔基、C_{1-7}烷氧基、C_{1-7}烷硫基、C_{3-8}環烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基、

C_{6-10}芳氧基、胺基、N-C_{1-7}烷基胺基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺基、N-C_{6-10}芳基胺基、3至10員雜環基、N-(3至10員雜環基)胺基、(3至10員雜環基)氧基、5至10員雜芳基、(5至10員雜芳基)C_{1-4}烷基、N-(5至10員雜芳基)胺基、(5至10員雜芳基)氧基、C_{1-7}烷醯基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷醯氧基、C_{1-7}烷基醯胺基、C_{6-10}芳基醯胺基、(3至10員雜環基)醯胺基、胺甲醯基、N-C_{1-7}烷基胺甲醯基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺甲醯基、C_{1-7}烷氧基醯胺基、C_{1-7}烷基脲基及C_{6-10}芳基脲基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代；且其中當R^1包含含一或多個-NH-之雜環基或雜芳基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{22}置換；或同一碳原子上之兩個R^1一起可形成側氧基；或同一碳原子上之兩個R^1連同其所連接之碳一起形成螺C_{3-8}碳環基；或相鄰碳原子上之兩個R^1連同其所連接之碳原子一起可形成稠合C_{3-8}碳環基或苯基，其可視情況經一或多個R^{13}取代；且

R^2在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：羥基、氰基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{2-7}烯基、胺基、C_{1-7}烷基胺基、二(C_{1-7}烷基)胺基、C_{1-7}烷基醯胺基、C_{1-7}烷氧基醯胺基；其中R^2在每次出現時可獨立地視情況經一或多個鹵基取代；或不相鄰碳原子上之兩個或兩個以上R^2基團一起形成C_{1-4}伸烷基橋；或相鄰碳原子上之兩個或兩個以上R^2基團可形成稠合C_{3-8}碳環基；

R^3係選自由以下組成之群：C_{1-7}烷基、C_{3-8}碳環基、C_{3-8}

碳環基C_{1-4}烷基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基、5至10員雜芳基、(5至10員雜芳基)C_{1-4}烷基、3至10員雜環基及(3至10員雜環基)C_{1-4}烷基，其中R^3視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{14}取代；且其中當R^3包含含一或多個-NH-之雜芳基或雜環基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經C_{1-7}烷基置換；

R^4為氫、C_{1-7}烷基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基；或R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成3至7員雜環基，其中雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中當雜環基包含一或多個-NH-時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{16}置換；

R^{13}在每次出現時獨立地為氘、硝基、鹵基、氰基、羥基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、3至10員雜環基、5至10員雜芳基、胺基、C_{1-7}烷基胺基、二(C_{1-7}烷基)胺基、C_{1-7}烷醯基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷醯氧基、C_{1-7}烷基醯胺基、C_{1-7}烷氧基醯胺基、胺甲醯基、N-C_{1-7}烷基胺甲醯基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺甲醯基、C_{1-7}烷基磺醯基、C_{1-7}烷基磺醯基氧基、C_{1-7}烷基磺醯胺基、胺磺醯基、N-C_{1-7}烷基胺磺醯基或N,N-二(C_{1-7}烷基)胺磺醯基，其中R^{13}視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{17}取代；且其中當R^{13}為包含一或多個-NH-之雜環基或雜芳基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換；或同一碳原子上之兩個R^{13}一起可形成側氧基或螺C_{3-8}碳環基；或相鄰碳原子上之兩個R^{13}連同其所連

接之碳一起可形成3至7員雜環基，其可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{17}取代且若雜環基包含一或多個-NH-基團，則各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換；

R^{14}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、羧基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基或5至10員雜芳基，其中R^{14}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{24}取代；或同一碳原子上之兩個R^{14}一起可形成側氧基、螺C_{3-8}碳環基或3至7員螺雜環基；或相鄰碳原子上之兩個R^{14}連同其所連接之碳原子一起可形成苯基，其可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{24}取代；

R^{15}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：羥基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{3-8}碳環基、苯基及C_{1-7}烷氧羰基；其中R^{15}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-4}烷氧基之取代基取代；或同一碳原子上之兩個R^{15}一起形成側氧基或連同其所連接之碳原子一起形成C_{2-8}環烷基或3至10員雜環基；或相鄰碳原子上之兩個R^{15}連同其所連接之碳原子一起可形成稠合苯基；

R^{16}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_{1-7}烷基、C_{3-8}碳環基、C_{1-7}烷醯基、C_{1-7}烷氧羰基或5至10員雜芳基；

R^{17}在每次出現時獨立地選自氰基、鹵基、羥基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、胺基、C_{1-7}烷基胺基、二(C_{1-7}烷

基)胺基、C_{6-10}芳基胺基、C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基胺基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷醯氧基、3至10員雜環基，其中R^{17}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之以下各者取代：鹵基、胺基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{1-7}鹵烷基、羧基或C_{1-7}烷氧羰基；且其中當R^{17}為包含一或多個-NH-之雜環基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{23}置換；或同一碳原子上之兩個R^{17}一起可形成側氧基；

R^{18}為C_{1-7}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基；

R^{19}在每次出現時獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷醯基、三(C_{1-7}烷基)矽烷基、C_{3-8}環烷基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{3-8}環烷氧基羰基、胺甲醯基、N-C_{1-7}烷基胺甲醯基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺甲醯基或C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基；其中R^{19}視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{21}取代；

R^{20}、R^{21}、R^{22}及R^{23}在每次出現時獨立地為氘、鹵基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{6-10}芳氧基、C_{6-10}芳基C_{1-4}烷氧基或C_{1-7}烷氧羰基；且

R^{24}在每次出現時獨立地為羥基、鹵基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}鹵烷基、C_{1-7}烷氧基、胺基、N-C_{1-7}烷基胺基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷醯氧基、膦醯氧基、C_{1-7}烷氧基(羥基)磷醯氧基或二(C_{1-7}烷氧基)磷醯氧基；其中R^{24}可視情況在一或多個碳原子上經獨立地選自胺基、N-C_{1-7}烷基胺基及苯基之基團取代；其限制條件為該化合物不為4-(2-苯基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-磺醯胺基)苯

甲酸乙酯、N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-4-(萘-2-磺醯胺基)環己烷甲醯胺、4-(萘-2-磺醯胺基)-N-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)環己烷甲醯胺或4-(萘-2-磺醯胺基)環己烷甲酸乙酯。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。在另一態樣中，本發明係關於此醫藥組合物作為藥物之用途。在一個實施例中，將該藥物用於治療個體之由抑制乙醯基-COA羧酶介導之病症或疾病。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，與治療有效量之以下各者組合：胰島素、胰島素衍生物或模擬物；胰島素促泌素；促胰島素磺醯脲受體配位體；PPAR配位體；胰島素增敏劑；雙胍；α-葡糖苷酶抑制劑；GLP-1、GLP-1類似物或模擬物；DPPIV抑制劑；HMG-CoA還原酶抑制劑；角鯊烯合成酶抑制劑；FXR或LXR配位體；考來烯胺(cholestyramine)；纖維酸類(fibrates)；菸鹼酸；或阿司匹靈(aspirin)。在另一態樣中，本發明係關於此醫藥組合物作為藥物之用途。在一個實施例中，將該藥物用於治療由抑制乙醯基-COA羧酶介導之個體病症或疾病。

在另一態樣中，本發明係關於一種抑制乙醯基-COA羧酶活性之方法，其包含使乙醯基-COA羧酶來源與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

在另一態樣中，本發明係關於一種治療哺乳動物之由抑制乙醯基-COA羧酶介導之疾病或病狀的方法，其包含投

與有需要之哺乳動物治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，疾病或病狀為代謝症候群、症候群X、糖尿病、胰島素抗性、葡萄糖耐受性降低、非胰島素依賴性糖尿病、第II型糖尿病、第I型糖尿病、糖尿病併發症、體重失調或瘦素相關疾病。在另一實施例中，疾病或病狀為胰島素抗性、葡萄糖耐受性降低、非胰島素依賴性糖尿病、第II型糖尿病或第I型糖尿病。在另一實施例中，疾病或病狀為代謝症候群，其中代謝症候群為血脂異常、肥胖症、胰島素抗性、高血壓、微量白蛋白尿症、高尿酸血症或高凝血狀態。在另一實施例中，疾病或病狀為體重失調且體重失調為肥胖症、過重、惡病質或厭食症。

在另一態樣中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽用作藥物之用途。

在另一態樣中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製備治療個體之由抑制乙醯基-COA介導之病症或疾病之醫藥組合物的用途。

定義

為達成解釋本說明書之目的，除非另有規定，否則以下定義將適用且每當適當時以下定義均適用，單數形式使用之術語亦將包括複數且反之亦然。

基團中之必要碳原子數係使用字首C_{1-6}、C_{1-4}等表示。舉例而言，可具有一至六個碳之烷基可指定為「C_{1-6}烷基」。同樣，具有六至十個碳原子之芳基可指定為C_{6-10}芳

基。

如本文所用，術語「烷基」係指具有1至20個碳原子之完全飽和分支鏈或非分支鏈烴部分。在一個實施例中，烷基係指具有1至16個碳原子、1至10個碳原子、1至7個碳原子或1至4個碳原子之烴部分。烷基之代表性實例包括(但不限於)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、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基及其類似基團。

如本文所用，術語「伸烷基」係指具有1至20個碳原子之如上定義之二價烷基。在一個實施例中，伸烷基係指具有1至16個碳原子、1至10個碳原子、1至7個碳原子或1至4個碳原子之部分。伸烷基之代表性實例包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸第二丁基、伸異丁基、伸第三丁基、伸正戊基、伸異戊基、伸新戊基、伸正己基、3-甲基伸己基、2,2-二甲基伸戊基、2,3-二甲基伸戊基、伸正庚基、伸正辛基、伸正壬基、伸正癸基及其類似基團。

如本文所用，術語「鹵烷基」係指經一或多個如本文定義之鹵基取代的如本文定義之烷基。鹵烷基可為單鹵烷基、二鹵烷基或多鹵烷基，包括全鹵烷基。單鹵烷基可在烷基內具有一個碘、溴、氯或氟。二鹵烷基及多鹵烷基可在烷基內具有兩個或兩個以上相同鹵原子或不同鹵基之組合。多鹵烷基通常含有至多12，或10，或8，或6，或4，

或3，或2個鹵基。鹵烷基之非限制性實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。全鹵烷基係指所有氫原子均經鹵原子置換之烷基。

術語「烯基」係指可為分支鏈或非分支鏈且具有至少一個碳碳雙鍵之單價烴。術語「C_{2-7}烯基」係指具有二至七個碳原子且包含至少一個碳碳雙鍵之單價烴。烯基之非限制性實例包括乙烯基、丙-2-烯-1-基及1-甲基-丙-1-烯-1-基。

術語「炔基」係指可為分支鏈或非分支鏈且具有至少一個碳碳參鍵之單價烴。術語「C_{2-7}炔基」係指具有二至七個碳原子且包含至少一個碳碳參鍵之單價烴。炔烴基之實例為乙炔基。

術語「芳基」係指在環部分具有6-20個碳原子之芳族烴基。芳基通常為單環、雙環或三環。在一個實施例中，芳基為單環或雙環且含有6至10個碳原子。芳基之實例包括苯基、萘基及蒽基。芳基亦包括芳族烴與不為芳族之另一環稠合(若與另一部分之連接點在芳環上)，諸如1,2,3,4-四氫萘-5-基、1H-茚-5-基及1,2,3,4-四氫喹啉-7-基。

術語「芳基烷基」係指如上定義之芳基經由如上定義之伸烷基連接至另一部分。舉例而言，C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基係指具有6至10個碳原子之芳基經由具有1至4個碳原子之伸烷基連接至另一部分。代表性C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基包括苯甲

基、2-苯基-乙基及2-(萘-2-基)-丙基。

如本文中所用，術語「烷氧基」係指烷基-O-，其中烷基係如上文所定義。烷氧基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、正己氧基、2-甲基-丙氧基及其類似基團。烷氧基通常具有約1-7個、更佳約1-4個碳。

如本文所用，術語「芳基烷氧基」係指芳基烷基經由氧連接至另一部分。芳基烷氧基之實例包括苯甲氧基、萘-2-基甲氧基及2-苯基-乙氧基。

如本文中所用，術語「烷硫基」係指烷基-S-，其中烷基係如上文所定義。烷硫基之代表性實例包括(但不限於)甲硫基、乙硫基、丙硫基、2-丙硫基、正丁硫基、第三丁硫基、正戊硫基、正己基硫基、2-甲基-丙硫基及其類似基團。烷硫基通常具有約1-7個、更佳約1-4個碳。

如本文所用，術語「烷氧基烷基」係指R^{i}-O-R^{iv}-，其中R^{i}為如上定義之烷基且R^{iv}為如上定義之伸烷基。舉例而言，C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基為具有1至4碳原子之烷氧基經由具有1至4個碳原子之伸烷基連接至另一部分。烷氧基烷基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基甲基、乙氧基甲基及(2-第三丁氧基)-乙基。

如本文所用，術語「雜環基(heterocyclyl/heterocyclo)」係指飽和或不飽和非芳環或環系，例如其為3、4、5、6或7員單環、7、8、9、10、11或12員雙環或10、11、12、13、14或15員三環系統且含有至少一個選自O、S及N之雜

原子，其中N及S亦可視情況氧化為各種氧化態。在一個實施例中，雜環基具有3至10個環成員。雜環基可在雜原子或碳原子處連接。雜環基可包括稠環或橋環以及螺環。雜環之實例包括四氫呋喃(THF)、二氫呋喃、1,4-二噁烷、嗎啉、1,4-二噻烷、哌嗪、哌啶、1,3-二氧雜環戊烷、咪唑啶、咪唑啉、吡咯啉、吡咯啶、四氫哌喃、二氫哌喃、氧硫雜戊環、二硫雜環戊烷、1,3-二噁烷、1,3-二噻烷(1,3-dithiane)、氧硫杂、硫代嗎啉及其類似物。雜環基亦包括非芳族雜環系統與為芳族之另一環稠合(若與另一部分之連接點在非芳環上)，諸如1,2,3,4-四氫喹喏啉-1-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-b]吡嗪-1-基。

術語「雜環基烷基」係指如上定義之雜環基經由如上定義之伸烷基連接至另一部分。舉例而言，(3至10員雜環基)C_{1-4}烷基係指具有3至10個原子之雜環基經由具有1至4個碳原子之伸烷基連接至另一部分。代表性(3至10員雜環基)C_{1-4}烷基包括氮丙啶-2-基甲基及2-(吡咯啶-2-基)-乙基。

如本文所用，術語「碳環基」係指具有3-12個碳原子之飽和或不飽和單環、雙環或三環非芳族烴基。在一個實施例中，碳環基係指具有3與9個之間環碳原子或3與7個之間環碳原子的環烴基。在一個較佳實施例中，碳環基為具有3至7個碳原子之單環烴。碳環基可包括稠環或橋環以及螺環。例示性單環碳環基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基及環己烯基及其類似基團。例

示性雙環碳環基包括雙環[2.2.1]庚基、十氫萘基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.1]庚烯基、雙環[2.2.2]辛基及其類似基團。例示性三環碳環基包括金剛烷基、十二氫二環戊二烯并苯及其類似基團。碳環基亦包括非芳族烴環與芳環稠合(若與另一部分之連接點在非芳環上)，諸如1,2,3,4-四氫萘-1-基、1H-茚-2-基及5,6,7,8-四氫喹啉-5-基。

術語「碳環基」涵蓋環烷基。術語「環烷基」係指具有3-12個碳原子之飽和單環、雙環或三環烴基。在一個實施例中，環烷基係指具有3與9個之間環碳原子或3與8個之間環碳原子的飽和環烴基。在一個較佳實施例中，環烷基為具有3至8個碳原子之單環烴。例示性單環環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及其類似基團。例示性雙環環烷基包括雙環[2.2.1]庚基、十氫萘基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基及其類似基團。例示性三環環烷基包括金剛烷基、十二氫二環戊二烯并苯及其類似基團。

術語「碳環基烷基」係指如上定義之碳環基經由如上定義之伸烷基連接至另一部分。舉例而言，C_{3-8}碳環基C_{1-4}烷基係指具有3至8個碳原子之碳環基經由具有1至4個碳原子之伸烷基連接至另一部分。代表性C_{3-8}碳環基C_{1-4}烷基包括環己-1-烯-4基甲基、環丙基甲基及2-環戊基-乙基。

如本文所用，術語「雜芳基」係指具有1至8個選自N、O或S之雜原子的5-14員單環或雙環或三環芳環系統，其中

N及S亦可視情況氧化為各種氧化態。雜芳基通常為5-10員環系(例如5-7員單環或8-10員雙環)。典型雜芳基包括2-噻吩基或3-噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、2-、3-或吡啶基、噠嗪基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、吲哚啉基、苯并[b]噻吩、苯并呋喃及其類似基團。雜芳基亦包括芳族雜芳環與不為芳族之另一環稠合(若與另一部分之連接點在雜芳環上)，諸如5,6,7,8-四氫喹啉-4-基及1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基。

術語「雜芳基烷基」係指如上定義之雜芳基經由如上定義之伸烷基連接至另一部分。舉例而言，(5至10員雜芳基)C_{1-4}烷基係指具有5至10個原子之雜芳基經由具有1至4個碳原子之伸烷基連接至另一部分。代表性(5至10員雜芳基)C_{1-4}烷基包括吡啶-4-基甲基、2-(喹啉-2-基)-乙基及3-(吡咯-3-基)-丁基。

如本文所用，術語「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴及碘。

如本文所用，術語「芳氧基」係指芳基-O-，其中芳基係如上文所定義。芳氧基實例為苯氧基。

如本文所用，術語「環烷氧基」係指環烷基-O-，其中環烷基係如上文所定義。環烷氧基之代表性實例包括環戊氧基及環己氧基。

如本文所用，術語「雜環基氧基」係指雜環基-O-，其中雜環基係如上文所定義。雜環基氧基之代表性實例包括

哌啶-4-基氧基及哌嗪-3-基氧基。

如本文所用，術語「雜芳氧基」係指雜芳基-O-，其中雜芳基係如上文所定義。雜芳氧基之代表性實例包括吡啶-4-基氧基、咪唑-4-基氧基、嘌呤-8-基氧基及嘧啶-5-基氧基。

如本文所用，「胺基」係指$-NH_2$。術語「N-烷基胺基」係指一個氫經如上定義之烷基置換的胺基。舉例而言，N-C_{1-7}烷基胺基係指一個氫已經具有1至7個碳原子之烷基置換的胺基。代表性N-C_{1-7}烷基胺基包括N-甲胺基、N-乙胺基、N-異丙胺基及其類似基團。術語「N,N-二(烷基)胺基」係指兩個氫均已經可能相同或不同之如上定義之烷基置換的胺基。舉例而言，N,N-二(C_{1-7}烷基)胺基係指兩個氫均已經具有1至7個碳原子之可能相同或不同之烷基置換的胺基。代表性N,N-二(C_{1-7}烷基)胺基包括N,N-二甲胺基、N-甲基-N-乙基-胺基、N-異丙基-N-乙基-胺基及其類似基團。術語「N-芳基胺基」係指一個氫經如上定義之芳基置換的胺基。舉例而言，N-C_{6-10}芳基胺基係指一個氫已經具有6至10個碳原子之芳基置換的胺基。代表性N-C_{6-10}芳基胺基包括苯基胺基及萘基胺基。術語「N-雜環基胺基」係指一個氫經如上定義之雜環基置換的胺基。舉例而言，N-(3至10員雜環基)胺基係指一個氫已經具有3至10個原子之雜環基置換的胺基。代表性N-(3至10員雜環基)胺基包括哌啶-4-基胺基、哌嗪-2-基胺基及嗎啉-3-基胺基。術語「N-雜芳基胺基」係指一個氫經如上定義之雜芳基置

換的胺基。舉例而言，N-(5至10員雜芳基)胺基係指一個氫已經具有5至10個原子之雜芳基置換的胺基。代表性N-(5至10員雜芳基)胺基包括吡啶-4-基胺基及吲哚-7-基胺基。

如本文所用，「胺甲醯基」係指$-C(O)NH_2$。術語「N-(烷基)-胺甲醯基」係指一個氫經如上定義之烷基置換的胺甲醯基。舉例而言，N-(C_{1-7}烷基)-胺甲醯基係指一個氫已經具有1至7個碳原子之烷基置換的胺甲醯基。代表性N-(C_{1-7}烷基)-胺甲醯基包括N-甲基胺甲醯基、N-異丙基-胺甲醯基及其類似基團。術語「N,N-二(烷基)-胺甲醯基」係指兩個氫均已經可能相同或不同之如上定義之烷基置換的胺甲醯基。舉例而言，N,N-二(C_{1-7}烷基)-胺甲醯基係指兩個氫均已經具有1至7個碳原子之可能相同或不同之烷基置換的胺甲醯基。代表性N,N-二(C_{1-7}烷基)-胺甲醯基包括N,N-二甲基胺甲醯基、N-甲基-N-異丙基-胺甲醯基及其類似基團。

術語「烷基醯胺基」係指具有式$-NHC(O)-R^i$之基團，其中R^i為如上定義之烷基。舉例而言，C_{1-7}烷基醯胺基係指具有一至七個碳原子(不包括羰基碳原子)之烷基醯胺基。烷基醯胺基之實例為丁醯胺基。

術語「芳基醯胺基」係指具有式$-NHC(O)-R^{ii}$之基團，其中R^{ii}為如上定義之芳基。舉例而言，C_{6-10}芳基醯胺基係指在芳基中具有六至十個碳原子之芳基醯胺基。芳基醯胺基之實例為苯甲醯胺基。

術語「雜環基醯胺基」係指具有式-NHC(O)-R^{iii}之基團，其中R^{iii}為如上定義之雜環基。舉例而言，(3至10員雜環基)醯胺基為具有3至10個原子之雜環基經由胺基連接至另一部分。雜環基醯胺基之實例包括吡啶-1-甲醯胺基及吡啶-3-甲醯胺基。

術語「烷醯基」係指具有式-C(O)-R^{i}之基團，其中R^{i}為如上定義之烷基。舉例而言，C_{1-7}烷醯基係指具有一至七個碳原子(不包括羰基碳原子)之烷醯基，諸如乙醯基、異丙基羰基及其類似基團。

術語「烷醯氧基」係指具有式-OC(O)-R^{i}之基團，其中R^{i}為如上定義之烷基。舉例而言，C_{1-7}烷醯基係指具有一至七個碳原子(不包括羰基碳原子)之烷醯氧基，諸如乙氧基羰氧基、異丙氧基羰氧基及其類似基團。

術語「烷氧羰基」係指具有式-C(O)-OR^{i}之基團，其中R^{i}為如上定義之烷基。舉例而言，C_{1-7}烷氧羰基係指具有一至七個碳原子(不包括羰基碳原子)之烷氧羰基，諸如甲氧羰基、第三丁氧羰基及其類似基團。

術語「環烷氧基羰基」係指具有式-C(O)-OR^{v}之基團，其中R^{v}為如上定義之環烷基。舉例而言，C_{3-8}環烷氧基羰基係指具有三至八個碳原子(不包括羰基碳原子)之環烷氧基羰基，諸如環己氧基及環戊氧基。

術語「烷氧基醯胺基」係指具有式-NHC(O)-OR^{i}之基團，其中R^{i}為如上定義之烷基。舉例而言，C_{1-7}烷醯胺基係指具有一至七個碳原子(不包括羰基碳原子)之烷氧基醯

胺基，諸如甲氧羰基胺基、第三丁氧羰基胺基及其類似基團。

術語「烷基脲基」係指具有式-NHC(O)-NHR^{i}之基團，其中R^{i}為如上定義之烷基。舉例而言，C_{1-7}烷基脲基係指具有一至七個碳原子(不包括羰基碳原子)之烷基脲基，諸如N'-甲基脲基、N'-(第三丁基)-脲基及其類似基團。

術語「芳基脲基」係指具有式-NHC(O)-NHR^{ii}之基團，其中R^{ii}為如上定義之芳基。舉例而言，C_{6-10}芳基脲基係指具有六至十個碳原子(不包括羰基碳原子)之芳基脲基，諸如N'-苯脲基、N'-(萘-3-基)-脲基及其類似基團。

術語「烷基磺醯基」係指具有式-S(O)$_2$R^{i}之基團，其中R^{i}為如上定義之烷基。舉例而言，C_{1-7}烷基磺醯基係指具有一至七個碳原子之烷基磺醯基，諸如甲磺醯基、第三丁磺醯基及其類似基團。

術語「烷基磺醯基氧基」係指具有式-OS(O)$_2$R^{i}之基團，其中R^{i}為如上定義之烷基。舉例而言，C_{1-7}烷基磺醯基氧基係指具有一至七個碳原子之烷基磺醯基氧基，諸如甲基磺醯基氧基、第三丁基磺醯基氧基及其類似基團。

術語「烷基磺醯胺基」係指具有式-NHS(O)$_2$R^{i}之基團，其中R^{i}為如上定義之烷基。舉例而言，C_{1-7}烷基磺醯基醯胺基係指具有一至七個碳原子之烷基磺醯基醯胺基，諸如甲基磺醯胺基。

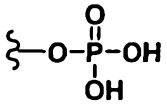
術語「胺磺醯基」係指具有式-S(O)$_2$NH$_2$之基團。術語「N-烷基胺磺醯基」係指一個氫經如上定義之烷基置換的

胺磺醯基。舉例而言，N-C_{1-7}烷基胺磺醯基係指具有1至7個碳原子之N-烷基胺磺醯基，諸如甲基胺磺醯基、第三丁基胺磺醯基及異丙基胺磺醯基。術語「N,N-二烷基胺磺醯基」係指兩個氫均經可能相同或不同之如上定義之烷基置換的胺磺醯基。舉例而言，N,N-二C_{1-7}烷基胺磺醯基係指N,N-二烷基胺磺醯基，其中烷基可能相同或不同且具有1至7個碳原子，諸如N,N-二甲基胺磺醯基及N-甲基-N-乙基胺磺醯基。

術語「三烷基矽烷基」係指具有式-$Si(R^i)_3$之基團，其中各R^i為可能相同或不同之如上定義之烷基。舉例而言，三(C_{1-7}烷基)矽烷基為三烷基矽烷基，其中各烷基可能相同或不同且具有1至7個碳原子。三烷基矽烷基之實例為三甲基矽烷基。

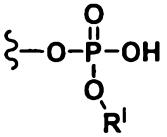
術語「側氧基」係指雙鍵氧取代基(亦即=O)。

術語「膦醯氧基」係指具有以下式之基團：



其可為中性(如所示)或單或二陰離子，視形成其或溶解其之介質的pH值而定。

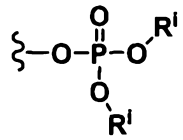
術語「烷氧基(羥基)磷醯氧基」係指具有以下式之基團：



其中R^i為如上定義之烷基。烷氧基(羥基)磷醯氧基可為中性(如所示)或單陰離子，視形成其或溶解其之介質的pH值

而定。

術語「二(烷氧基)磷醯氧基」係指具有以下式之基團：



其中各R^i為可能相同或不同之如上定義之烷基。

式(I)涵蓋式(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(Iva)、(IVb)、(V)、(Va)及(Vb)。因此，片語「式(I)化合物」包括式II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(Iva)、(IVb)、(V)、(Va)及(Vb)化合物。

「前藥」意謂表示可在生理學條件下或藉由溶劑解轉化為本發明之生物學活性化合物的化合物。因此，術語「前藥」係指為醫藥學上可接受之的本發明化合物之代謝前驅體。當投與有需要之個體時，前藥可為非活性的，但活體內轉化為本發明之活性化合物。例如藉由在血液中水解或在腸(gut)或肝臟中轉化，前藥通常在活體內快速轉化，得到本發明之親本化合物，前藥化合物經常提供在哺乳動物生物體中之溶解度、組織相容性或延遲釋放之優勢(參看Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), 第7-9、21-24頁(Elsevier, Amsterdam))。

前藥討論提供於Higuchi, T.等人，「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」 A.C.S. Symposium Series, 第14卷，及Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche編, Anglican Pharmaceutical Association arid Pergamon Press, 1987中。

「醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」包括(不限於)任何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、風味增強劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑，其已為美國食品及藥物管理局(United States Food and Drug Administration)核准為在人類或家畜中使用可接受。

「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽與鹼加成鹽。

「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物效用及特性的鹽，其不會生物學上或以其他方式不合需要，且用以下形成：無機酸，諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸，及有機酸，諸如(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲烷磺酸、黏液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、乙二酸、軟脂酸、雙羥萘酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸及

其類似酸。

「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物效用及特性、不會生物學上或以其他方式不合需要之鹽。此等鹽係藉由將無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽及其類似物。較佳無機鹽為銨、鈉、鉀、鈣及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一級、二級及三級胺、經取代之胺，包括天然存在之經取代之胺、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、地阿諾(deanol)、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、苄苯乙胺、苄星(benzathine)、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可豆鹼(theobromine)、三乙醇胺、緩血酸胺、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似物。尤其較佳有機鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼及咖啡鹼。

結晶經常產生本發明化合物之溶合物。如本文所用，術語「溶合物」係指包含一或多個本發明化合物分子與一或多個溶劑分子之聚集體。溶劑可為水，在該情況下溶合物可為水合物。或者，溶劑可為有機溶劑。因此，本發明之化合物可以水合物形式存在，包括單水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物及其類似

物，以及相應溶合形式。本發明之化合物可為真溶合物，但在其他情況下，本發明之化合物僅可保留外源溶劑，諸如水或水加一些外源溶劑之混合物。本發明之化合物(包括其鹽)亦可以用於其結晶之其溶合物(例如水合物)的形式獲得。

本發明之化合物係以游離形式、以其鹽或其前藥衍生物形式獲得。當鹼基與酸基均存在於同一分子中時，本發明之化合物亦可形成內鹽，例如兩性離子分子。

「醫藥組合物」係指本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與此項技術中一般接受用於將生物學上活性化合物傳遞至哺乳動物(例如人類)之介質的調配物。此介質包括所有其醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，因此可產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，其可就絕對立體化學而言定義為(*R*)-或(*S*)-，或(D)-或(L)-(對於胺基酸)。本發明意謂包括所有此等可能異構體，以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(*R*)-及(*S*)-，或(D)-及(L)-異構體可使用對掌性合成組元對掌性試劑來製備，或使用習知技術來拆分。最終產物或中間物之任何所得外消旋體均可藉由已知方法(例如藉由分離以光學活性酸或鹼獲得之其非對映異構鹽，及釋放光學活性酸性或鹼性化合物)拆分為光學對映體。特定言之，鹼性部分因此可用以將本發明化合物拆分為其光學對映體，例如藉由將與光學活性酸形成之鹽分步結晶，

該光學活性酸例如為酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯酒石酸、二*O,O'*-對甲苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸。外消旋產物亦可藉由對掌性層析，例如高壓液相層析(HPLC)使用對掌性吸附劑來拆分。

「立體異構體」係指由相同原子藉由相同鍵鍵結構成但具有不同三維結構之化合物，其為不可互換的。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且包括「對映異構體」，其係指兩種立體異構體，其分子彼此為不可重疊之鏡像。

當本文所述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱性中心時，且除非另有規定，否則化合物意欲包括*E*與*Z*幾何異構體。同樣地，亦意欲包括所有互變異構形式。

本發明包括所有醫藥學上可接受之同位素標記之式(I)化合物，其中一或多個原子係以具有相同原子序，但原子質量或質量數不同於自然界中常見之原子質量或質量數的原子標記。

適於包括於本發明化合物中之同位素的實例包含氫同位素，諸如^{2}H及^{3}H；碳同位素，諸如^{11}C、^{13}C及^{14}C；氯同位素，諸如^{36}Cl；氟同位素，諸如^{18}F；碘同位素，諸如^{123}I及^{125}I；氮同位素，諸如^{13}N及^{15}N；氧同位素，諸如^{15}O、^{17}O及^{18}O；磷同位素，諸如^{32}P；及同位素，諸如^{35}S。用諸如氘(亦即^{2}H)之較重同位素增濃由於較大代謝穩定性因此可得到某些治療優勢，例如活體內半衰期增大或劑量需求減小，因此在一些情況下可為較佳。同位素標記之式(I)化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由

類似於隨附實例及製備章節中所述方法之方法，使用適當之同位素標記試劑代替先前採用之未標記試劑來製備。

如本文所用，術語「疾病」及「病狀」可互換使用或可不同，不同之處在於特定疾病(malady)或病狀可能不具有已知病原體(使得病原尚未研究出)，因此其尚未視為一種疾病，而僅被視為一種不良病狀或症候群，其中一組或多或少特定之症狀已由臨床醫師鑑別出。

術語本發明化合物之「治療有效量」係指引發個體之生物或醫學反應之本發明化合物之量，該生物或醫學反應例如為降低或抑制酶或蛋白質活性，或改善症狀、緩解病狀、減緩或延遲疾病進展，或預防疾病，等。在一個非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指當投與個體時有效達成以下之本發明化合物之量：(1)至少部分緩解、抑制、預防及/或改善(i)由ACC2介導、(ii)與ACC2活性相關，或(iii)特徵在於ACC2活性異常之病狀或病症或疾病；(2)降低或抑制ACC2活性；或(3)降低或抑制ACC2表現。在另一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指當投與細胞或組織或非細胞生物物質或介質時有效地至少部分降低或抑制ACC2活性；或至少部分降低或抑制ACC2表現的本發明化合物之量。

如本文所用，術語「個體」係指動物。動物較佳為哺乳動物。個體亦指例如靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥禽及其類似物。在一個較佳實施例中，個體為人類。

如本文所用，術語「抑制」係指降低或抑制既定病狀、症狀或病症或疾病，或顯著降低生物活性或過程之基線活性。

如本文所用，術語「治療」任何疾病或病症在一個實施例中係指改善疾病或病症(亦即減緩、停滯或減少疾病或至少一種其臨床症狀之發展)。在另一實施例中，「治療」係指緩解或改善至少一個身體參數，包括患者可能不可辨別的參數。在又一實施例中，「治療」係指在身體上(例如穩定化可辨別之症狀)、生理學上(例如穩定化身體參數)或兩方面調節疾病或病症。在又一實施例中，「治療」係指預防或延遲疾病或病症之發作或發展或進展。

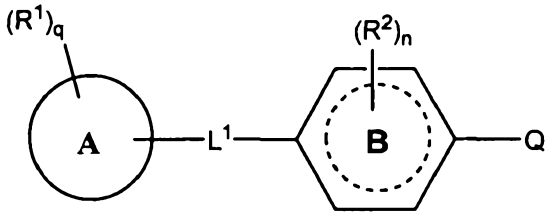
如本文所用，除非本文中另作說明或與上下文明顯抵觸，否則如本文所用，本發明上下文中(尤其在申請專利範圍之上下文中)所用之術語「一」、「該」及類似術語應解釋為覆蓋單數與複數。

在整個本說明書中且在以下申請專利範圍中，除非上下文另外需要，否則將措詞「包含」視為意味包括所述整數或步驟，或整數或步驟之群，但不排除任何其他整數或步驟，或整數或步驟之群。

除非本文中另作說明或以其他方式有明顯上下文抵觸，否則本文所述之所有方法均可以任何適合順序來進行。除非另作說明，否則使用本文提供之任何及所有實例或例示性語言(例如「諸如」)均為僅意欲更好地闡明本發明且不造成對另外主張之本發明之範疇的限制。

【實施方式】

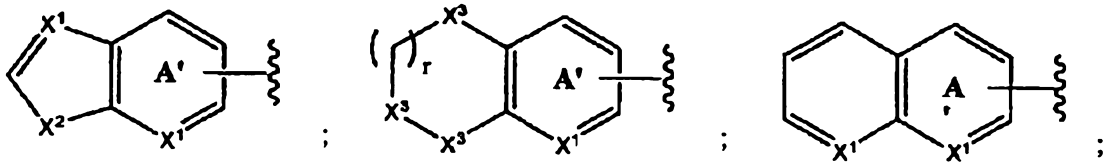
在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物：



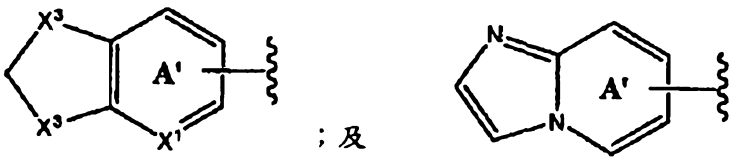
(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A環為選自由以下組成之群的雙環系統：



；及



其中符號 表明L^1之連接點處於A'環上；且其中R^1可置換A環中任何CH鍵的氫原子；

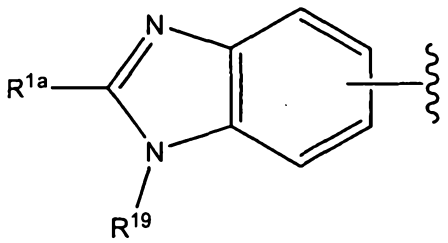
X^1在每次出現時獨立地為CH或N；

X^2為NR^{19}、O或S；

X^3在每次出現時獨立地為NR^{19}、CH_2、O或S；

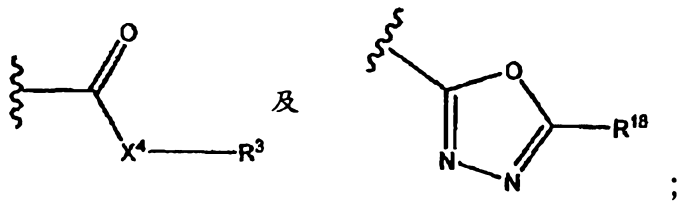
r為1或2；

B環為環己基或苯基；其限制條件為當B環為苯基時，A環為



其中R^{1a}為氫、苯基、苯基胺基或5至10員雜芳基，其中R^{1a}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代；且其中當R^{1a}為包含一或多個-NH-之雜芳基時，各-NH-基團之氫可視情況經R^{22}置換；

Q選自由以下組成之群：



；

其中符號  表明與B環之連接點；

X^4為$-NR^4-$或-O-；

q及n各獨立地為0、1、2、3或4；

L_1為$-NHSO_2-$、$-SO_2NH-$、$-NHSO_2NH-$或$-NHC(O)NH-$；

R^1可置換A環中任何CH鍵之氫原子且在每次出現時獨立地為氘、羥基、硝基、鹵基、氰基、羧基、甲醯基、C_{1-7}烷基、C_{3-8}碳環基、C_{2-7}烯基、C_{2-7}炔基、C_{1-7}烷氧基、C_{1-7}烷硫基、C_{3-8}環烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基、C_{6-10}芳氧基、胺基、N-C_{1-7}烷基胺基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺基、N-C_{6-10}芳基胺基、3至10員雜環基、N-(3至10員雜環基)胺基、(3至10員雜環基)氧基、5至10員雜芳基、(5至10員雜芳基)C_{1-4}烷基、N-(5至10員雜芳基)胺基、(5至10員雜

芳基)氧基、C_{1-7}烷醯基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷醯氧基、C_{1-7}烷基醯胺基、C_{6-10}芳基醯胺基、(3至10員雜環基)醯胺基、胺甲醯基、N-C_{1-7}烷基胺甲醯基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺甲醯基、C_{1-7}烷氧基醯胺基、C_{1-7}烷基脲基及C_{6-10}芳基脲基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代；且其中當R^1包含含一或多個-NH-之雜環基或雜芳基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{22}置換；或同一碳原子上之兩個R^1一起可形成側氧基；或同一碳原子上之兩個R^1連同其所連接之碳一起形成螺C_{3-8}碳環基；或相鄰碳原子上之兩個R^1連同其所連接之碳原子一起可形成稠合C_{3-8}碳環基或苯基，其可視情況經一或多個R^{13}取代；且

R^2在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：羥基、氰基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{2-7}烯基、胺基、C_{1-7}烷基胺基、二(C_{1-7}烷基)胺基、C_{1-7}烷基醯胺基、C_{1-7}烷氧基醯胺基；其中R^2在每次出現時可獨立地視情況經一或多個鹵基取代；或不相鄰碳原子上之兩個或兩個以上R^2基團一起形成C_{1-4}伸烷基橋；或相鄰碳原子上之兩個或兩個以上R^2基團可形成稠合C_{3-8}碳環基；

R^3係選自由以下組成之群：C_{1-7}烷基、C_{3-8}碳環基、C_{3-8}碳環基C_{1-4}烷基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基、5至10員雜芳基、(5至10員雜芳基)C_{1-4}烷基、3至10員雜環基及(3至10員雜環基)C_{1-4}烷基，其中R^3視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{14}取代；且其中當R^3包含含一或多個-NH-之

雜芳基或雜環基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經C_{1-7}烷基置換；

R^4為氫、C_{1-7}烷基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基；或R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成3至7員雜環基，其中雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中當雜環基包含一或多個-NH-時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{16}置換；

R^{13}在每次出現時獨立地為氘、硝基、鹵基、氰基、羥基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、3至10員雜環基、5至10員雜芳基、胺基、C_{1-7}烷基胺基、二(C_{1-7}烷基)胺基、C_{1-7}烷醯基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷醯氧基、C_{1-7}烷基醯胺基、C_{1-7}烷氧基醯胺基、胺甲醯基、N-C_{1-7}烷基胺甲醯基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺甲醯基、C_{1-7}烷基磺醯基、C_{1-7}烷基磺醯基氧基、C_{1-7}烷基磺醯胺基、胺磺醯基、N-C_{1-7}烷基胺磺醯基或N,N-二(C_{1-7}烷基)胺磺醯基，其中R^{13}視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{17}取代；且其中當R^{13}為包含一或多個-NH-之雜環基或雜芳基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換；或同一碳原子上之兩個R^{13}一起可形成側氧基或螺C_{3-8}碳環基；或相鄰碳原子上之兩個R^{13}連同其所連接之碳一起可形成3至7員雜環基，其可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{17}取代且若雜環基包含一或多個-NH-基團，則各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換；

R^{14}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、羧基、C_{1-7}烷氧

羰基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基或5至10員雜芳基，其中R^{14}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{24}取代；或同一碳原子上之兩個R^{14}一起可形成側氧基、螺C_{3-8}碳環基或3至7員螺雜環基；或相鄰碳原子上之兩個R^{14}連同其所連接之碳原子一起可形成苯基，其可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{24}取代；

R^{15}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：羥基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{3-8}碳環基、苯基及C_{1-7}烷氧羰基；其中R^{15}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-4}烷氧基之取代基取代；或同一碳原子上之兩個R^{15}一起形成側氧基或連同其所連接之碳原子一起形成C_{2-8}環烷基或3至10員雜環基；或相鄰碳原子上之兩個R^{15}連同其所連接之碳原子一起可形成稠合苯基；

R^{16}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_{1-7}烷基、C_{3-8}碳環基、C_{1-7}烷醯基、C_{1-7}烷氧羰基或5至10員雜芳基；

R^{17}在每次出現時獨立地選自氰基、鹵基、羥基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、胺基、C_{1-7}烷基胺基、二(C_{1-7}烷基)胺基、C_{6-10}芳基胺基、C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基胺基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷醯氧基、3至10員雜環基，其中R^{17}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之以下各者取代：鹵基、胺基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{1-7}鹵烷基、羧

基或C_{1-7}烷氧羰基；且其中當R^{17}為包含一或多個-NH-之雜環基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{23}置換；或同一碳原子上之兩個R^{17}一起可形成側氧基；

R^{18}為C_{1-7}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基；

R^{19}在每次出現時獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷醯基、三(C_{1-7}烷基)矽烷基、C_{3-8}環烷基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{3-8}環烷氧基羰基、胺甲醯基、N-C_{1-7}烷基胺甲醯基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺甲醯基或C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基；其中R^{19}視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{21}取代；

R^{20}、R^{21}、R^{22}及R^{23}在每次出現時獨立地為氘、鹵基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{6-10}芳氧基、C_{6-10}芳基C_{1-4}烷氧基或C_{1-7}烷氧羰基；且

R^{24}在每次出現時獨立地為羥基、鹵基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}鹵烷基、C_{1-7}烷氧基、胺基、N-C_{1-7}烷基胺基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷醯氧基、膦醯氧基、C_{1-7}烷氧基(羥基)磷醯氧基或二(C_{1-7}烷氧基)磷醯氧基；其中R^{24}可視情況在一或多個碳原子上經獨立地選自胺基、N-C_{1-7}烷基胺基及苯基之基團取代；其限制條件為該化合物不為4-(2-苯基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸乙酯、N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-4-(萘-2-磺醯胺基)環己烷甲醯胺、4-(萘-2-磺醯胺基)-N-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)環己烷甲醯胺或4-(萘-2-磺醯胺基)環己烷甲酸乙酯。

在一個實施例中，在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之

鹽中，B環為環己基。

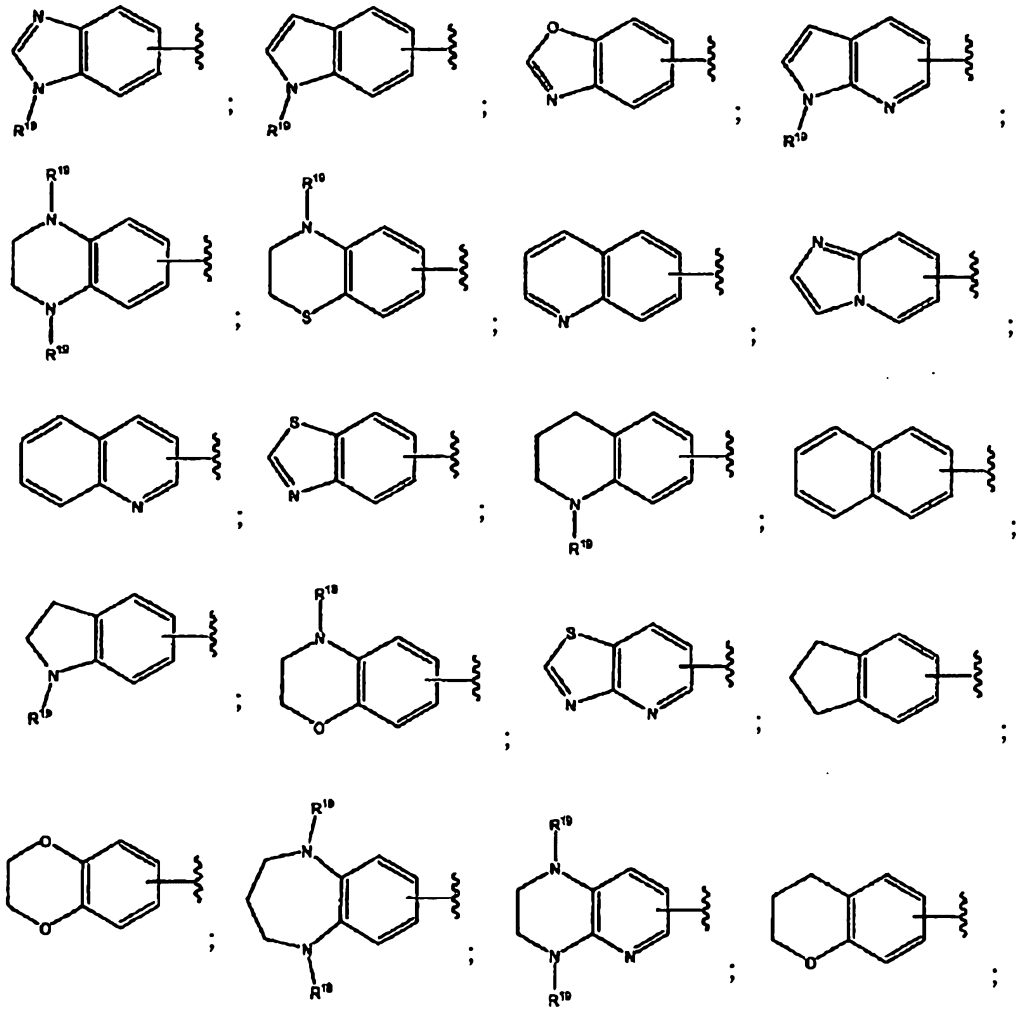
在另一實施例中，在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，L^1為-SO_2NH-。

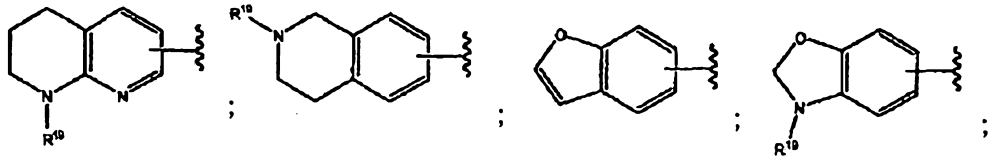
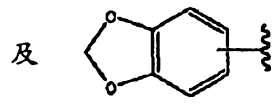
在另一實施例中，在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，L^1為-$NHSO_2$-。

在另一實施例中，在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，L^1為-$NHSO_2NH$-。

在另一實施例中，在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，L^1為-NHC(O)NH-。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，A環為選自由以下組成之群的雙環系統：



其中R^1可置換A環中任何CH鍵之氫原子。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^1在每次出現時獨立地為氘、氰基、羥基、羧基、鹵基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、乙烯基、1-丙炔基、N,N-二甲胺基、N-乙胺基、N-苯基胺基、N-吡啶基胺基、N-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基胺基、N-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基胺基、苯基、吡咯啶基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、四氫呋喃基、嗎啉基、苯基胺基、環丙基、環戊基、吡啶基、噻唑基、環丁氧基、氧雜環丁-3-基氧基、甲氧羰基、乙醯胺基、N-乙基胺甲醯基或苯甲基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代；且其中當R^1包含含一或多個-NH-之雜環基或雜芳基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{22}置換。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，m為1且R^1為苯基或苯基胺基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，m為2且一個R^1為苯基或苯基胺基且另一R^1為鹵基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{19}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、甲基、乙基、異丙基、乙醯基、己醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、第三丁氧基羰基、異丁氧羰基、環己氧羰基(cyclohexyloxycarbonyl)、N-乙基胺甲醯基、環丙基、三異丙基矽烷基、環己氧羰基(cyclohexanoxycarbonyl)、苯甲基及乙氧羰基，其中R^{19}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{21}取代。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{21}在每次出現時獨立地為氘、氟、甲氧基、羧基、甲氧羰基或苯甲氧基。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{13}在每次出現時獨立地為鹵基、氰基、硝基、羧基、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、N,N-二甲胺基、N,N-乙胺基、甲氧羰基、乙氧羰基、乙氧羰基胺基、乙醯基、乙醯胺基、哌嗪基、嗎啉基、吡唑基、2-側氧基-2,3-二氫噻唑基、甲磺醯基、甲基磺醯基氧基、胺磺醯基或苯基氧基，其中R^{13}視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{17}取代；且其中當R^{13}為包含一或多個-NH-之雜環基或雜芳基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換；或同一碳原子上之兩個R^{13}一起可形成側氧基或螺C_{3-8}碳環基；或相鄰碳原子上之兩個R^{13}連同其所連接之碳一起可形成3至7員雜環基，其可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{17}取代且若雜環基包含一或多個-NH-基團，

則各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換。

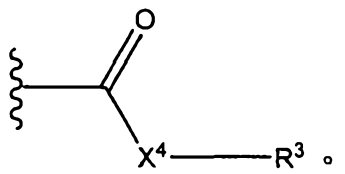
在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{22}在每次出現時獨立地為甲基或第三丁氧羰基。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{17}在每次出現時獨立地為鹵基、羧基、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、甲氧羰基、3-甲基丁醯氧基、N-甲胺基、N-苯甲基胺基、N,N-二甲胺基、哌嗪基或嗎啉基，其中R^{17}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之以下各者取代：鹵基、胺基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{1-7}鹵烷基、羧基或C_{1-7}烷氧羰基；且其中當R^{17}為包含一或多個-NH-之雜環基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{23}置換。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{20}在每次出現時獨立地為甲基或第三丁氧羰基。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{23}在每次出現時為甲基。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，Q為以下式表示之基團：



。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，X^4為$-NR^4-$。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例

中，R^4為氫。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^4為甲基、乙基、正丙基、異丙基或甲氧基乙基。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，X^4為-O-。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^3為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、1-甲基丙基、1,2-二甲基丙基、環丙基、環己基、環丙基甲基、環己基甲基、環庚基甲基、苯基、萘-1-基、苯甲基、2-苯基乙基、1,2,3,4-四氫萘-1-基、2,3-二氫-1H-茚-2-基、氮雜環庚烷基、吡啶-3-基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、2-(吡啶-3-基)-乙基、喹啉-6-基或吡唑-4-基甲基；其中R^3視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{14}取代；且其中當R^3包含含一或多個-NH-之雜芳基或雜環基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經C_{1-7}烷基置換。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{14}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、甲氧基、甲氧羰基、環丙基或N-N-二甲胺基；其中R^{14}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{24}取代；或同一碳原子上之兩個R^{14}一起成為側氧基；或同一碳原子上之兩個R^{14}連同其所連接之碳原子一起形成環丙基。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例

中，R^{24}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、羧基、甲氧基、甲氧羰基、第三丁氧羰基、丙醯氧基、3-甲基丁醯氧基或二(第三丁氧基)磷醯氧基，其中R^{24}可視情況經一或多個選自胺基、甲胺基或苯基之基團取代。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成3至7員雜環基，其中雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中當雜環基包含一或多個-NH-時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{16}置換。

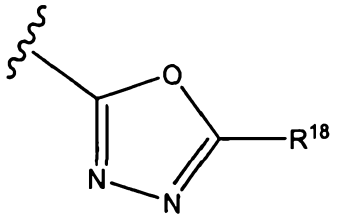
在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成N-嗎啉基、N-哌啶基、N-吡咯啶基、1,4-氧氮雜環庚烷-4-基、氮雜環丁-1-基、異吲哚啉-2-基或十氫異喹啉-2-基，其各可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中N-哌嗪基之-NH-的氫可獨立地視情況經R^{16}置換。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{15}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：羥基、羧基、甲氧羰基、乙氧羰基、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、三氟甲基、羥甲基、甲氧基甲基、1-羥基-1-甲基-乙基、2-羥基-1,1-二甲基-乙基、環丙基、苯基或4-氟苯基；或同一碳原子上之兩個R^{15}形成側氧基；或同一碳原子上之兩個R^{15}連同其所連接之碳原子一起形成氮雜環丁基、氧雜環丁基或1,3-二噁烷基。

在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例

中，R^{16}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：甲基、環丙基、第三丁氧羰基及嘧啶基。

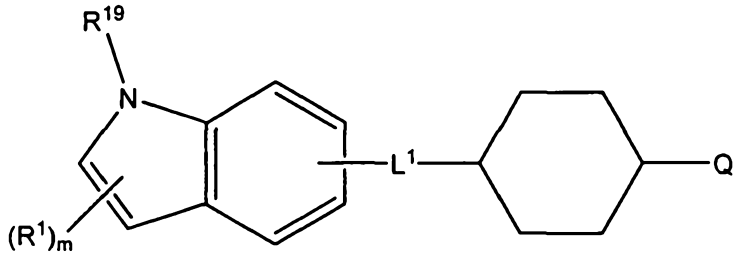
在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，Q為以下式表示之基團：



。

在此實施例之一個態樣中，R^{18}為異丙基、第三丁基、甲氧基甲基、環己基或苯基。

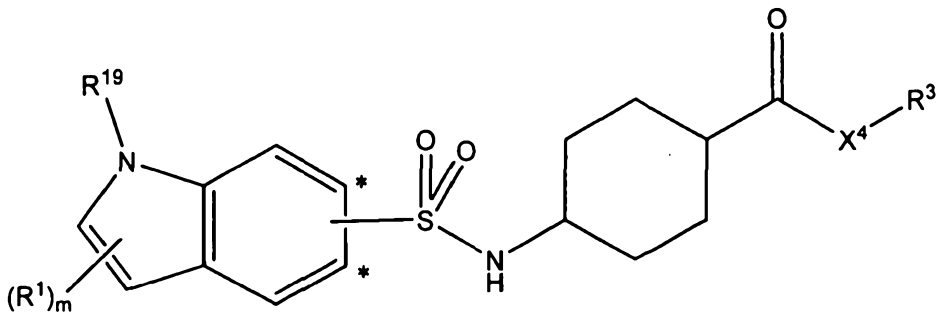
在另一實施例中，式(I)化合物係由式(II)或其醫藥學上可接受之鹽表示：



(II)

其中m為0、1或2，且R^1、R^{19}、L^1及Q係如式(I)中所定義。

在另一實施例中，式(I)化合物係由式(IIa)或其醫藥學上可接受之鹽表示：



(IIa)

其中「*」表示可連接胺磺醯基之碳，且R^1、R^3、R^{19}及X^4係如對式(I)所定義，且m係如對式(II)所定義。

在式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，X^4為-O-。

在式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，X^4為-NR^4-。

在式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^4為氫。

在式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^4為C_{1-4}烷基。

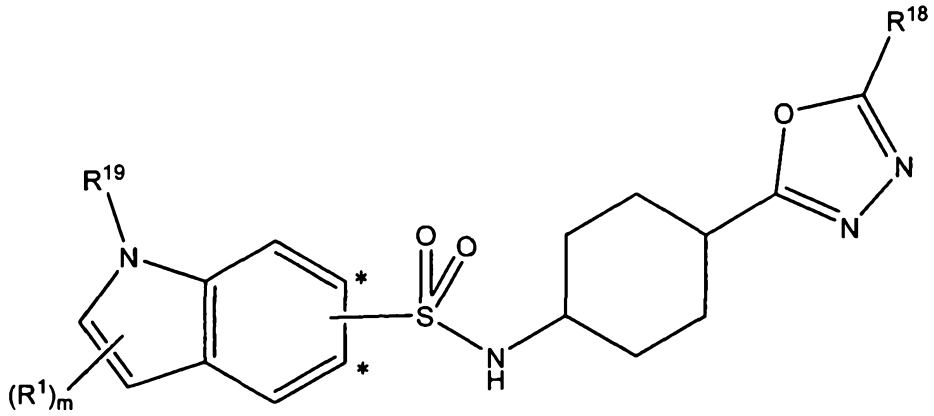
在式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^3為C_{1-4}烷基、1,2-二甲基-丙基、環丙基甲基、苯甲基、吡啶基甲基或氮雜環庚烷基，其中R^3視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{14}取代；且其中當R^3為氮雜環庚烷基時，-NH-基團之氫可獨立地視情況經C_{1-7}烷基置換。在此實施例之一個態樣中，R^{14}在每次出現時獨立地為鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧羰基或環丙基，其中R^{14}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{24}取代；或同一碳原子上之兩個R^{14}一起成為側氧基。在此實施例之另一態樣中，R^{24}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、羧基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}烷氧羰基。

在式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成3至7員雜環基，其中雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個

R^{15}取代；且其中當雜環基包含一或多個-NH-時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{16}置換。

在式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成N-哌嗪基、N-嗎啉基、N-哌啶基、N-吡咯啶基或氮雜環丁-1-基，其各可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中N-哌嗪基之-NH-的氫可獨立地視情況經R^{16}置換。在此實施例之一個態樣中，R^{15}在每次出現時獨立地為羥基、羧基、C_{1-4}烷基、1-羥基-1-甲基-乙基、2-羥基-1,1-二甲基-乙基、羥甲基、甲氧基甲基、環丙基、三氟甲基、苯基、4-氟苯基或C_{1-4}烷氧羰基；或同一碳原子上之兩個R^{15}一起形成側氧基；或同一碳原子上之兩個R^{15}連同其所連接之碳一起形成氮雜環丁基或氧雜環丁基。在此實施例之另一態樣中，R^{16}為C_{1-4}烷氧羰基或環丙基。

在另一實施例中，式(I)化合物係由式(IIb)或其醫藥學上可接受之鹽表示：



(IIb)

其中「*」表示可連接胺磺醯基之碳，且R^1、R^{18}及R^{19}係如對式(I)所定義，且m係如對式(II)所定義。

在式(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{18}為異丙基、第三丁基、甲氧基甲基、環己基或苯基。

在式(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{19}為氫。

在式(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{19}為C_{1-4}烷基。

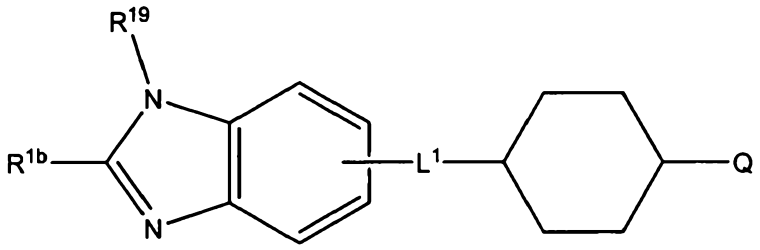
在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，m為1。

在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，m為2。

在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，m為0。

在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^1在每次出現時獨立地為鹵基、氰基、C_{1-4}烷基、環丙基、環戊基、苯基或吡啶基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代。在此實施例之一個態樣中，R^{13}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧羰基或C_{1-4}烷基磺醯基氧基，其中R^{13}視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{17}取代。在此實施例之另一態樣中，R^{17}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、羧基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷醯氧基、2-胺基-3-甲基-丁醯氧基或C_{1-4}烷氧羰基。

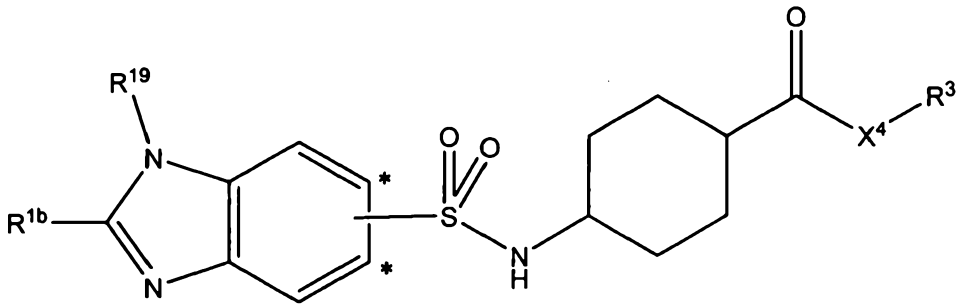
在另一實施例中，式(I)化合物係由式(III)或其醫藥學上可接受之鹽表示：



(III)

其中R^{1b}為氫或R^1及R^{19}，L^1及Q係如對式(I)所定義。

在另一實施例中，式(I)化合物係由式(IIIa)或其醫藥學上可接受之鹽表示：



(IIIa)

其中「*」表示可連接胺磺醯基之碳，R^3、R^{19}及X^4係如對式(I)所定義，且R^{1b}係如對式(III)所定義。

在式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，X^4為-O-。

在式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，X^4為-NR^4-。

在式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^4為氫。

在式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施

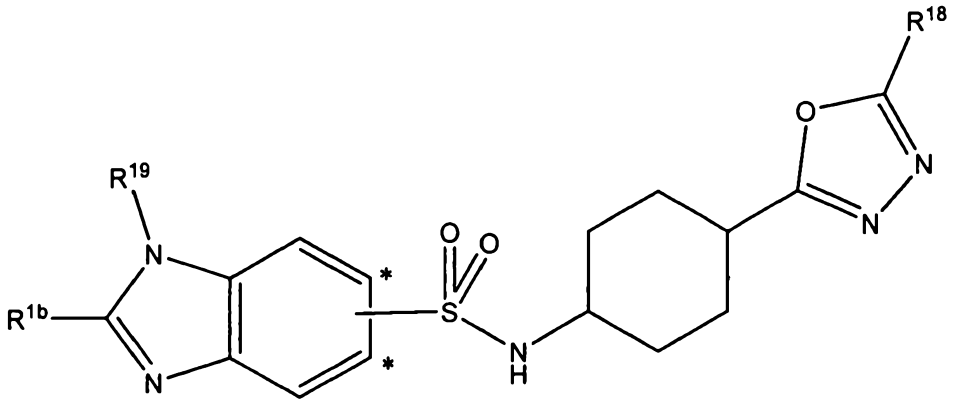
例中，R^4為C_{1-4}烷基。

在式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^3為C_{1-4}烷基、環丙基、環己基、環丙基甲基、環己基甲基、環庚基甲基、苯基、苯甲基、2-苯基-乙基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、2,3-二氫-1H-茚基、喹啉基、吡啶基、吡啶基甲基、2-(吡啶基)-乙基或氮雜環庚烷基，其中R^3視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{14}取代；且其中當R^3為氮雜環庚烷基時，-NH-基團之氫可獨立地視情況經C_{1-7}烷基置換。在此實施例之一個態樣中，R^{14}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、胺基、N-C_{1-4}烷基胺基或N,N-二(C_{1-4}烷基)胺基，其中R^{14}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{24}取代；或同一碳原子上之兩個R^{14}一起成為側氧基；或同一碳原子上之兩個R^{14}連同其所連接之碳一起形成環丙基。在此實施例之另一態樣中，R^{24}在每次出現時獨立地為鹵基或羥基。

在式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成3至7員雜環基，其中雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中當雜環基包含一或多個-NH-時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{16}置換。在此實施例之一個態樣中，R^{15}在每次出現時獨立地為C_{1-4}烷基；或同一碳原子上之兩個R^{15}連同其所連接之碳一起形成1,3-二噁烷基。在此實施例之另一態樣中，R^{16}為環己基甲基或苯基。

在式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成N-哌嗪基、N-嗎啉基、N-哌啶基、N-吡咯啶基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基、十氫異喹啉-2-基、異吲哚啉-2-基，其各可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中N-哌嗪基之-NH-的氫可獨立地視情況經R^{16}置換。在此實施例之一個態樣中，R^{15}在每次出現時獨立地為C_{1-4}烷基；或同一碳原子上之兩個R^{15}連同其所連接之碳一起形成1,3-二噁烷基。在此實施例之另一態樣中，R^{16}為環己基甲基或苯基。

在另一實施例中，式(I)化合物係由式(IIIb)或其醫藥學上可接受之鹽表示：



(IIIb)

其中「*」表示可連接胺磺醯基之碳，R^{18}及R^{19}係如對式(I)所定義，且R^{1b}係如對式(III)所定義。

在式(IIIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{18}為異丙基、第三丁基、甲氧基甲基、環己基或苯基。

在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{19}為氫。

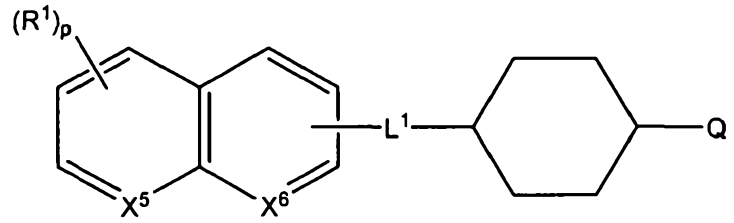
在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{19}為可視情況經甲氧基取代之C_{1-4}烷基。

在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{1b}為氫。

在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{1b}在每次出現時獨立地為C_{1-4}烷基、環丙基、吡咯啶基、四氫-2H-哌喃基、四氫呋喃基、苯基、苯基胺基、苯基氧基、噻唑基、吡啶基、吡啶基胺基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代。在此實施例之一個態樣中，R^{13}在每次出現時獨立地為鹵基、硝基、羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧羰基、C_{1-4}烷氧基醯胺基、胺基、N,N-二(C_{1-4}烷基)胺基、N-C_{1-4}烷基胺基、C_{1-4}烷醯基、C_{1-4}烷基醯胺基、哌嗪基、嗎啉基、2,3-二氫噻唑基、吡唑基、C_{1-4}烷基磺醯基或胺磺醯基，其中R^{13}視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{17}取代；且其中當R^{13}為哌嗪基、嗎啉基或吡唑基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換。在此實施例之另一態樣中，R^{17}在每次出現時獨立地為羥基、N-C_{1-4}烷基胺基、N-苯甲基胺基、N,N-二(C_{1-4}烷基)胺基、哌嗪基或嗎啉基，其中R^{17}視情況在一或多個碳原子上經一或多個甲氧基取代；且其中當

R^{17}為哌嗪基或嗎啉基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{23}置換；或同一碳原子上之兩個R^{17}一起形成側氧基。在此實施例之另一態樣中，R^{20}為C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧羰基。在此實施例之另一態樣中，R^{23}為C_{1-4}烷基。

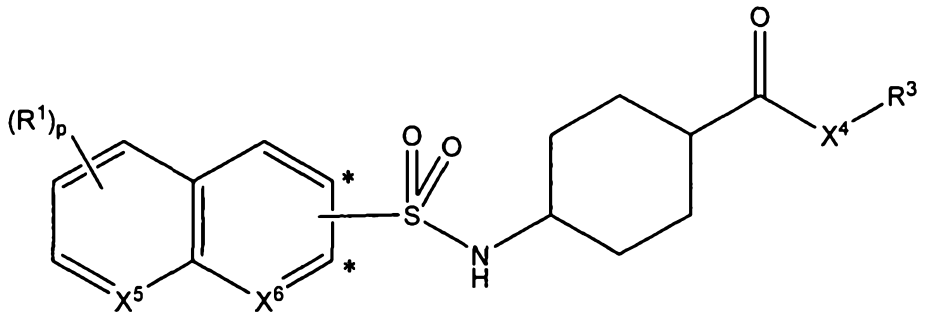
在另一實施例中，式(I)化合物係由式(IV)或其醫藥學上可接受之鹽表示：



(IV)

其中R^1、L^1及Q係如對式(I)所定義；X^5或X^6之一為N且另一者為CH；且P為0、1、2或3。

在另一實施例中，式(I)化合物係由式(IVa)或其醫藥學上可接受之鹽表示：



(IVa)

其中「*」表示可連接胺磺醯基之碳，且R^1、R^3及X^4係如對式(I)所定義，且X^5、X^6及p係如對式(IV)所定義。

在式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，X^4為-O-。

在式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，X^4為$-NR^4-$。

在式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^4為氫。

在式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^4為C_{1-4}烷基。

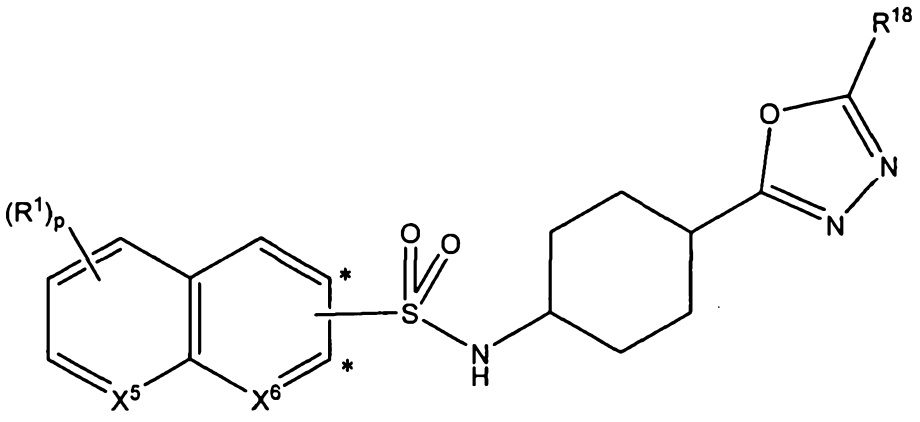
在式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^3為C_{1-4}烷基、苯甲基或吡嗪基甲基，其中R^3視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{14}取代；且其中當R^3為吡嗪基時，-NH-基團之氫可獨立地視情況經C_{1-7}烷基置換。在此實施例之一個態樣中，R^{14}在每次出現時獨立地為鹵基、C_{1-4}烷基，其中R^{14}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{24}取代。在此實施例之另一態樣中，R^{24}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、羧基、C_{1-4}烷氧羰基、C_{1-4}烷醯氧基、2-胺基-3-苯基-丙醯氧基、2-胺基-3-甲基-丁醯氧基、膦醯氧基或二(C_{1-4}烷氧基)磷醯氧基。

在式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成3至7員雜環基，其中雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中當雜環基包含一或多個-NH-時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{16}置換。在此實施例之一個態樣中，R^{15}在每次出現時獨立地為羧基、C_{1-4}烷基、三氟甲基、苯基或C_{1-4}烷氧羰基。在此實施例之另一態樣中，

R^{16}為C_{1-4}烷氧羰基。

在式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成N-哌嗪基、N-嗎啉基、N-哌啶基或N-吡咯啶基，其各可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中N-哌嗪基之-NH-的氫可獨立地視情況經R^{16}置換。在此實施例之一個態樣中，R^{15}在每次出現時獨立地為羧基、C_{1-4}烷基、三氟甲基、苯基或C_{1-4}烷氧羰基。在此實施例之另一態樣中，R^{16}為C_{1-4}烷氧羰基。

在另一實施例中，式(I)化合物係由式(IVb)或其醫藥學上可接受之鹽表示：



(IVb)

其中「*」表示可連接胺磺醯基之碳，且R^1及R^{18}係如對式(I)所定義且X^5、X^6及p係如對式(IV)所定義。

在式(IVb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{18}為異丙基、第三丁基、甲氧基甲基、環己基或苯基。

在式(IVb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施

例中，p為1。

在式(IVb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，p為2。

在式(IVb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，p為3。

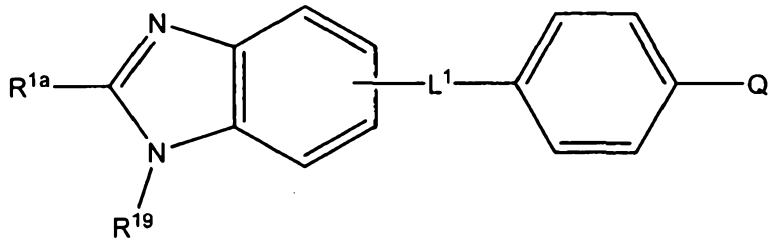
在式(IVb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，p為0。

在式(IVb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^1在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯基、C_{1-4}炔基、C_{1-4}烷氧基、環丁氧基、氧雜環丁-3-基氧基、胺基、N-C_{1-4}烷基胺基、N,N-二(C_{1-4}烷基)胺基、N-C_{1-4}烷基胺甲醯基、脲嗪基、脲啶基、苯基或吡啶基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代；且其中當R^1為脲嗪基或脲啶基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{22}置換；或同一碳原子上之兩個R^1連同其所連接之碳原子一起可形成螺C_{3-8}碳環基。在此實施例之一個態樣中，R^{13}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、胺基、N-C_{1-4}烷基胺基、N,N-二(C_{1-4}烷基)胺基，其中R^{13}視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{17}取代。在此實施例之另一態樣中，R^{17}在每次出現時獨立地為鹵基。在此實施例之另一態樣中，R^{22}在每次出現時獨立地為C_{1-4}烷基。

在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，X^5為N且X^6為CH。

在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，X^5為CH且X^6為N。

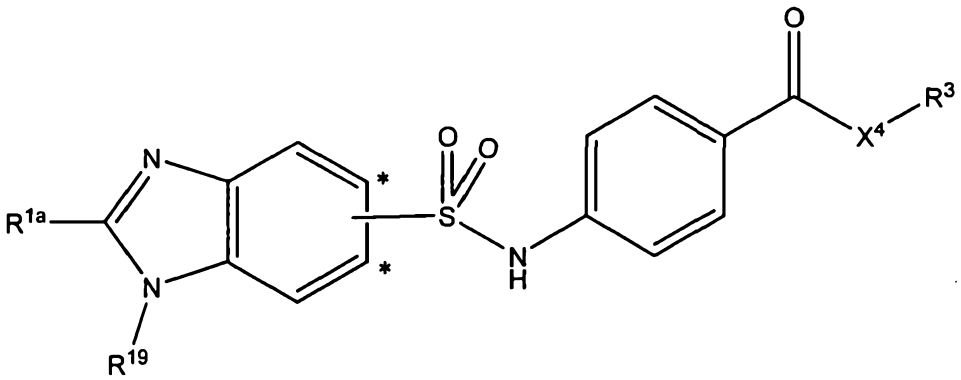
在另一實施例中，式(I)化合物係由式(V)或其醫藥學上可接受之鹽表示：



(V)

其中R^{1a}、R^{19}，L^1及Q係如對式(I)所定義。

在另一實施例中，式(I)化合物係由式(Va)或其醫藥學上可接受之鹽表示：



(Va)

其中「*」表示可連接胺磺醯基之碳；且R^{1a}、R^{19}、R^3及X^4係如對式(I)所定義。

在式(Va)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，X^4為-O-。

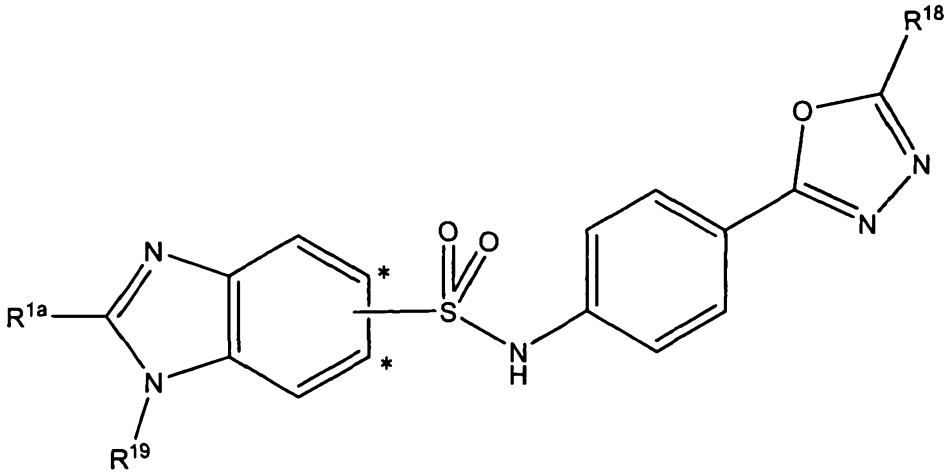
在式(Va)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，X^4為-NR^4-。

在式(Va)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^4為氫。

在式(Va)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^4為C_{1-4}烷基。

在式(Va)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^3為C_{1-4}烷基或苯基。

在另一實施例中，式(I)化合物係由式(Vb)或其醫藥學上可接受之鹽表示：



(Vb)

其中「*」表示可連接胺磺醯基之碳；且R^{1a}、R^{18}及R^{19}係如對式(I)所定義。

在式(Vb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{18}為異丙基、第三丁基、甲氧基甲基、環己基或苯基。

在式(Vb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{1a}為苯基、苯基胺基、噻唑基、吡啶基、吡啶基胺基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基，其中R^{1a}可視情況在一或多個碳原子上經一或

多個獨立選擇之R^{13}取代。在此實施例之一個態樣中，R^{13}在每次出現時獨立地為鹵基、氰基、硝基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、N,N-二(C_{1-4}烷基)胺基、苯氧基、C_{1-4}烷醯基、C_{1-4}烷基醯胺基、C_{1-4}烷基磺醯基、胺磺醯基、哌嗪基、嗎啉基、吡唑基，其中R^{13}視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{17}取代；且其中當R^{13}為哌嗪基、嗎啉基或吡唑基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換。在此實施例之另一態樣中，R^{17}在每次出現時獨立地為羥基或哌嗪基，其中當R^{17}為哌嗪基時，哌嗪基之各-NH-基團之氫可視情況經獨立選擇之C_{1-4}烷基置換。在此實施例之另一態樣中，R^{20}為C_{1-4}烷基。

在式(Vb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一實施例中，R^{19}為氫。

本發明之化合物適用作與ACC(較佳為ACC2)抑制相關之疾病或病狀的預防性及治療性處理。

因此，作為另一態樣，本發明係關於一種治療與ACC(較佳為ACC2)抑制相關之疾病或病狀的方法，其包含投與有效治療量之式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療代謝失調或病狀、代謝性酸中毒或酮病、反應性低血糖、高胰島素血症、葡萄糖代謝失調、胰

島素抗性、代謝症候群、不同來源之血脂異常、動脈粥樣硬化及相關疾病、肥胖症、高血壓、慢性心臟衰竭、水腫及高尿酸血症。

式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可例如用以治療各種疾病或病症，諸如第1型糖尿病、第2型糖尿病、高脂質血症、第1型特發性糖尿病、成人潛伏型自體免疫性糖尿病、早發第2型糖尿病、青年發作型非典型糖尿病、成年發病型糖尿病、營養不良相關糖尿病及妊娠性糖尿病、冠心病、缺血性中風、血管成形術後再狹窄、周邊血管疾病、動脈閉塞性疾病、間歇性跛行、心肌梗塞、血脂異常、混合血脂異常、膳食後脂血症、葡萄糖耐受性異常病狀、空腹血漿葡萄糖異常病狀、代謝性酸中毒、酮病、關節炎、骨質疏鬆症、糖尿病性高血壓、家族性乳糜微粒血症症候群、充血性心臟衰竭、左心室肥厚、周邊動脈疾病、糖尿病性視網膜病變、糖尿病之其他眼睛併發症、黃斑退化、白內障、糖尿病性腎病、糖尿病性足潰瘍、腎小球硬化、慢性腎衰竭、糖尿病神經病變、周邊血管病變、周邊血管病變壞疽、引起切除術之微血管病變、癌症死亡、代謝症候群、症候群X、瑞文症候群(Reaven syndrome)、冠心病、其他急性及亞急性形式冠狀動脈缺血、心絞痛、血栓形成、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、短暫性缺血性發作、中風、血管再狹窄、低血糖症、高血糖症、高尿酸血症、高胰島素血症、高脂質血

症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、高血壓、過度心血管發病率及糖尿病之心血管性死亡率、非HDL膽固醇提高、HDL膽固醇降低、三酸甘油酯提高、高密度脂蛋白較低、低密度脂蛋白較高、胰臟炎、胰島素抗性、葡萄糖代謝異常、葡萄糖耐受性異常病狀、肥胖症、中心型肥胖、非酒精性脂肪肝疾病、勃起困難、皮膚及結締組織病症、足潰爛及潰瘍性結腸炎、內皮功能障礙及血管順應性異常、特徵在於低骨質之病狀(例如骨質減少、骨質疏鬆症、類風濕性關節炎、骨關節炎、牙周病、牙槽骨損失、截骨術損失、兒童特發性骨質流失、佩吉特氏病(Paget's disease)、轉移性癌症所致之骨質流失、溶骨病變、脊椎彎曲症及身高變矮)、神經退化性疾病、神經性病症、發作(seizure)、周邊感覺神經病變、脂質失調、認知障礙(學習及記憶病狀)及癡呆。

亦公認代謝疾病對其他生理系統發揮負面影響。因此，經常共同發展多種疾病病況(例如第I型糖尿病、第II型糖尿病、葡萄糖耐受性不足、胰島素抗性、高血糖症、高脂質血症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常、肥胖症或心血管疾病(於「症候群X」中))或明顯繼發於糖尿病之繼發性疾病(例如腎病、周邊神經病)。因此，預期有效治療糖尿病病狀將又有益於此等互連之疾病病況。

在一個實施例中，式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療選自第1型及第2

型糖尿病或糖尿病併發症之病症。

在另一實施例中，本發明提供一種治療代謝症候群之方法，代謝症候群諸如為症候群X、糖尿病、胰島素抗性、葡萄糖耐受性降低、非胰島素依賴性糖尿病、第II型糖尿病、第I型糖尿病、糖尿病併發症、體重失調或瘦素相關疾病，該方法包含投與有需要之哺乳動物治療有效量之式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，代謝症候群為血脂異常、肥胖症、胰島素抗性、高血壓、微量白蛋白尿症、高尿酸血症或高凝血狀態。

在另一實施例中，本發明提供一種治療代胰島素抗性、葡萄糖耐受性降低、非胰島素依賴性糖尿病、第II型糖尿病或第I型糖尿病之方法，其包含投與有需要之哺乳動物治療有效量之式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明提供一種治療體重失調(諸如肥胖症、過重、惡病質或厭食症)之方法，其包含投與有需要之哺乳動物治療有效量之式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)化合物或其醫藥學上可接

受之鹽亦可適於預防β細胞退化，諸如細胞凋亡或胰臟β細胞壞死，以便改良或恢復胰臟細胞之功能、增大胰臟β細胞之數目及尺寸，適用作利尿劑或抗高血壓劑且用於預防及治療急性腎衰竭。

在一個實施例中，本發明提供一種治療HCV相關病症之方法，其包含投與有需要之個體治療有效量之本發明化合物，例如式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，使得HCV相關病症得到治療。

在另一實施例中，本發明提供一種在有需要之個體中抑制或預防HCV活性之方法，其包含投與該個體治療有效量之式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，本發明之化合物抑制ACC1、ACC2或ACC1與ACC2之活性。

在另一實施例中，本發明提供一種在有需要之個體中減小HCV RNA負荷之方法，其包含投與該個體治療有效量之式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

在又一實施例中，本發明提供一種治療HCV相關病症之方法，其包含投與有需要之個體治療有效量之式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、

(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，與醫藥學上有效量之另一HCV調節化合物(諸如干擾素或衍生干擾素，或細胞色素P450單加氧酶抑制劑)組合，使得HCV相關病症得到治療。在一個實施例中，其他HCV調節化合物係選自由以下組成之群：DEB025(亦即阿拉泊韋(alisporivir)，Novartis)、NIM811、ITMN191、MK-7009、TMC 435350、Sch 503034及VX-950(亦即特拉匹韋(telaprevir)，Vertex Pharmaceuticals)。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制細胞中C型肝炎病毒複製之方法，其包含使該細胞與式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

在又一實施例中，本發明提供一種套裝HCV相關病症治療，其包含式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)中任一者之HCV調節化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，與關於使用有效量之HCV調節化合物來治療HCV相關病症之說明書一起封裝。

在某些實施例中，HCV相關病症係選自由以下組成之群：HCV感染、肝硬化、慢性肝病、肝細胞癌、冷球蛋白血症(cryoglobulinaemia)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、肝臟纖維化及先天細胞內免疫反應受抑制。

在另一實施例中，本發明提供一種治療有需要之個體的

HCV感染、肝硬化、慢性肝病、肝細胞癌、冷球蛋白血症、非霍奇金氏淋巴瘤、肝臟纖維化或先天細胞內免疫反應受抑制之方法，其包含投與該個體治療有效量之式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，待治療之HCV係選自任何HCV基因型。在另一實施例中，HCV係選自HCV基因型1、2、3及/或4。

作為ACC反應之產物，丙二醯基CoA為FAS之受質，且預期抑制ACC將引起選擇性破壞以下各者或減少以下各者之增殖：癌細胞，特定言之含有過度表現FAS或ACC之細胞的腫瘤，包括前列腺癌及乳癌。因此，在另一實施例中，本發明提供一種治療有需要之個體的癌症之方法，其包含投與該個體治療有效量之式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與另一藥理學上活性化合物或與兩種或兩種以上其他藥理學上活性化合物有效組合用於療法中。舉例而言，式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種用於治療先前所列病症之藥劑同時、

依次或分別地組合投與。

在一個實施例中，其他治療劑為另一抗肥胖劑、減食慾劑、食慾抑制劑及相關藥劑。膳食及/或鍛煉亦可具有協同作用。抗肥胖劑包括(但不限於)脂蛋白元-B分泌/微粒體三酸甘油酯轉移蛋白(apo-B/MTP)抑制劑、MCR-4促效劑、膽囊收縮素-A(CCK-A)促效劑、血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑(例如西布曲明(sibutramine))、擬交感神經劑、β3腎上腺素激導性受體促效劑、多巴胺促效劑(例如溴麥角環肽(bromocriptine))、黑色素細胞促素受體類似物、類大麻酚1受體拮抗劑(例如WO2006/047516中所述之化合物)、黑色素濃縮激素拮抗劑、輕子(lepton)(OB蛋白)、瘦素類似物、瘦素受體促效劑、甘丙胺素拮抗劑、脂肪酶抑制劑(比如四氫利普司他汀(tetrahydrolipstatin)，亦即羅氏鮮)、減食慾劑(諸如鈴蟾素促效劑(bombesin agonist))、神經肽-Y拮抗劑、擬甲狀腺素劑、去氫表雄固酮或其類似物、糖皮質激素受體促效劑或拮抗劑、食慾素受體拮抗劑、尿皮質素結合蛋白拮抗劑、升糖素狀肽-1受體促效劑、睫狀神經營養因子(諸如Axokine™)、人類野鼠相關蛋白(AGRP)、胃內激素受體拮抗劑、組織胺3受體拮抗劑或反向促效劑、神經調節肽U受體促效劑、去腎上腺素性減食慾劑(例如苯丁胺、馬吲哚(mazindol)及其類似物)及食慾抑制劑(例如安非他酮(bupropion))。

當與其他療法聯合投與本發明化合物時，共投與化合物之劑量當然將視所用共藥物之類型、所用特定藥物、所治

療病狀等而變。組合製劑或醫藥組合物可包含如上定義之本發明化合物或其醫藥可接受之鹽及至少一種選自以下之其他活性成分：

a) 抗糖尿病藥物，諸如胰島素、胰島素衍生物及模擬物；胰島素促泌素，諸如磺醯脲，格列吡嗪(Glipizide)、格列本脲(glyburide)及瑪爾胰(Amaryl)；促胰島素磺醯脲受體配位體，諸如美格替奈(meglitinide)，例如那格列奈(nateglinide)及瑞格列奈(repaglinide)；胰島素增敏劑，諸如蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制劑，諸如PTP-112；GSK3(肝糖合成酶激酶-3)抑制劑，諸如SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441及NN-57-05445；膽固醇酯轉移蛋白抑制劑(CETP抑制劑)；RXR配位體，諸如GW-0791及AGN-194204；鈉依賴性葡萄糖共輸送體抑制劑，諸如T-1095；肝糖磷酸化酶A抑制劑，諸如BAY R3401；雙胍，諸如二甲雙胍；α-葡糖苷酶抑制劑，諸如醣祿(acarbose)；GLP-1(升糖素樣肽-1)、GLP-1類似物，諸如腸促胰島素類似物-4及GLP-1模擬物；DPPIV(二肽基肽酶IV)抑制劑，諸如DPP728、LAF237(維格列汀(vildagliptin)-WO 00/34241之實例1)、MK-0431、沙格列汀(saxagliptin)、GSK23A；AGE破碎劑；噻唑啶酮衍生物(格列酮(glitazone))，諸如吡格列酮、羅格列酮或專利申請案WO 03/043985中描述作為實例4之化合物19的*(R)*-1-{4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯磺醯基}-2,3-二氫-1*H*-吲哚-2-甲酸，非格列酮型PPARγ促效

劑，例如GI-262570；單醯基甘油O-醯基轉移酶2(MGAT-2)抑制劑；二醯基甘油乙醯基轉移酶(DGAT)抑制劑，諸如WO 2005044250、WO 2005 013907、WO 2004094618及WO 2004047755中所揭示者；

b) 降血脂劑，諸如3-羥基-3-甲基-戊二醯基輔酶A(HMG-CoA)還原酶抑制劑，例如洛伐他汀(lovastatin)及相關化合物，諸如美國專利第4,231,938號中所揭示之化合物，匹伐他汀(pitavastatin)、辛伐他汀(simva-statin)及相關化合物，諸如美國專利第4,448,784號及第4,450,171號中所揭示之化合物，普伐他汀(pravastatin)及相關化合物，諸如美國專利第4,346,227號中所揭示之化合物，西立伐他汀(cerivastatin)、美伐他汀(meva-statin)及相關化合物，諸如美國專利第3,983,140號中所揭示之化合物，維羅他汀(velostatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、達伐他汀(dalvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)，及美國專利第5,753,675號中所揭示之相關士他汀(statin)化合物，瑞伐他汀(rivastatin)，如美國專利第4,613,610號中揭示之甲瓦龍酸內酯衍生物(mevalonolactone derivatives)之吡唑類似物、如PCT申請案WO 86/03488中揭示之甲瓦龍酸內酯衍生物之茚類似物、如美國專利第4,647,576號中揭示之6-[2-(經取代之吡咯-1-基)-烷基)哌喃-2-酮及其衍生物、Searle之SC-45355(3-經取代之戊二酸衍生物)二氯乙酸鹽、如PCT申請案WO 86/07054中揭示之甲瓦龍酸內酯之咪唑類似物、如法國專利第2,596,393號中揭示之3-羧基-2-

羥基-丙烷-膦酸衍生物、如歐洲專利申請案第0221025號中揭示之2,3-經二取代之吡咯、呋喃及噻吩衍生物、如美國專利第4,686,237號中揭示之甲瓦龍酸內酯之萘基類似物、諸如美國專利第4,499,289號中揭示之八氫萘、如歐洲專利申請案第0,142,146 A2號中揭示之美維諾林(mevinolin)(洛伐他汀)之酮類似物，及美國專利第5,506,219號及第5,691,322號中揭示之喹啉及吡啶衍生物。另外，GB 2205837中揭示可用於抑制HMG CoA還原酶適用於本文之次膦酸(phosphinic acid)化合物；角鯊烯合成酶抑制劑；FXR(類法尼醇(farnesoid) X受體)及LXR(肝臟X受體)配位體；考來烯胺；纖維酸類；菸鹼酸及阿司匹靈；

c) 抗肥胖劑或食慾調節劑，諸如CB1活性調節劑、黑色素皮質素受體(MC4R)促效劑、黑色素濃集激素受體(MCHR)拮抗劑、生長激素促泌素受體(GHSR)拮抗劑、甘丙胺素受體調節劑、食慾素拮抗劑、CCK促效劑、GLP-1促效劑，及其他前升糖素原衍生肽；NPY1或NPY5拮抗劑、NPY2及NPY4調節劑、促皮質素釋放因子促效劑、組織胺受體-3(H3)調節劑、aP2抑制劑、PPARγ調節劑、PPARδ調節劑、乙醯基-COA羧酶(ACC)抑制劑、11-β-HSD-1抑制劑、脂聯素受體調節劑(adinopectin receptor modulator)；β3腎上腺素促效劑，諸如AJ9677(Takeda/Dainippon)、L750355(Merck)或CP331648(Pfizer)，或如美國專利第5,541,204號、第5,770,615號、第5,491,134號、第5,776,983號及第5,488,064號中揭示之其他已知β3促效

劑；甲狀腺受體β調節劑，諸如甲狀腺受體配位體，如WO 97/21993(U. Cal SF)、WO 99/00353(KaroBio)及GB98/284425(KaroBio)中所揭示；如WO2005011655中揭示之SCD-1抑制劑；脂肪酶抑制劑，諸如羅氏鮮或ATL-962(Alizyme)；血清素受體促效劑(例如BVT-933(Biovitrum))；單胺再吸收抑制劑或釋放劑，諸如芬氟拉明(fenfluramine)、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、氟西汀(fluoxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、對氯苯丁胺、氯福雷司(cloforex)、氯特胺(clortermine)、匹西雷司(picilorex)、西布曲明、右旋安非他明(dexamphetamine)、苯丁胺、苯丙醇胺或馬吲哚；減食慾劑，諸如托吡馬特(topiramate)(Johnson & Johnson)；CNTF(睫狀神經營養因子)/Axokine®(Regeneron)、BDNF(腦來源神經營養因子)、瘦素及瘦素受體調節劑、苯丁胺、瘦素、溴麥角環肽、右旋安非他明、安非他命、芬氟拉明、右芬氟拉明、西布曲明、羅氏鮮、右芬氟拉明、馬吲哚、苯丁胺、苯雙甲嗎(phendimetrazine)、安非拉酮(diethylpropion)、氟西汀、安非他酮、托吡馬特、安非拉酮、苄非他明(benzphetamine)、苯丙醇胺或依考匹泮(ecopipam)、麻黃素(ephedrine)、假麻黃素(pseudoephedrine)；

d) 抗高血壓，諸如亨氏環利尿劑(loop diuretic)，諸如依他尼酸(ethacrynic acid)、呋喃苯胺酸及托西邁(torsemide)；利尿劑，諸如噻嗪衍生物、氯噻嗪、氫氯噻嗪、胺氯吡脒；血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑，諸如貝

那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、培哚普利(perinodopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)及群多普利(trandolapril)；Na-K-ATPase膜泵之抑制劑，諸如地高辛(digoxin)；中性肽鏈內切酶(neutralendopeptidase；NEP)抑制劑，例如塞奧芬(thiorphan)、特圖-塞奧芬(terteo-thiorphan)、SQ29072；ECE抑制劑，例如SLV306；ACE/NEP抑制劑，諸如奧馬曲拉(omapatrilat)、山帕曲拉(sampatrilat)及法西多曲(fasidotril)；血管收縮素II拮抗劑，諸如坎地沙坦(candesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、洛沙坦(losartan)、替米沙坦(telmisartan)及纈沙坦(valsartan)，特定言之纈沙坦；腎素抑制劑，諸如阿利吉侖(aliskiren)、特拉吉侖(terlakiren)、地替吉侖(ditekiren)、RO 66-1132、RO-66-1168；β-腎上腺素激導性受體阻斷劑，諸如醋丁洛爾(acebutolol)、阿替洛爾(atenolol)、倍他洛爾(betaxolol)、比索洛爾(bisoprolol)、美托洛爾(metoprolol)、納多洛爾(nadolol)、普萘洛爾(propranolol)、索他洛爾(sotalol)及噻嗎洛爾(timolol)；β-腎上腺素激導性受體阻斷劑，諸如醋丁洛爾(acebutolol)、阿替洛爾(atenolol)、倍他洛爾(betaxolol)、比索洛爾(bisoprolol)、美托洛爾(metoprolol)、納多洛爾(nadolol)、普萘洛爾(propranolol)、索他洛爾(sotalol)及噻嗎洛爾(timolol)；鈣通道阻斷劑，諸如胺氯地平(amlodipine)、苄

普地爾(bepridil)、地爾硫卓(diltiazem)、非洛地平(felodipine)、尼卡地平(nicardipine)、尼莫地平(nimodipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼索地平(nisoldipine)及維拉帕米(verapamil)；醛固酮受體拮抗劑；醛固酮合成酶抑制劑；及雙ET/AII拮抗劑，諸如WO 00/01389中所揭示者；

e) HDL提高化合物，諸如菸酸、纖維酸類(例如諾衡(Lopid)其他)及士他汀；

f) 膽固醇吸收調節劑，諸如Zetia®及KT6-971；

g) Apo-A1類似物和模擬物；

h) 凝血酶抑制劑，諸如希美加群(Ximelagatran)；

i) 醛固酮抑制劑，諸如阿那曲唑(anastrazole)、法曲唑(fadrazole)、依普利酮(eplerenone)；

j) 血小板凝集之抑制劑，諸如阿司匹靈、硫酸氫氯吡格雷(clopidogrel bisulfate)；

k) 雌激素、睪固酮(testosterone)、選擇性雌激素受體調節劑、選擇性雄性激素受體調節劑；

l) 化學療劑，諸如芳香酶抑制劑，例如弗隆(femara)、抗雌激素、拓撲異構酶I抑制劑、拓撲異構酶II抑制劑、微管活性劑、烷基化劑、抗贅生性抗代謝物、鉑化合物、降低蛋白激酶活性之化合物，諸如PDGF受體酪胺酸激酶抑制劑，較佳為伊馬替尼(Imatinib)({N-{5-[4-(4-甲基-(N-哌嗪基)-甲基)-苯甲醯基醯胺基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺})(在歐洲專利申請案EP-A-0 564 409中描述作為實例21)或4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯

基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺(在專利申請案WO 04/005281中描述作為實例92)；

m)與5-HT_3受體相互作用之藥劑及/或與5-HT_4受體受體相互作用之藥劑，諸如在美國專利第5510353號中描述作為實例13之替加色羅(tegaserod)、順丁烯二酸氫替加色羅、西沙必利(cisapride)、西蘭司瓊(cilansetron)；

n)治療菸草濫用之藥劑，例如菸鹼受體部分促效劑、次氯化安非他酮(亦以商標Zyban®已知)及菸鹼替代療法；

o)治療勃起困難之藥劑，例如多巴胺激導劑，諸如阿樸嗎啡(apomorphine)、ADD/ADHD藥劑(例如Ritalin®、Strattera®、Concerta®及Adderall®)；

p)治療酒精中毒之藥劑，諸如類鴉片拮抗劑(例如納曲酮(naltrexone)(亦以商標ReVia®已知)納美芬(nalmefene))、雙硫侖(disulfiram)(亦以商標Antabuse®已知)，及阿坎酸(acamprosate)(亦以商標Campral®已知)。另外，亦可共投與減少戒酒症狀之藥劑，諸如苯并二氮呯、β-阻斷劑、可樂定(clonidine)、卡馬西平(carbamazepine)、普瑞巴林(pregabalin)及加巴噴丁(gabapentin)(Neurontin®)；

q)適用之其他藥劑包括消炎劑(例如COX-2抑制劑)；抗抑鬱劑(例如鹽酸氟西汀(Prozac®))；認知改良劑(例如鹽酸冬尼培唑(donepezil hydrochloride)(Aircept®)及其他乙醯膽鹼酯酶抑制劑)；神經保護劑(例如美金剛(memantine))；抗精神病藥物(例如齊拉西酮(ziprasidone)(Geodon®)、利培酮(risperidone)(Risperdal®)及奧氮平

(olanzapine)(Zyprexa®))；

或在各情況下其醫藥學上可接受之鹽；及視情況選用之醫藥學上可接受之載劑。

在一個實施例中，其他治療劑係選自DPP4抑制劑、腎素抑制劑、血管收縮素2受體阻斷劑、HMG-co-A還原酶抑制劑、GLP模擬物、PPAR-促效劑、β-2血管收縮素受體阻斷劑、ACE抑制劑、菸酸、格列本脲、腸促胰島素類似物(exendin)、二甲雙胍及利尿劑。

此等組合可在療法中提供顯著優勢，包括協同活性。

在另一實施例中，療法為治療病毒感染或與病毒感染相關之疾病或HCV相關疾病。以組合製劑形式提供之產品包括組合物，該組合物包含式(I)化合物及其他治療劑一起於同一醫藥組合物中，或呈個別形式，例如呈套組形式之式(I)化合物及其他治療劑。

在一個實施例中，其他治療劑係選自針對病毒，特定言之針對HCV具有活性之第二治療劑。化合物及藥劑可以單一或個別調配物之形式投與。針對HCV具有活性之藥劑包括(但不限於)干擾素-α、聚乙二醇化干擾素-α(pegylated interferon-α；peginterferon-α)、血清白蛋白融合干擾素-α2b(albinterferon-α2b)(albIFN，Novartis/Human Genome Science)、PEG-干擾素λ(BMS/ZymoGenetics)、病毒唑、左旋韋林(levovirin)、偉拉咪定(viramidine)、干擾素-α與病毒唑之組合、聚乙二醇化干擾素-α與病毒唑之組合、albIFN與病毒唑之組合、干擾素-α與左旋韋林之組合、聚

乙二醇化干擾素-α與左旋韋林之組合，及albIFN與左旋韋林之組合。干擾素-α包括(但不限於)重組干擾素-α2a(諸如可獲自Hoffman-LaRoche, Nutley, NJ之ROFERON干擾素)、干擾素-α2b(諸如可獲自Merck & Co., Kenilworth, New Jersey, USA之內含子-A干擾素)、複合干擾素及經純化干擾素-α產品。聚乙二醇化干擾素-α包括(但不限於)PEG IFN-α2a(諸如可獲自Hoffman-LaRoche, Nutley, NJ之Pegsys)、PEG IFN-α2b(諸如可獲自Schering Corp., Kenilworth, New Jersey, USA之PegIntron)。關於病毒唑及其針對HCV之活性的討論，參看J.O. Saunders及S.A. Raybuck,「Inosine Monophosphate Dehydrogenase: Consideration of Structure, Kinetics and Therapeutic Potential,」 *Ann. Rep. Med. Chem.*, 35:201-210 (2000)。

針對C型肝炎病毒具有活性之藥劑亦包括抑制以下之藥劑：HCV NS2或NS3蛋白酶、HCV NS5B聚合酶、HCV NS5A蛋白、HCV NS3解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV p7蛋白、HCV NS4A蛋白、HCV IRES及蛋白質轉譯、HCV進入、HCV組裝、HCV外溢，及肌苷5'-單磷酸鹽去氫酶、親環素(cyclophilin)或HCV複製所需之其他宿主因子。其他化合物包括WO 2004/014313及WO 2004/014852及其中所引用之參考文獻中揭示的化合物。

特定抗病毒劑包括BI-201335(Boehringer Ingelheim)、特拉匹韋(Vertex)、VX-813(Vertex)、VX-500 (Vertex)、波普瑞韋(boceprevir)(Schering-Plough)、Sch 900518(Schering-

Plough)、ITMN-191/R7227(Intermune/Roche)、ITMN-5489(Intermune)、MK-7009(Merck)、TMC435(Tibotec)、BMS-650032(Bristol-Myers-Squibb)、PHX1766(Phenomix)、GS-9256(Gilead)、VCH-916(Vertex)、VCH-759(Vertex)、VCH-222/VX-222(Vertex)、ABT-333(Abbott)、ANA-598(Anadys)、PF-868,554(Pfizer)、MK-3281(Merck)、PSI-7851(Pharmasset)、R7128(Pharmasset/Roche)、R1626(Roche)、GS9190(Gilead)、BI-207127(Boehringer Ingelheim)、JTK-652(Japan Tobacco Inc.)、IDX375(Idenix)、瓦諾吡他濱(Valopicitabine)/ NM283(Idenix)、IDX-184(Idenix)、AZD2836/A-831(Arrow/AstraZeneca)、AZD7295/A-689(Arrow/AstraZeneca)、BMS-790052(Bristol-Myers-Squibb)、PPI-461(Presidio)、EDP-239(Enanta)、Ceplene(Maxim Pharmaceuticals)、Civacir(Nabi Biopharmaceuticals Inc, VX-497(Vertex Pharmaceuticals Inc.)、XTL-002(XTL Biopharmaceuticals)、艾沙托立賓(isatoribine)及其前藥ANA971、ANA975及ANA773(Anadys)、NIM811(Novartis)、DEB025(DebioPharm/Novartis)、SCY-635(Scynexis)、硝唑尼特(nitazoxanide)(Romark)、IDN-6556(Idun Pharmaceuticals)、IP-501(Indevus Pharmaceuticals)及ISIS 14803(ISIS Pharmaceuticals Inc.)。

在一些實施例中，本發明之組合物及方法含有本發明之化合物及干擾素。在一些態樣中，干擾素係選自由以下組成之群：干擾素α2B、聚乙二醇化干擾素α、複合干擾素、干擾素α2A及淋巴干擾素τ。

在其他實施例中，本發明之組合物及方法含有本發明化合物及選自由以下各物組成之群的具有抗HCV活性之化合物：介白素2、介白素6、介白素12(增強第1型T輔助細胞反應發展之化合物)、干擾RNA、反義RNA、咪奎莫特(Imiqimod)、病毒唑、肌苷5'-單磷酸去氫酶抑制劑、金剛胺及金剛乙胺。

在其他實施例中，具有抗HCV活性之化合物為病毒唑、左旋韋林、偉拉咪定、胸腺素α-1、NS3絲胺酸蛋白酶之抑制劑，及肌苷酸去氫酶之抑制劑、干擾素-α，或單獨或與病毒唑或偉拉咪定組合之聚乙二醇化干擾素-α。

在另一實施例中，具有抗HCV活性之化合物為針對HCV具有活性之該藥劑，亦即單獨或與病毒唑或偉拉咪定組合之干擾素-α或聚乙二醇化干擾素-α。

本發明亦關於一種醫藥組合物，其包含式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

醫藥組合物可調配用於特定投藥途徑，諸如經口投與、非經腸投與及經直腸投與等。另外，本發明之醫藥組合物可以固體形式(包括膠囊、錠劑、丸劑、顆粒、散劑或栓劑)或以液體形式(包括溶液、懸浮液或乳液)構成。可對醫藥組合物進行習知醫藥操作，諸如滅菌，及/或醫藥組合物可含有習知惰性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑，以及佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑及緩衝劑等。

醫藥組合物通常為包含活性成分以及以下之錠劑及明膠膠囊：

a) 稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素及/或甘胺酸；

b) 潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽及/或聚乙二醇；對於錠劑，亦包含：

c) 黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃著、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啶酮；必要時

d) 崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽，或發泡混合物；及/或

e) 吸附劑、著色劑、香料及甜味劑。

錠劑可根據此項技術中已知之方法經塗膜或包覆腸溶包衣。

適用於經口投與之組合物包括有效量之本發明化合物，呈錠劑、口含錠(lozenges)、水性或油性懸浮液、可分散散劑或顆粒、乳液、硬膠囊或軟膠囊或糖漿或酏劑之形式。意欲經口使用之組合物可根據此項技術中已知之製造醫藥組合物之任何方法製備，且此等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑組成之群的藥劑以提供醫藥學上美觀及適口之製劑。錠劑含有活性成分與醫藥學上可接受之適用於製造錠劑之無毒性賦形劑混合。此等賦形劑為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；成粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及

潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑未經包覆或藉由已知技術包覆以延遲胃腸道中之崩解及吸收，藉此提供較長期持續作用。舉例而言，可採用時間延遲物質，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。供經口使用之調配物可以硬明膠膠囊呈現，其中活性成分與例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土之惰性固體稀釋劑混合，或以軟明膠膠囊呈現，其中活性成分與水或例如花生油、液體石蠟或橄欖油之油介質混合。

某些可注射組合物為水性等張溶液或懸浮液，且栓劑宜自脂肪乳液或懸浮液製備。該等組合物可經滅菌及/或含有佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、溶解促進劑、用於調節滲透壓之鹽，及/或緩衝劑。另外，其亦可含有其他治療上有價值之物質。該等組合物係分別根據習知混合法、成粒法或塗佈法製備，且含有約0.1-75%或含有約1-50%活性成分。

適用於經皮施用之組合物包括有效量之本發明化合物與載劑。載劑包括可吸收之藥理學上可接受之溶劑以輔助穿過宿主皮膚。舉例而言，經皮裝置呈繃帶形式，其包含背襯部件(backing member)、含有化合物視情況與載劑之儲集器、視情況之速率控制障壁以控制及預定速率長期傳遞化合物至宿主皮膚，及將該裝置固定於皮膚之構件。

適用於局部施用(例如對皮膚及眼睛)之組合物包括水溶液、懸浮液、軟膏劑、乳膏劑、凝膠劑或例如藉由氣溶膠或其類似物傳遞之可噴霧調配物。此等局部傳遞系統將尤

其適於真皮施用，例如用於治療皮膚癌，例如以防曬霜、洗劑、噴霧劑及其類似物用於預防性用途。其因此尤其適用於局部，包括化妝、調配熟知此項技術中。其可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

如本文所用，局部施用亦可關於吸入或鼻內施用。其宜自乾粉吸入器以乾粉(單獨、呈混合物形式(例如與乳糖之乾摻合物)或混合組分粒子(例如與磷脂))形式傳遞，或自加壓容器、泵、噴灑器、霧化器或噴霧器在使用或不使用適用推進劑下以氣溶膠噴霧形式傳遞。

因為水可能促進某些化合物降解，所以本發明進一步提供包含本發明化合物作為活性成分之無水醫藥組合物及劑型。

本發明之無水醫藥組合物及劑型可使用無水或含低水分之成分及低水分或低濕度條件來製備。可製備及儲存無水醫藥組合物，使得維持無水性質。因此，無水組合物較佳使用已知用於防止暴露於水之材料包裝使得其可包括於適用之配方套組中。適用包裝之實例包括(但不限於)密封之箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、發泡包裝及條帶包裝。

本發明進一步提供醫藥組合物及劑型，其包含一或多種降低作為活性成分之本發明化合物之分解速率的藥劑。在本文中稱作「穩定劑」之此等藥劑包括(但不限於)抗氧化劑(諸如抗壞血酸)、pH緩衝劑或鹽緩衝劑等。

對於約50-70 kg之個體，本發明之醫藥組合物或組合可

呈約0.1-1000 mg活性成分，或約1-500 mg，或約1-250 mg，或約1-150 mg，或約0.5-100 mg，或約1-50 mg活性成分之單位劑量。治療上有效劑量之化合物、醫藥組合物或其組合係視個體物種、體重、年齡及個別病狀、所治療之病症或疾病或其嚴重度而定。一般熟練之醫師、臨床醫師或獸醫可輕易確定預防、治療或抑制病症或疾病進展所必需之各活性成分的有效量。

上述劑量特性可在宜使用哺乳動物(例如小鼠、大鼠、狗、猴)或經分離器官、組織及其製劑之活體外及活體內測試中證明。本發明化合物可以溶液(例如較佳為水溶液)形式活體外施用，及例如以懸浮液或於水溶液中經腸、非經腸、宜經靜脈活體內施用。活體外劑量可介於約10^{-3}莫耳濃度與10^{-9}莫耳濃度之間的範圍內。活體內治療有效量可視投藥途徑而定在約0.1-500 mg/kg之間或在約1-100 mg/kg之間的範圍內。

通用合成態樣

在本文之範疇內，除非上下文另外說明，否則僅將不為本發明化合物之特定所需最終產物之組分的可輕易移除之基團指定為「保護基」。此等保護基對官能基之保護、保護基本身及其裂解反應係描述於例如標準參考著作中，諸如J. F. W. McOmie, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press, London and New York 1973。

可以本身已知之方式製備具有至少一個成鹽基團的本發明化合物之鹽。舉例而言，具有酸基之本發明化合物之鹽

可例如藉由用以下處理化合物來形成：金屬化合物，諸如適合有機羧酸之鹼金屬鹽，例如2-乙基己酸之鈉鹽；有機鹼金屬或鹼土金屬化合物，諸如相應氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，諸如鈉或鉀之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽；相應鈣化合物；或氨或適合有機胺，較佳使用化學計量之量或僅少量過量之成鹽劑。本發明化合物之酸加成鹽係以常用方式，例如藉由以酸或適合陰離子交換試劑處理化合物來獲得。含有形成酸鹽及鹼鹽之基團(例如游離羧基及游離胺基)之本發明化合物之內鹽可例如藉由例如用弱鹼來中和鹽(諸如酸加成鹽)至等電點或藉由以離子交換劑處理來形成。

鹽可以常用方式轉化為游離化合物；金屬鹽及銨鹽可例如藉由用適合酸處理來轉化，且酸加成鹽例如藉由以適合鹼性試劑處理來轉化。

可根據本發明獲得之異構體之混合物可以本身已知之方式分離成個別異構體；非對映異構體可例如藉由分配於多相溶劑混合物之間、再結晶及/或層析分離(例如矽膠層析或藉由例如逆相管柱中壓液相層析)分離；且外消旋體可例如藉由與光學純成鹽試劑形成鹽且例如藉助於分步結晶或藉由經光學活性管柱物質層析分離可如此獲得之非對映異構體混合物來分離。

中間物及最終產物可根據標準方法，例如使用層析法、分配法、(再)結晶及其類似方法來處理及/或純化。

以下一般適用於上文及下文提及之所有方法。

所有上述方法步驟均可在本身已知之反應條件下進行，包括特定提及之條件，在不存在或通常在存在溶劑或稀釋劑(包括例如對所用試劑具有惰性並溶解該等試劑之溶劑或稀釋劑)下，在不存在或存在催化劑、縮合劑或中和劑(例如離子交換劑，諸如陽離子交換劑，例如呈H+形式，視反應及/或反應物之性質而定)下，在低溫、常溫或高溫下(例如在約-100℃至約190℃之溫度範圍內，包括例如在約-80℃至約150℃下，例如在-80℃至-60℃下，在室溫下，在-20℃至40℃下或在回流溫度下)，在大氣壓下或在密閉容器中(適當時在壓力下)，及/或在惰性氛圍中(例如在氬氣或氮氣氛圍下)。

在所有反應階段，所形成之異構體混合物均可分離為個別異構體，例如非對映異構體或對映異構體，或分離為任何所需異構體混合物，例如外消旋體或非對映異構體混合物。

除非對方法之描述中另外指出，否則當中可選出適於任何特定反應之溶劑的溶劑包括特定提及之溶劑，或例如水；酯，諸如低碳烷酸低碳烷酯，例如乙酸乙酯；醚，諸如脂族醚(例如乙醚)或環醚(例如四氫呋喃或二噁烷)；液體芳族烴，諸如苯或甲苯；醇，諸如甲醇、乙醇或1-丙醇或2-丙醇；腈，諸如乙腈；鹵化烴，諸如二氯甲烷或氯仿；醯胺，諸如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺；鹼，諸如雜環氮鹼，例如吡啶或*N*-甲基吡咯啶-2-酮；羧酸酐，諸如低碳烷酸酐，例如乙酸酐；環狀、直鏈或分支鏈烴，諸如

環己烷、己烷或異戊烷、甲基環己烷；或彼等溶劑之混合物，例如水性溶液。在例如藉由層析或分配進行處理中亦可使用此等溶劑混合物。

化合物(包括其鹽)亦可以水合物形式獲得，或其晶體可例如包括用於結晶之溶劑。可存在不同結晶形態。

本發明亦關於如下形式之方法：其中將可在方法之任何階段以中間物形式獲得之化合物用作起始物質且進行其餘方法步驟，或其中起始物質在反應條件下形成或以衍生物形式使用，例如以經保護形式或以鹽形式使用，或在方法條件下製得可藉由本發明方法獲得之化合物且原位進一步處理。

一般而言，用以合成本發明化合物之起始物質、構築嵌段、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及催化劑為市售可得的，或可藉由一般技術者已知之有機合成方法製得(Houben-Weyl, 第4版. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第21卷)。

式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)或(Vb)化合物通常可根據下文提供之流程製備。

製備方法

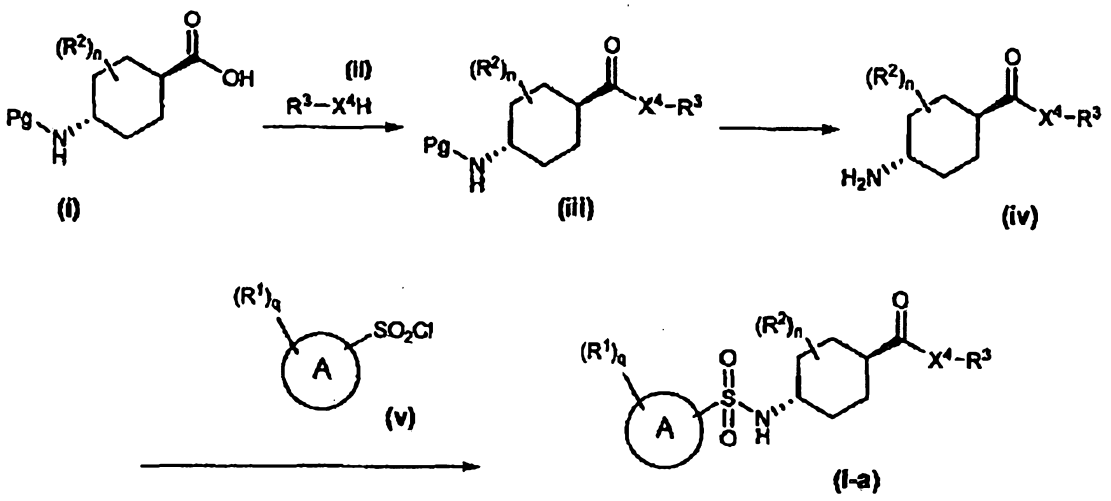
在另一態樣中，本發明提供一種製備式(I)化合物之方法。下文詳述之流程展示合成式(I)化合物之通用流程。在下文流程中所述之反應中，所存在之任何反應性基團(諸如羥基、胺基、羰基或亞胺基)均可在反應期間由習知保

護基(諸如三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、苯甲基、縮醛、縮酮等)保護，該等保護基在反應後再被裂解。

以下流程代表用以合成本申請案中化合物之通用程序。除非另作說明，否則下文流程中之變數係如上文對式(I)、(II)、(IIa)(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)及(Vb)所定義。

流程A提供一種製備L^1為$-SO_2NH-$且Q為$-C(O)X^4-R^3$之本發明化合物之方法。在流程A中，使用標準醯胺或酯形成條件使胺基經胺保護基(諸如Boc保護基)保護之反式胺基環己烷甲酸(i)與胺或醇(ii)縮合，得到胺基經保護之反式胺基環己烷甲醯胺或甲酸酯(iii)。移除胺保護基，得到(iv)，接著使其與適當磺醯氯化物(v)在鹼存在下縮合，得到本發明之化合物(I-a)。此流程中之磺醯氯化物為市售可得的或藉由此項技術中已知之方法自市售磺酸或苯胺製備。

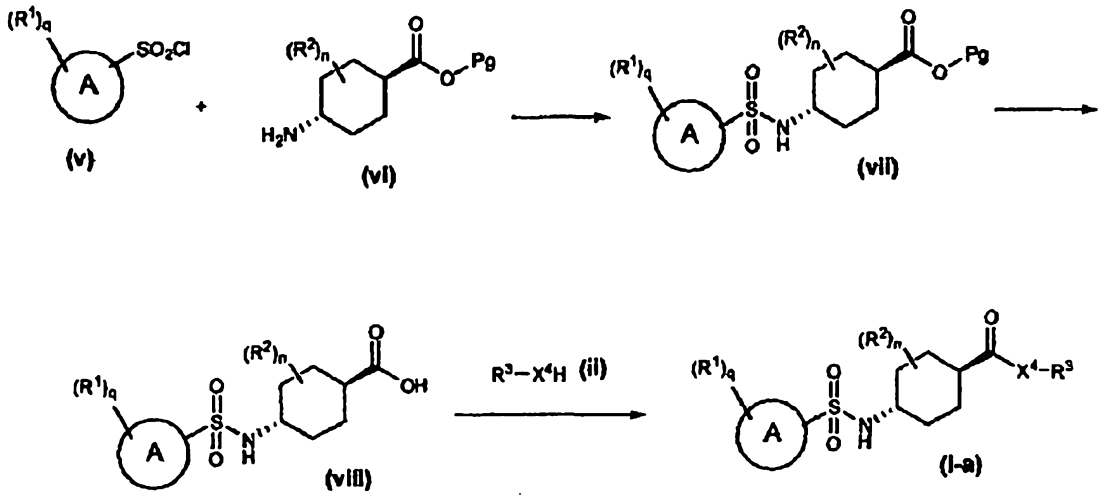
流程A



其中Pg為保護基。

流程B提供一種製備L^1為$-SO_2NH-$且Q為$-C(O)X^4-R^3$之本發明化合物之替代方法。在流程B中，使適當磺醯氯化物(v)與甲酸基經保護之反式胺基環己烷甲酸(vi)(例如呈酯形式，諸如甲酯)縮合，形成磺醯胺(vii)。處理磺醯胺(vii)以移除甲酸保護基(例如可用鹼處理酯)，形成甲酸(viii)。接著使用標準醯胺或酯形成條件使甲酸(viii)與胺或醇(ii)縮合，形成本發明之化合物(I-a)。

流程B

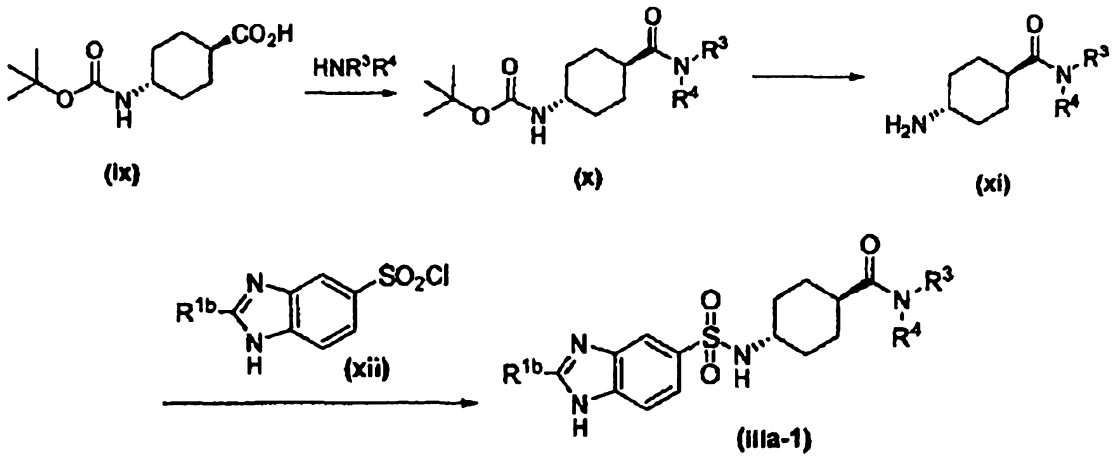


其中Pg為保護基。

流程1說明一種製備一系列苯并咪唑衍生物之方法。當使用市售苯并咪唑磺醯氯化物或磺酸或市售可得之其他類別之磺酸或磺醯氯化物時，流程1一般可適用。

含有游離鹼性NH或甲酸取代基之實例可分別經由經保護(例如Boc)胺，接著脫除保護基作為最終步驟，或自相應酯，接著進行酯水解作為最終步驟來製備。此變化可適用於以下任何通用合成流程。

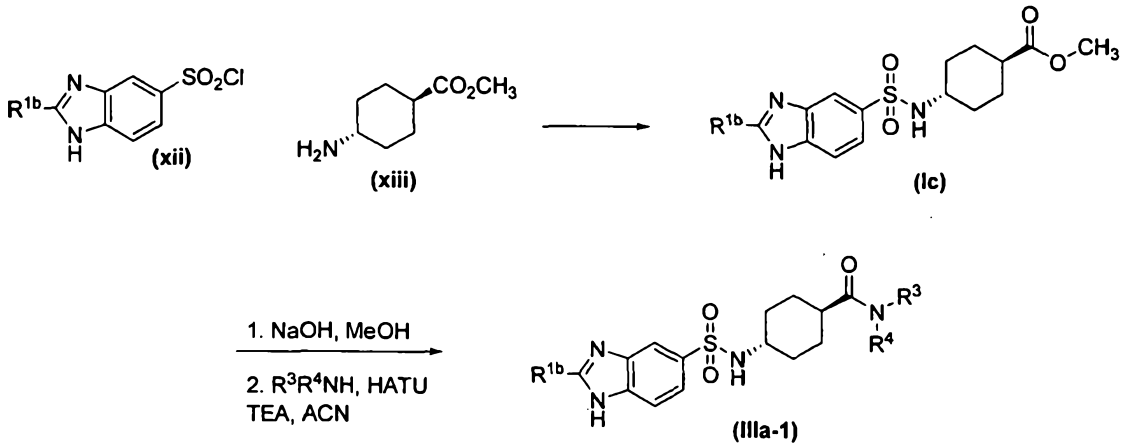
流程1



在流程1之方法中，使用標準醯胺形成條件使經Boc保護之反式胺基環己烷甲酸(ix)與胺縮合，得到經Boc保護之胺基醯胺(x)。移除Boc保護基，接著與適當苯并咪唑磺醯氯化物(xii)縮合，得到最終產物(IIIa-1)。此流程中之磺醯氯化物為市售可得的或自市售磺酸製備。

在流程1之變體中，次序之順序可如下文流程1A所示加以修改：

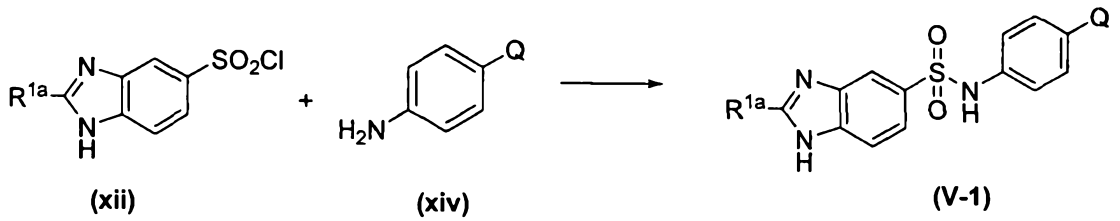
流程1A



在此修改中，首先形成磺醯胺，接著進行酯水解及形成甲醯胺形成。

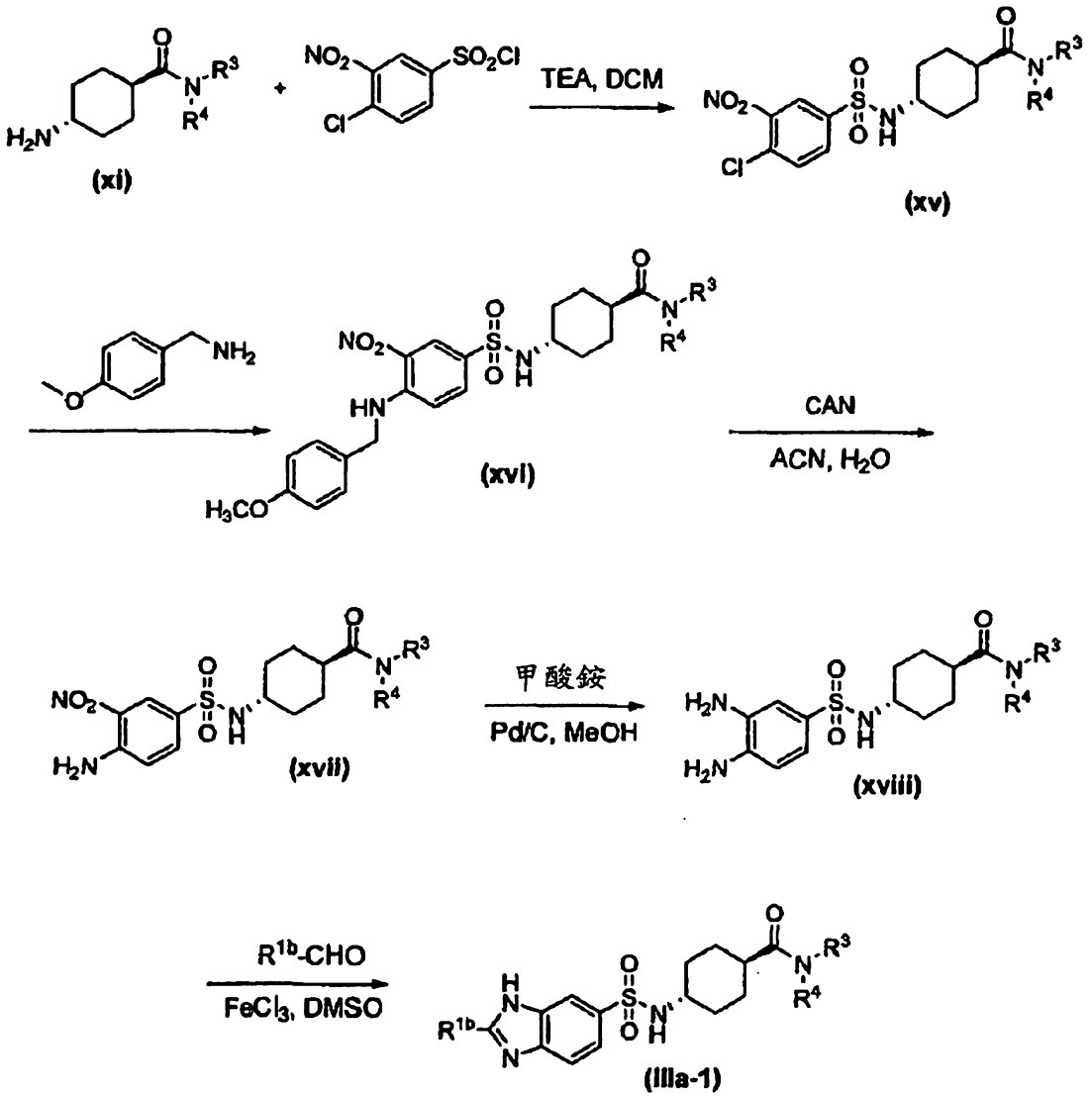
流程1之另一變體展示於下文流程1B中。此變體可用於製備中心飽和環經芳環置換的化合物。

流程1B



流程2說明一種自經取代之苯磺醯氯化物(xii)製備苯并咪唑環之方法。

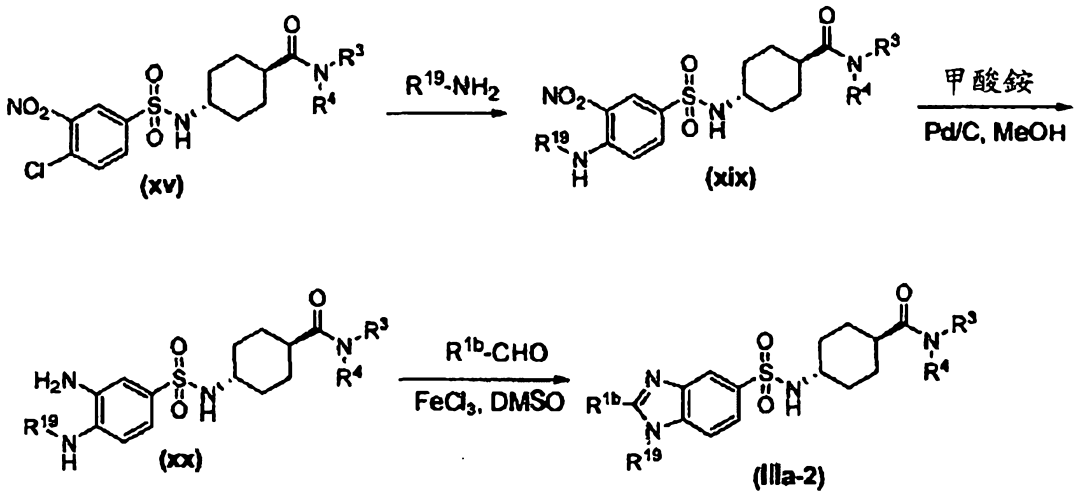
流程2



流程2中之胺基醯胺(xi)可如流程1中所說明來製備。藉由流程1之方法使胺與市售之4-氯-3-硝基苯-1-磺醯氯進行縮合。接著用間甲氧基苯甲基胺置換4-氯基團，接著CAN介導氧化性移除對甲氧基苯甲基且還原硝基，得到苯二胺衍生物(xviii)。接著可使此苯二胺衍生物(xviii)與醛在氧化性條件下縮合(或與甲酸縮合，接著使用脫水環化條件)，得到經取代之苯并咪唑衍生物(IIIa-1)。

N-烷基化之苯并咪唑可如下文流程3中所示來製備。

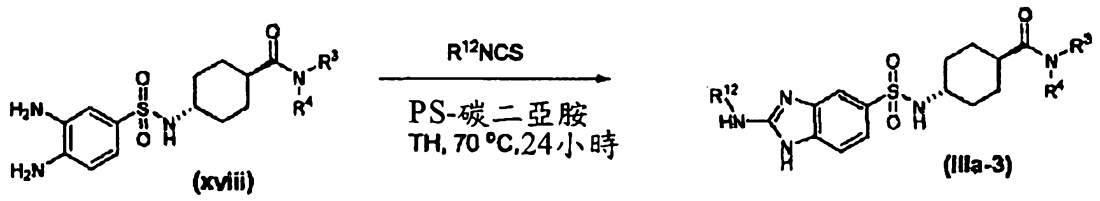
流程3



此途徑類似於流程2，但用以置換氯之胺(R^{19}-NH_2)在置換後留在原位，使得形成烷基化苯二胺衍生物(xx)，隨後如流程2中使其與醛縮合。

流程4可用以製備苯并咪唑衍生物，其中R^{1b}為烷基胺基或芳基胺基。

流程4

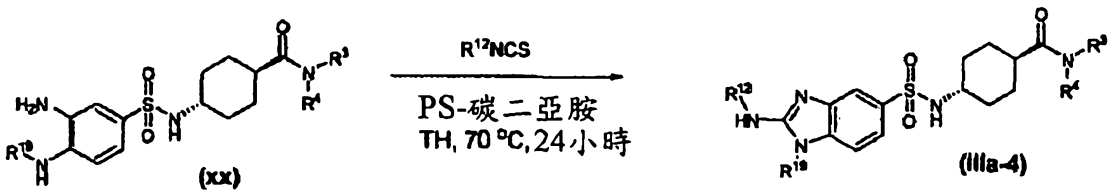


其中R^{12}為C_{1-7}烷基胺基、C_{6-10}芳基胺基、(3至10員雜環基)胺基，或(5至10員雜芳基)胺基。

在流程4中，使苯二胺衍生物(xviii)(如根據流程2製備)與異硫氰酸酯縮合以形成經取代之胺基苯并咪唑式(IIIa-3)。

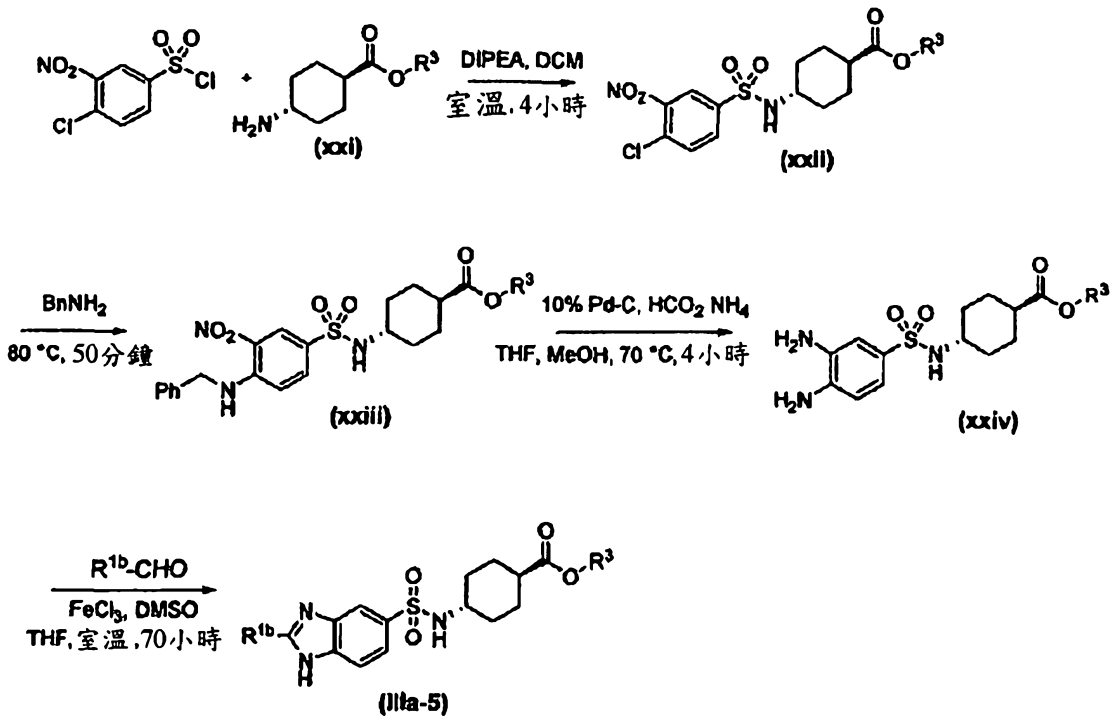
按照流程3中概述之程序，流程4之程序亦可用以製造在苯并咪唑氮上經取代之苯并咪唑衍生物，如流程4A中所示。

流程4A



流程5可用於製備酯衍生物。

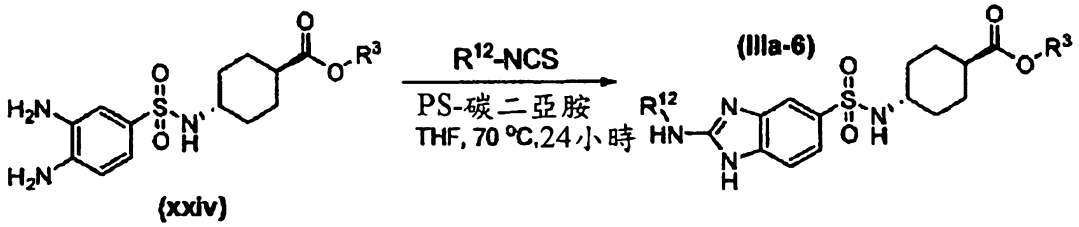
流程5



第一步中所用之胺基酯(xxi)可為購得(以游離胺形式或以經Boc保護之衍生物的形式)或可使用製備酯之標準方法自經Boc保護之胺製備。

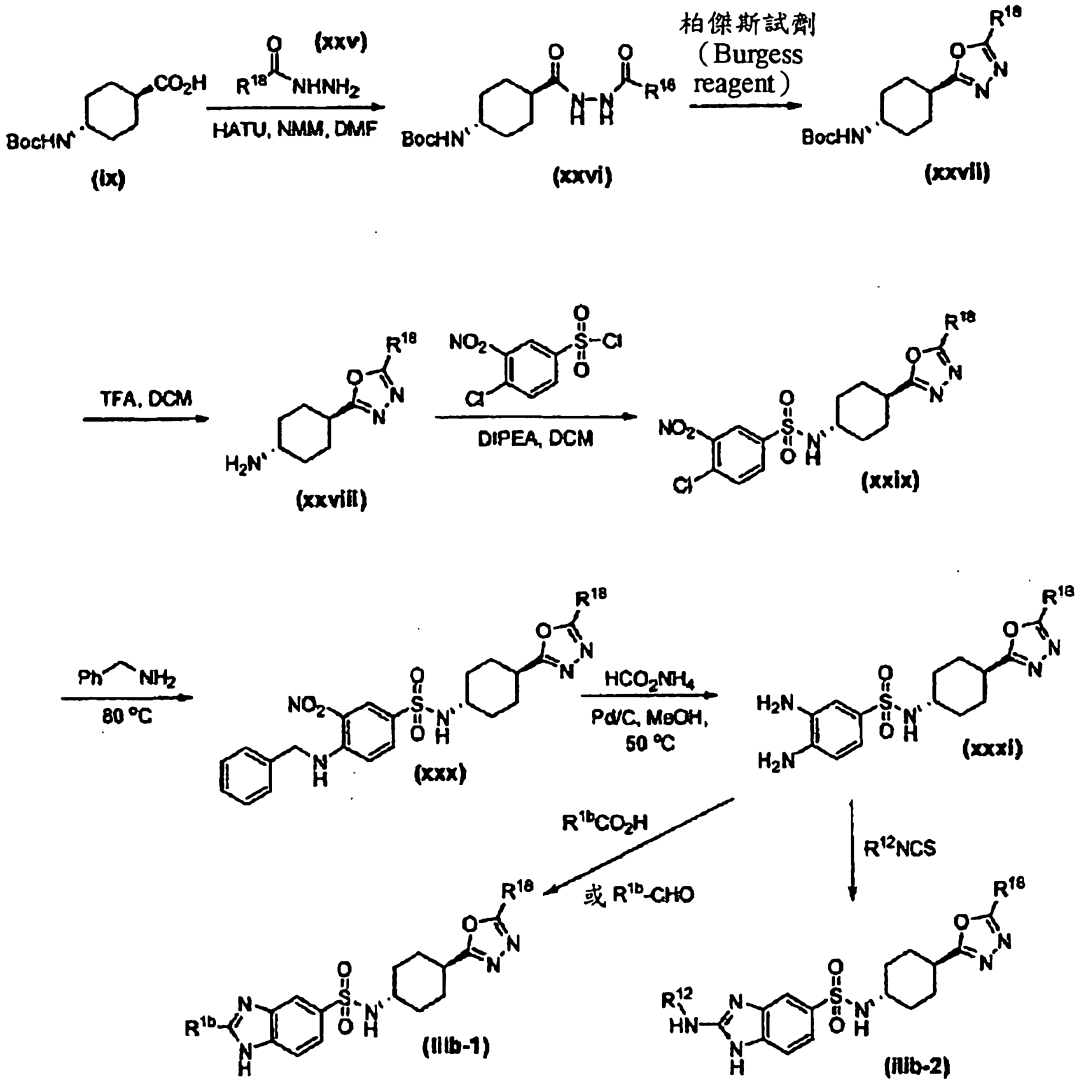
流程5之變化展示於流程5A中且可用於以2位置之NH-R^{12}製備苯并咪唑之酯衍生物：

流程5A



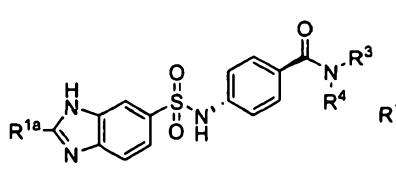
根據流程6製備基團Q為噁二唑之衍生物。

流程6

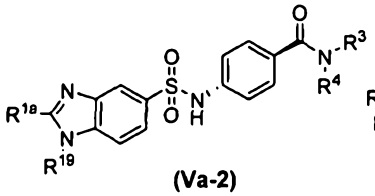


流程6類似於先前流程，但形成噁二唑雜環。可類似地製備苯并咪唑部分經替代性芳族或雜環系統置換之類似物。

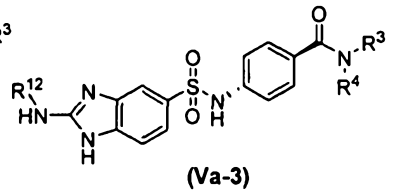
如對流程1所說明，流程2-6可應用於製備類似物，其中飽和脂族中心環經芳環置換以提供以下類型之化合物：



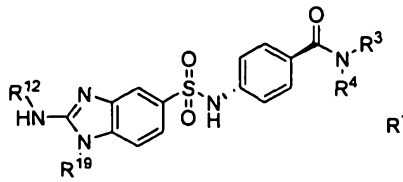
(Va-1)



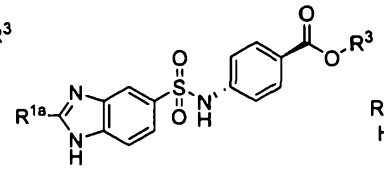
(Va-2)



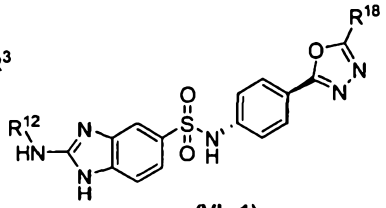
(Va-3)



(Va-4)



(Va-5)

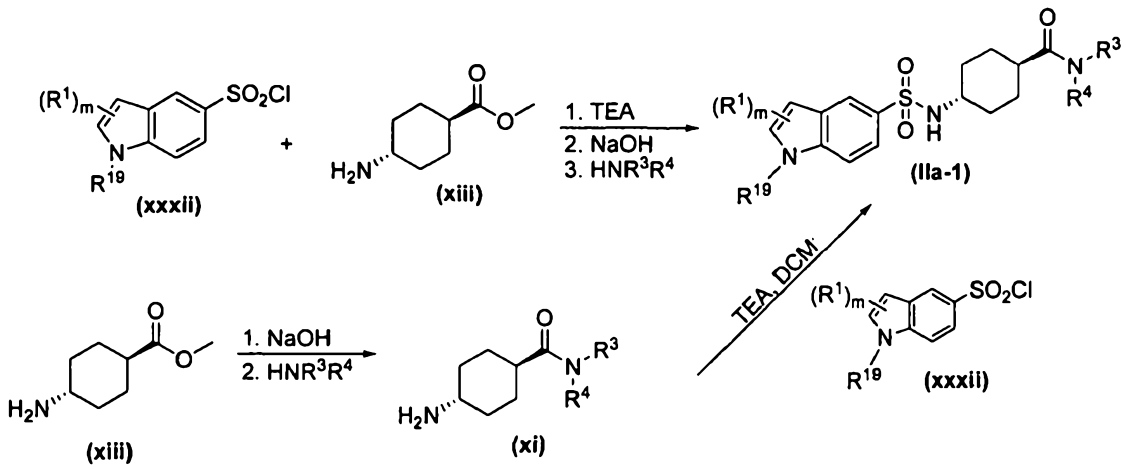


(Vb-1)

苯并咪唑部分經吲哚置換之類似物可藉由如下文示意性說明之許多方法製備。

必要之吲哚磺酸或磺醯氯為市售的吲哚類似物可如流程7中所述來製備。

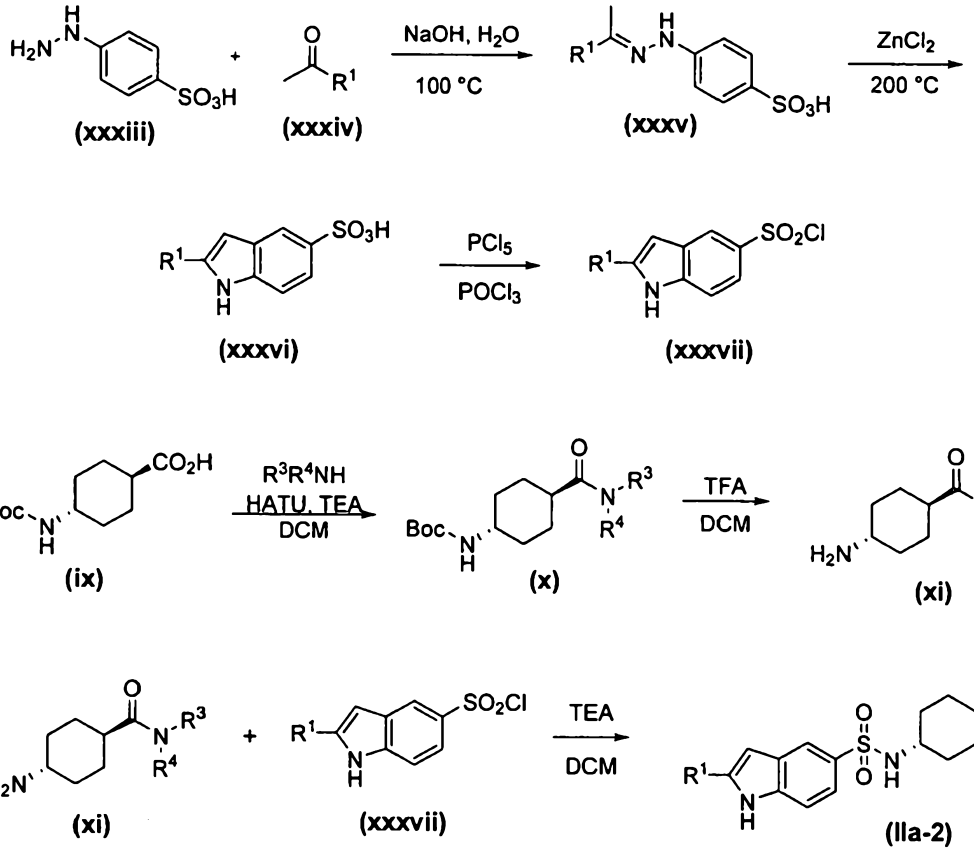
流程7



在此流程中，使吲哚磺醯氯(xxxii)與胺基酯(xiii)縮合，接著轉化為式(IIa-1)化合物，或首先將胺基酯(xiii)轉化為胺基醯胺(xi)，接著與吲哚磺醯氯(xxxii)縮合以形成式(IIa-1)化合物。用於縮合之方法為標準方法。

可根據流程8製備在5-位置經磺醯胺取代之吲哚。

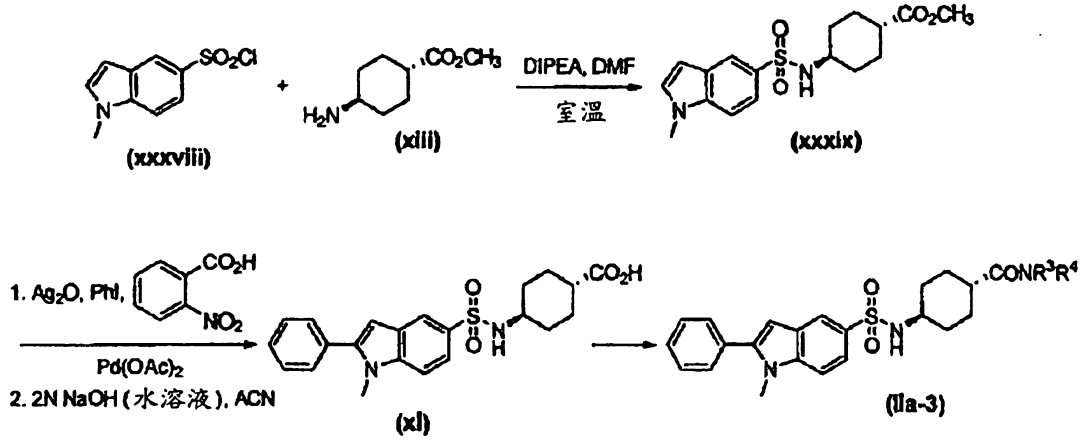
流程8



此流程採用費雪吲哚合成(Fischer indole synthesis)之變化形式以形成吲哚(**xxxvii**)，接著為類似於流程1-5中所概述反應序次之反應序次。

開發出製備2-芳基取代之吲哚的替代途徑，如流程9中說明。

流程9

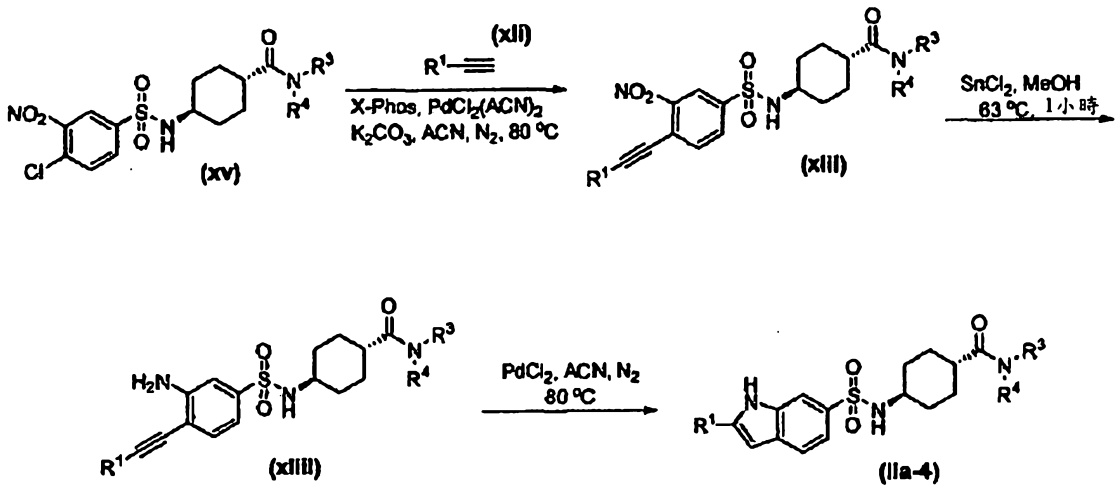


在此流程中，進行吲哚(**xxxix**)在2位置之鈀催化芳基

化。其餘序次類似於流程1-5中概述之序次。

異構之6-取代之吲哚可根據合成流程10-12製備。

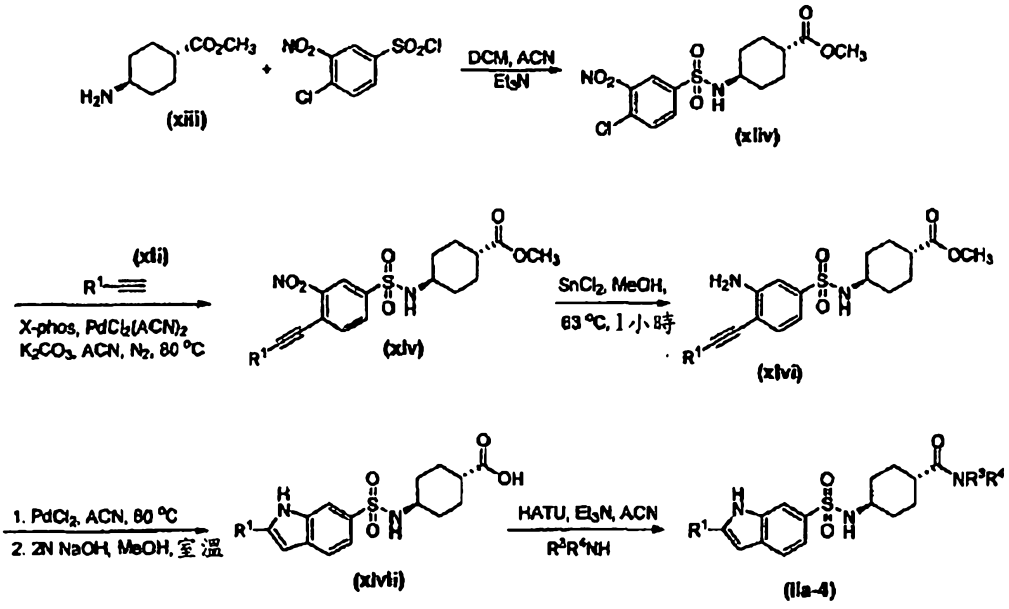
流程10



上文呈現之起始磺醯胺(xv)係根據上文概述之程序(流程2)製備。將芳基或烷基乙炔(xli)鈀催化加成至芳環(置換氯基)，接著選擇性還原硝基及鈀催化環化苯胺基-乙炔衍生物(xliii)提供吲哚(IIa-4)。

或者，可修改該程序以便形成如流程11中最後說明之醯胺。

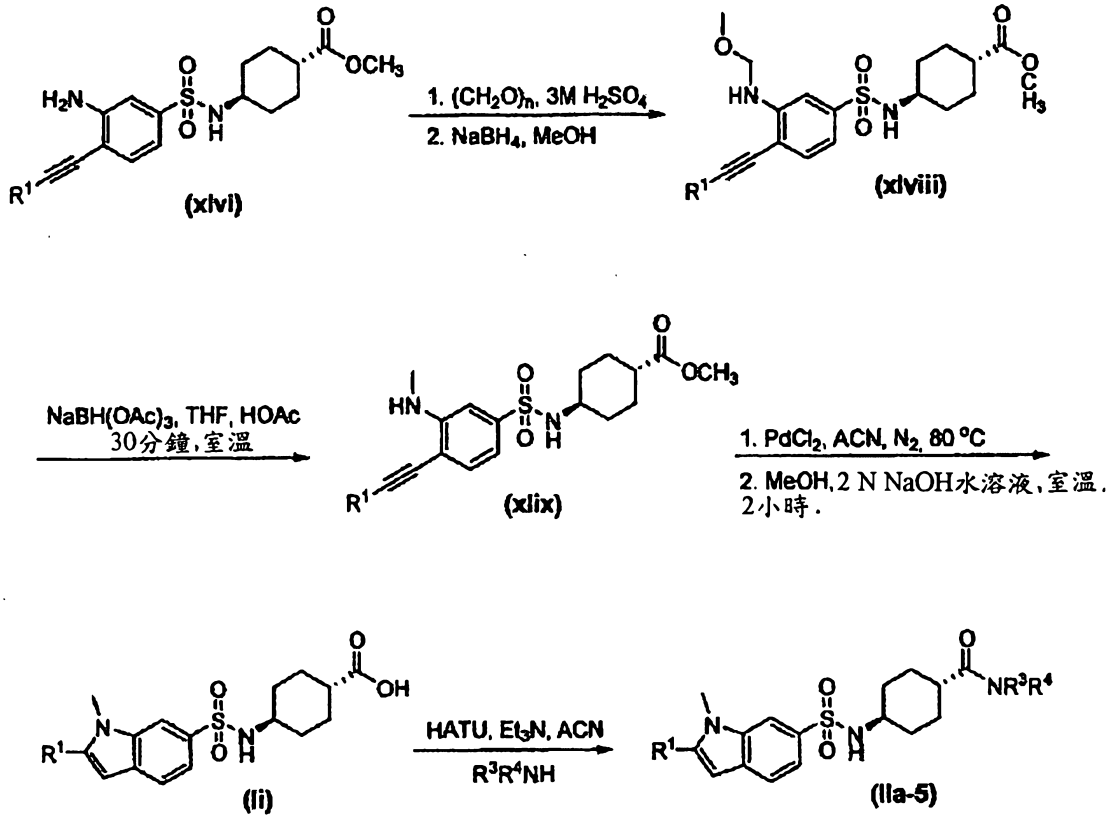
流程11



此流程基本上如對流程8所述，但對酯衍生物進行吲哚形成，接著形成醯胺以作為最終步驟。

N-烷基吲哚製備可如流程12中所示自上述炔系苯胺進行。

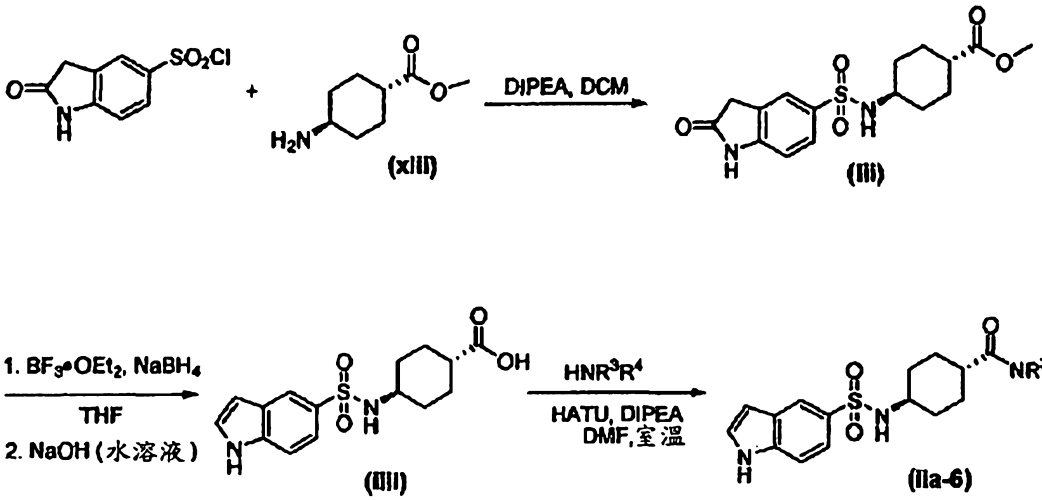
流程12



在流程12中，使炔系苯胺衍生物(**xlvi**)(如任一流程11中概述來製備)與羰基化合物(醛或者酮；上述序次中之三聚甲醛)縮合以形成亞胺，將其還原為N-烷基胺(**xlviii**)。接著進行鈀催化環化至吲哚以提供吲哚衍生物，將其脫除保護基以得到甲酸(**Ii**)。接著使甲酸(**Ii**)與一級胺或二級胺偶合，得到由式(**IIa-5**)表示之本發明化合物。

流程13說明製備未在吲哚部分上經取代之吲哚衍生物。

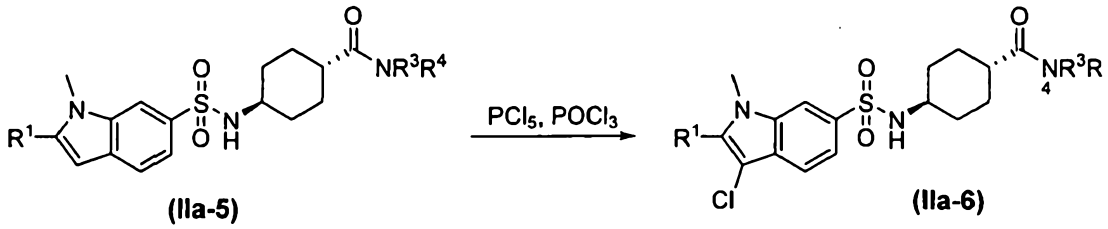
流程13



在此流程中，使2-側氧基吲哚啉-5-磺醯氯與胺基酯(xiii)縮合，接著將羥吲哚(lii)轉化為吲哚。接著使所得酯水解為甲酸(liii)且使用標準醯胺形成方法轉化為式(IIa-6)之醯胺。

將3-氯吲哚衍生物之製備展示於流程14中。

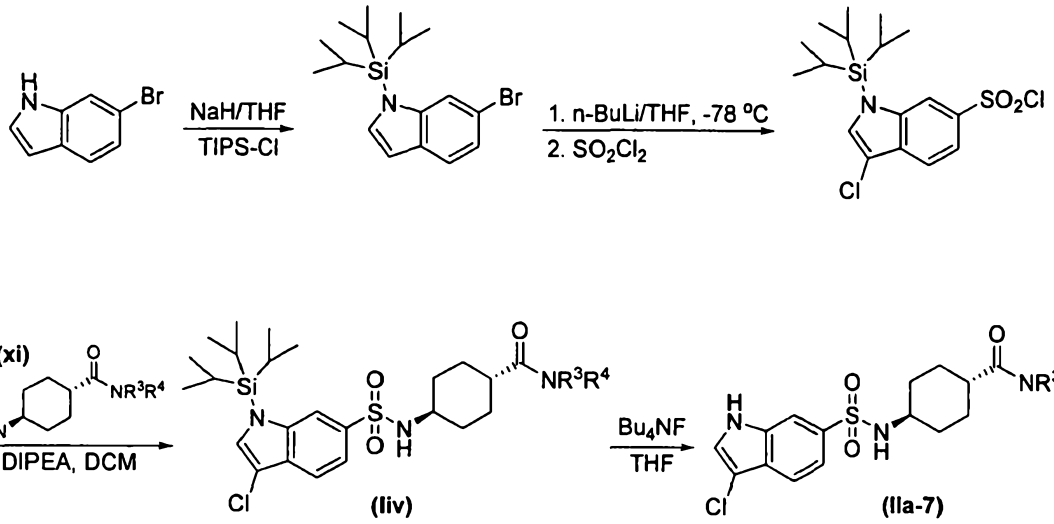
流程14



藉由流程7-13中任一者製備之吲哚衍生物均可如流程14中所示使用五氯化磷之磷醯氯溶液在3位置氯化。

流程15中說明製備3-氯吲哚之替代性方法。

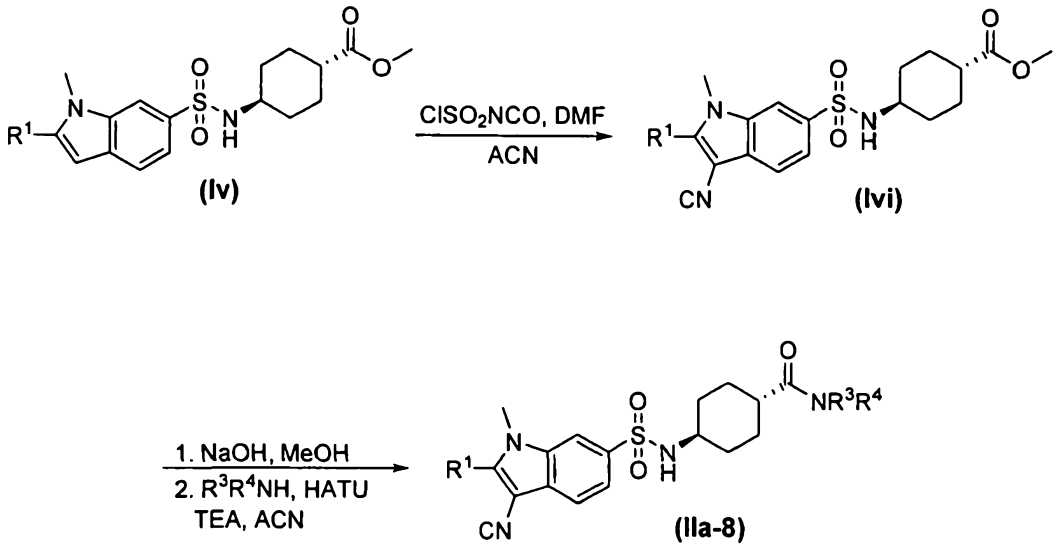
流程15



在流程15中，如所說明，6-溴-1*H*-吲哚係在氮上經保護、經金屬化且與硫醯氯反應，提供3-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吲哚磺醯氯，將其轉化為由式(**IIa-7**)表示之本發明化合物。

流程16中概述製備3-氰基吲哚。

流程16

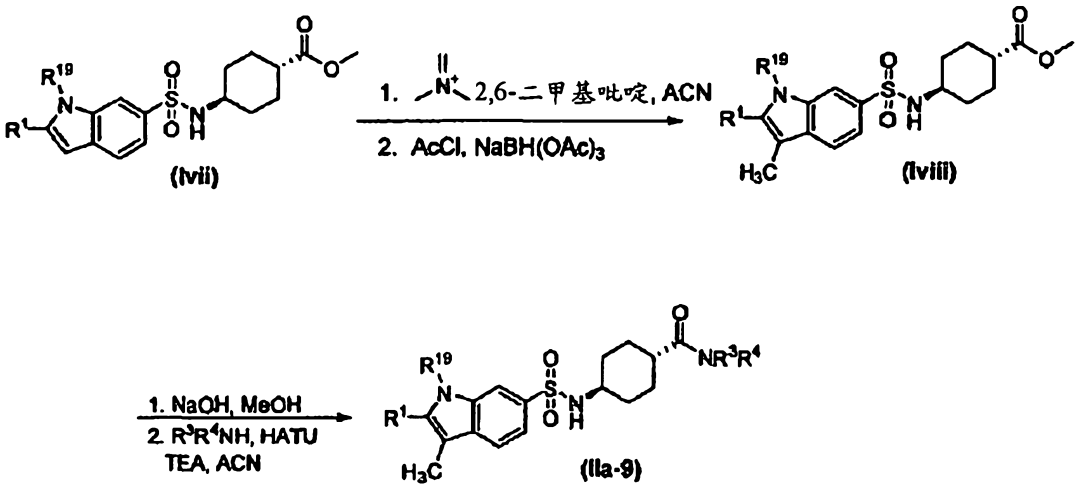


如流程16中所示可使用氯磺醯基異氰酸酯將經由流程7-13製備之吲哚轉化為3-氰基衍生物。

經由流程7-13製備之吲哚可經由流程17中所示之方法在

3位置甲基化。

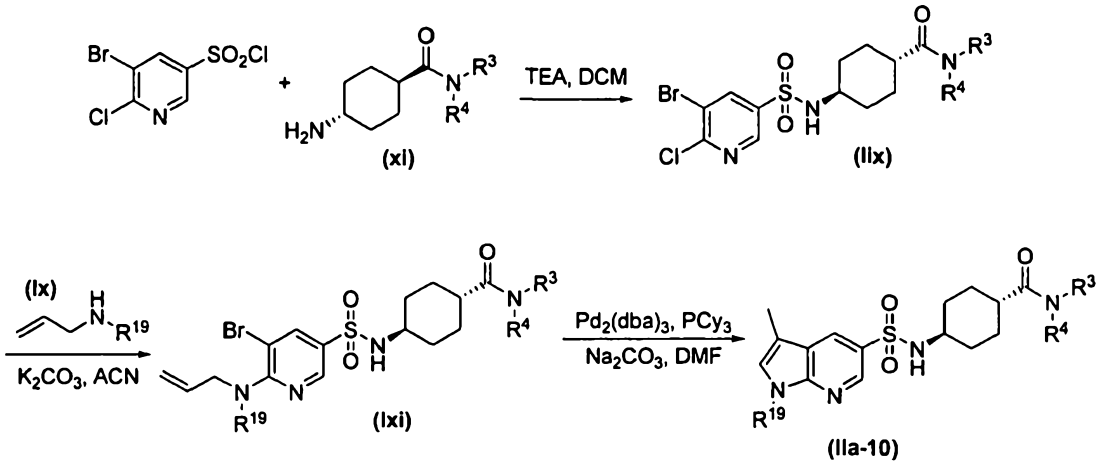
流程17



在此流程中，N-烷基吲哚衍生物(ivii)係藉由與埃申莫澤爾鹽(Eschenmoser's salt)(氯化亞甲基甲銨)反應，接著與乙醯氯及三乙醯氧基硼氫化鈉反應而在3位置甲基化。

可經由流程18製備氮雜吲哚衍生物。

流程18

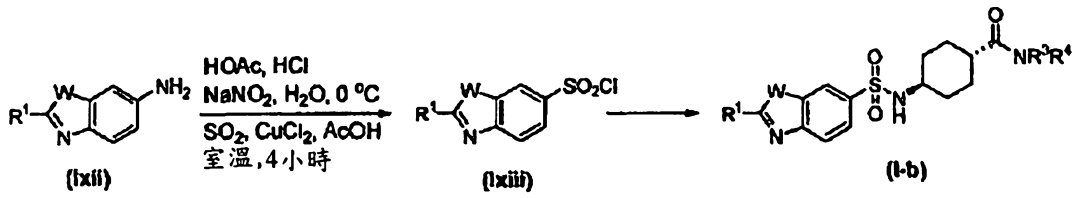


胺(xi)與5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯氯形成磺醯胺之初始縮合係如先前流程中所說明。烯丙胺衍生物(其中R_{19}=H或低碳烷基)置換鄰近吡啶氮之氯基，且使所得烯丙胺衍生物(Ixi)在鈀催化反應中環化以形成由式(IIa-10)表示之本發明化

合物。

當必要之苯并噁唑或苯并噻唑磺醯氯係市售時，A環為苯并噁唑或苯并噻唑之本發明化合物可如對流程1所述來製備。另外，必要之磺醯氯可如流程19中所揭示來製備。

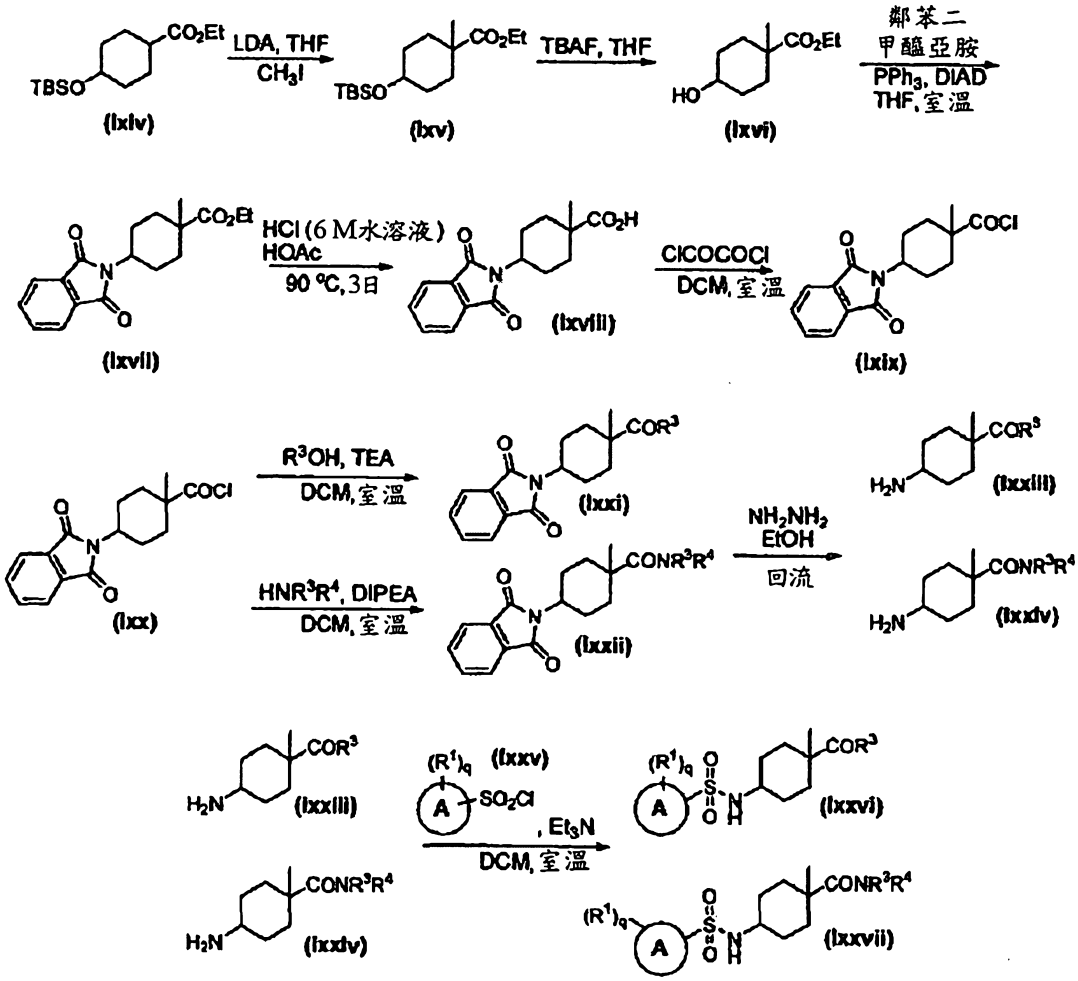
流程19



其中W為-O-或-S-。

R^2為烷基之本發明化合物可根據流程20製備。

流程20

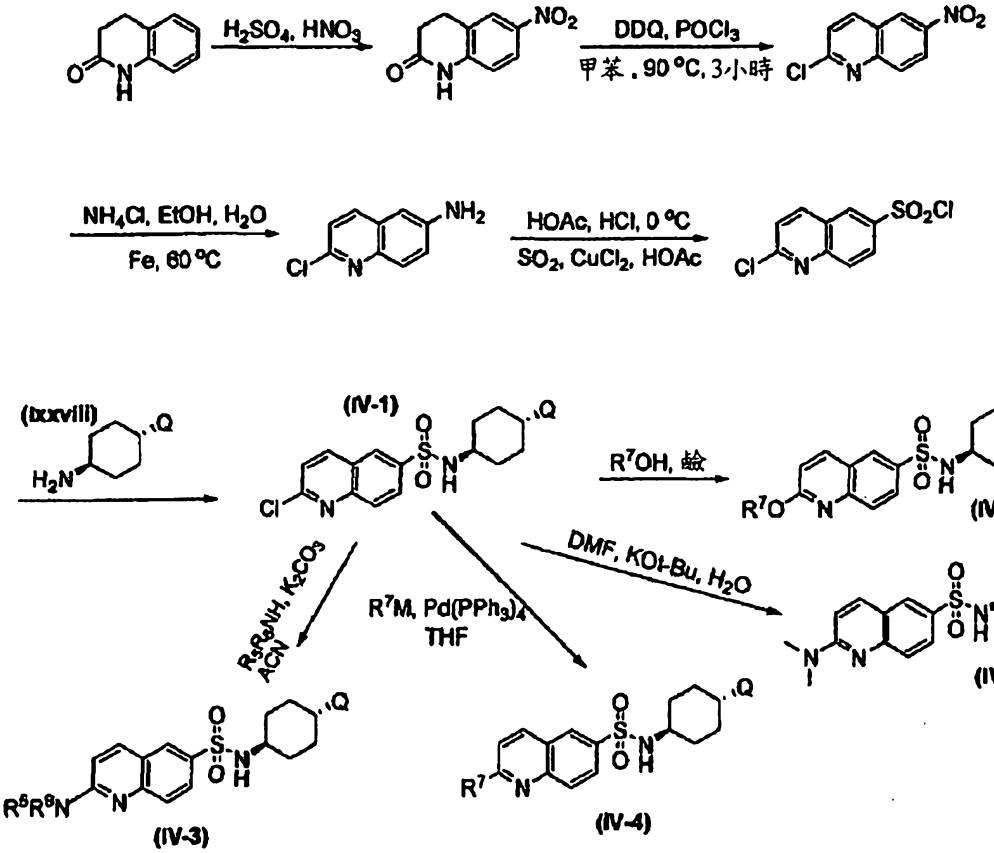


在流程20中，以強鹼(LDA)將TBS保護之4-羥基環己烷

甲酸乙酯(lxiv)去質子化，且以烷基鹵化物(例如碘代甲烷)將所得酯烯醇鹽烷基化以形成(lxv)。TBS保護之醇接著經脫除保護基且經由光延反應(Mitsunobu reaction)用鄰苯二甲醯亞胺轉化為胺(lxvii)，接著酯水解，轉化為酸氯化物，與胺偶合以形成醯胺(lxxii)，或用醇形成酯(lxxi)。接著以肼處理醯胺(lxxii)或酯(lxxi)以移除鄰苯二甲醯亞胺基。如對於先前流程(例如流程1)所述，所得胺(lxxiii)或(lxxiv)與芳基磺醯氯(lxxv)之縮合提供R^2為烷基之本發明化合物。在此流程中，芳基磺醯氯(lxxv)可為市售衍生物，或可為諸如先前流程中所述之中間物。

A環為喹啉之本發明化合物可根據流程21製備。

流程21

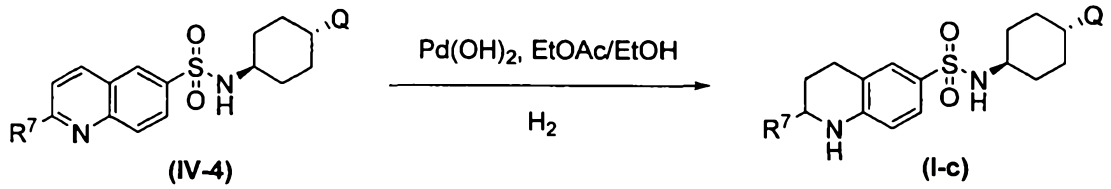


其中R^5、R^6及R^7各自獨立地為烷基、芳基烷基、雜芳基、雜環基、雜芳基烷基或雜環基烷基

在流程21中，製備氯喹啉磺醯氯，接著使其與胺基環己烷衍生物(lxxviii)縮合形成由式(IV-1)表示之本發明化合物。由式(IV-1)表示之化合物可藉由使用多種親核試劑置換氯基以形成烷氧基喹啉(IV-2)、胺基喹啉(IV-3)及(IV-5)及烷基衍生物(IV-4)來衍生。

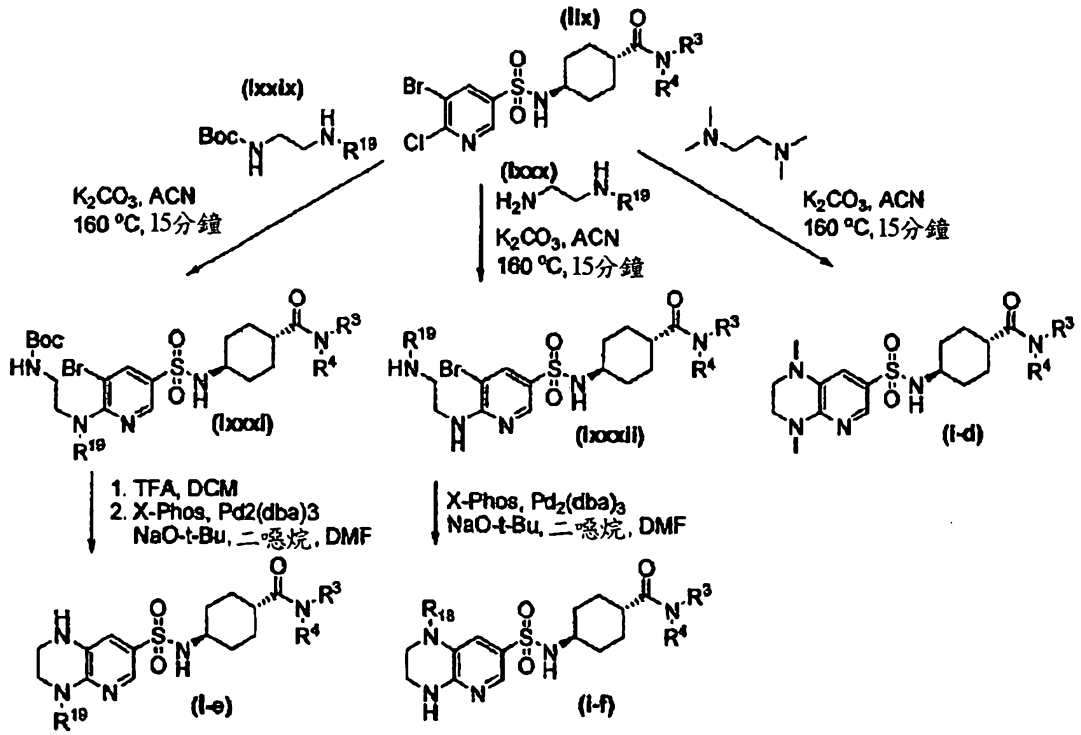
四氫喹啉衍生物可藉由催化氫化(如以下流程21A中所示製備之2-烷基喹啉衍生物所示)來製備：

流程21A



根據流程22製備四氫吡啶并吡嗪系統。

流程22

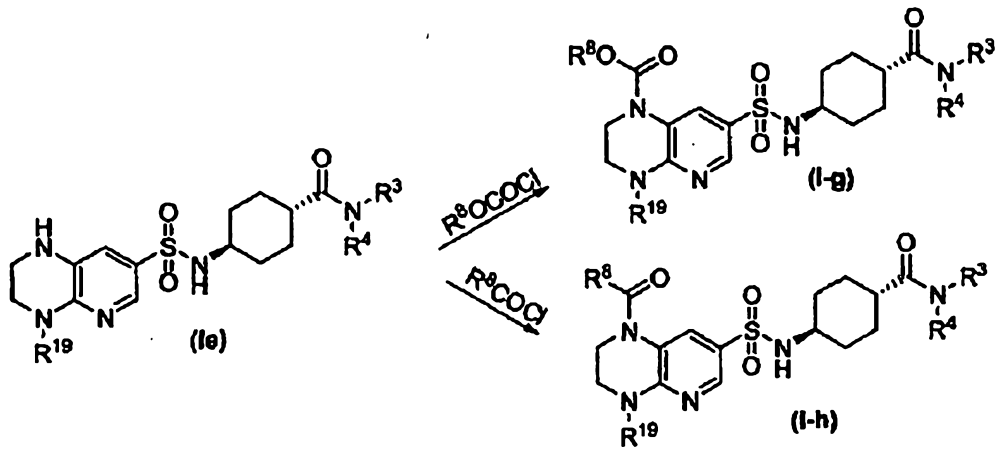


使5-溴-6-氯-3-吡啶磺醯胺衍生物(lix)(如流程18中所示

自市售5-溴-6-氯吡啶磺醯氯製備)與二胺(lxxix)、(lxxx)或N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺縮合以如所示分別形成四氫吡啶并吡嗪衍生物(I-e)、(I-f)或(I-d)。

如流程22A中所示，吡嗪氮亦可用氯甲酸酯或酸氯化物醯化以形成醯胺或胺基甲酸酯衍生物：

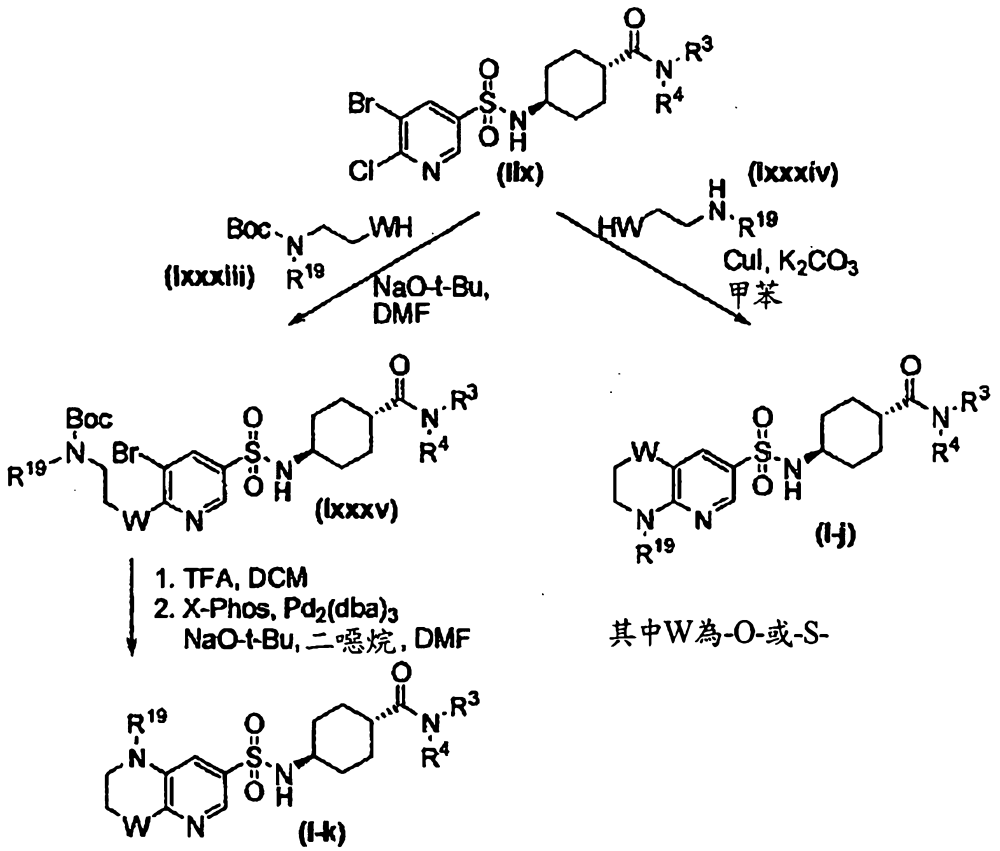
流程22A



其中R^8為烷基或環烷基。

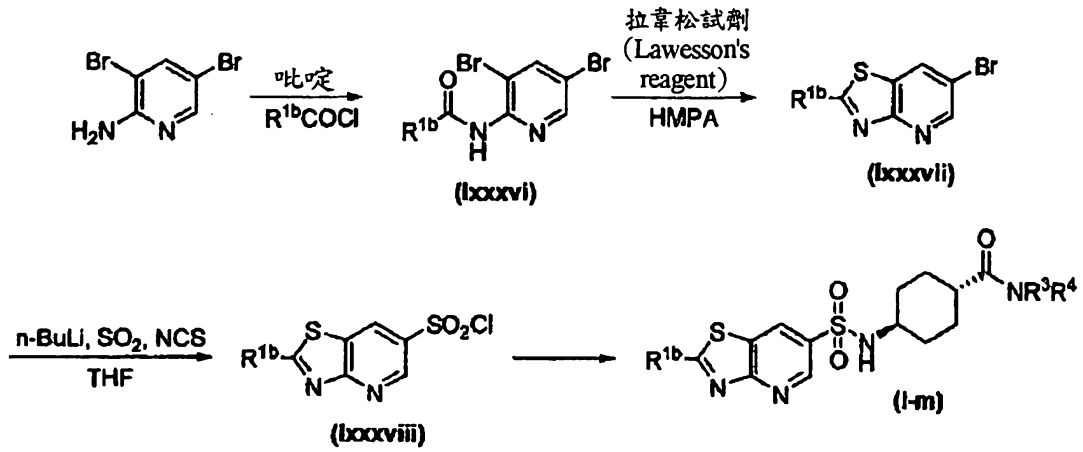
吡啶并噁嗪及吡啶并噻嗪可藉由類似於流程22中所示之程序的程序(如流程23所說明)製備。

流程23



如流程1中，噁唑并吡啶或噻唑并吡啶磺醯氯可如流程24-25中說明來製備，接著轉化為本發明之磺醯胺化合物。

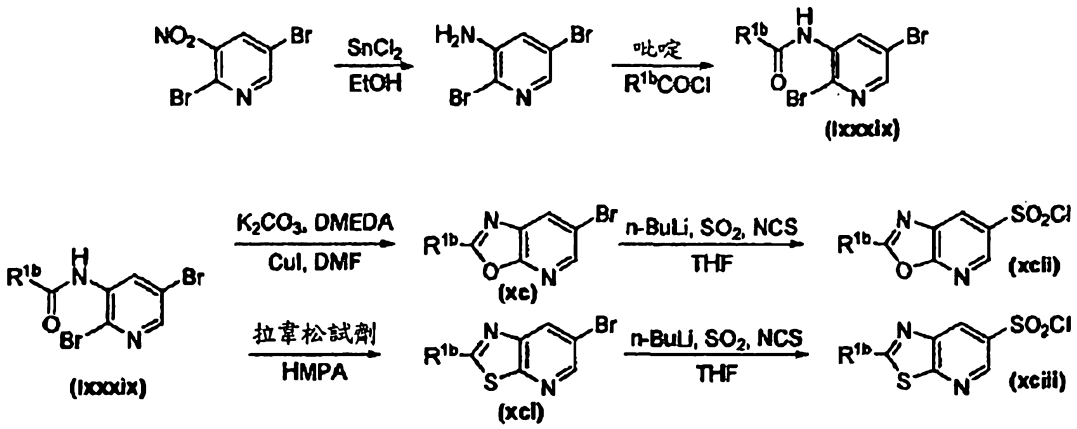
流程24



在流程24中，將3,5-二溴吡啶-2-胺醯化，接著使用拉韋

松試劑環化以形成噻唑并吡啶(lxxxvii)。鹵素-金屬交換之後用二氧化硫及N-氯丁二醯亞胺進行磺化及氯化提供必要之磺醯氯(lxxxviii)。使用如先前流程中所述之標準方法將磺醯氯(lxxxviii)轉化為本發明之最終磺醯胺衍生物(I-m)。

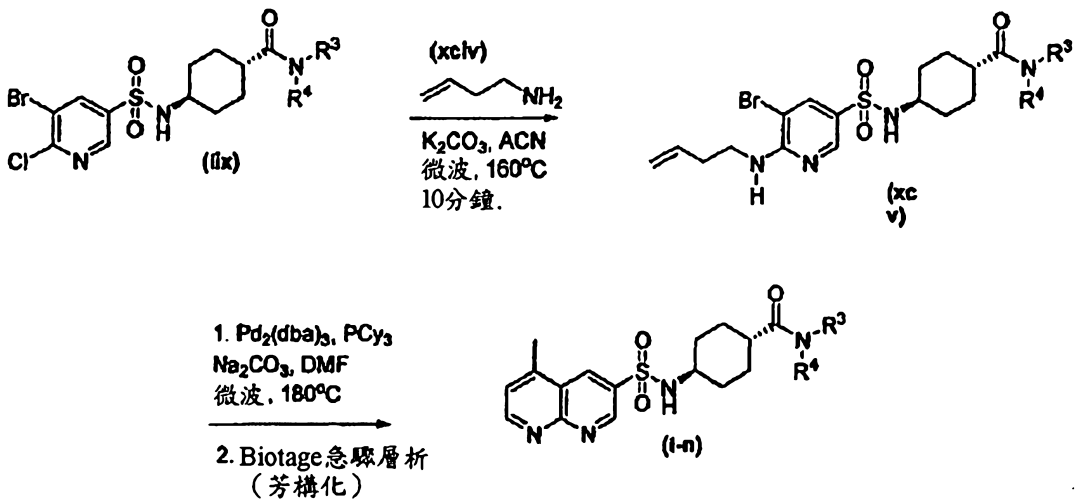
流程25



程25類似於流程24，但以異構二溴胺基吡啶為起始物，提供噻唑并吡啶(xciii)或噁唑并吡啶(xcii)磺醯氯，接著將其轉化為最終磺醯胺衍生物，如流程1中所述。

嗪啶磺醯胺衍生物可如流程26中概述來製備。

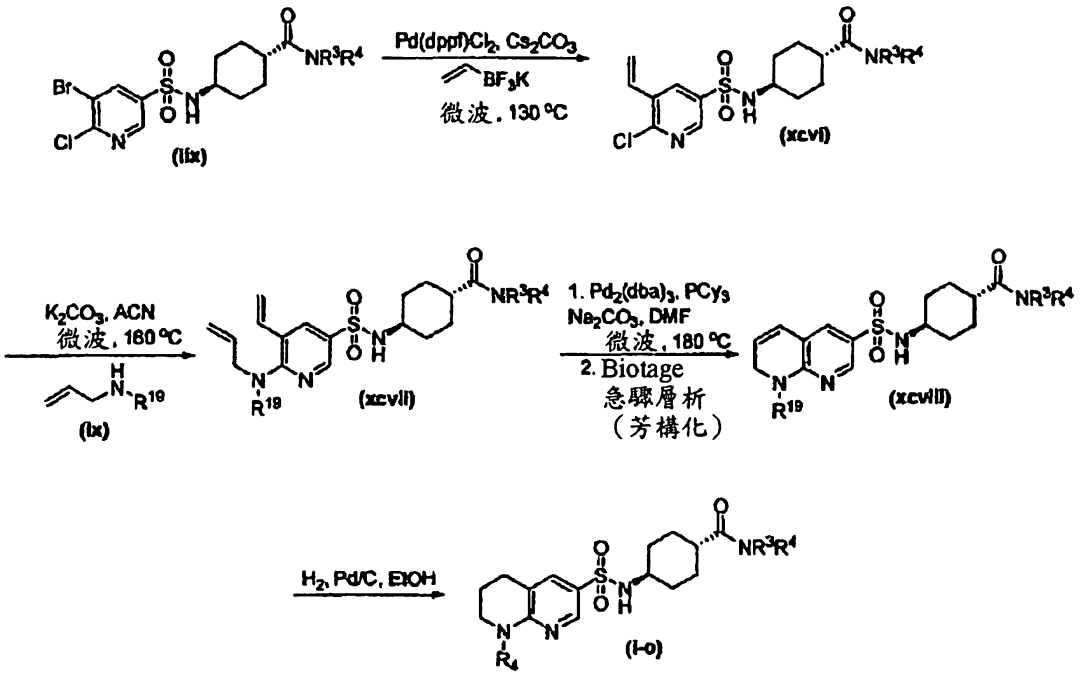
流程26



如流程18中所述來製備化合物(lix)。以胺基丁烯衍生物(xciv)置換氯基，接著鈀催化環化及隨後芳構化提供由式(I-n)表示之本發明嗒啶衍生物。

可如流程27中所揭示來製備四氫嗒啶衍生物。

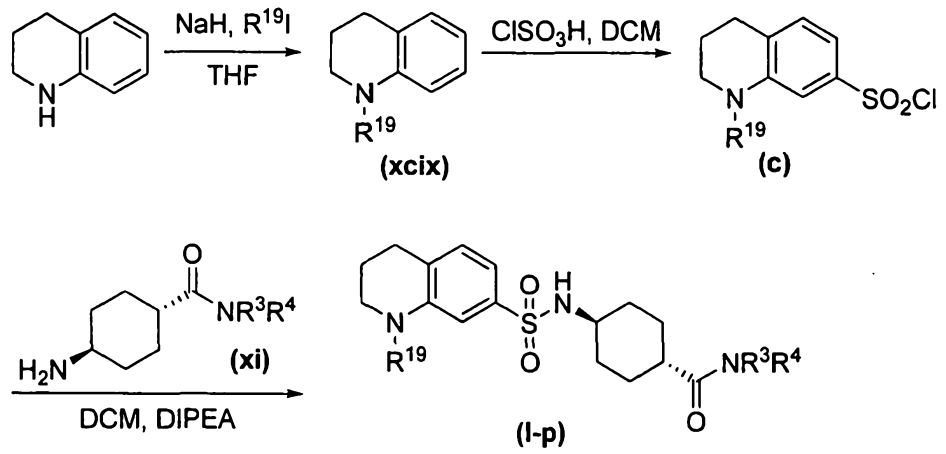
流程27



如流程18中製備起始磺醯胺(lix)。成環複分解反應形成二氫嗒啶(xcviii)，接著使其還原為由式(I-o)表示之四氫嗒啶。

四氫喹啉磺醯胺衍生物可如流程28中概述來製備。

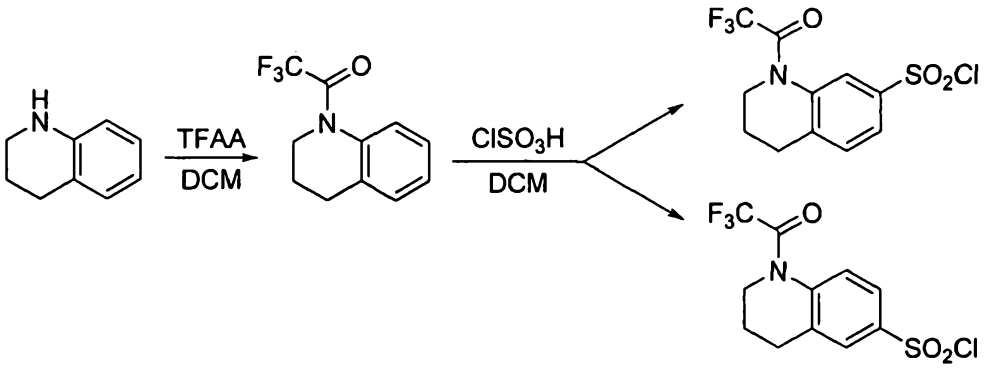
流程28

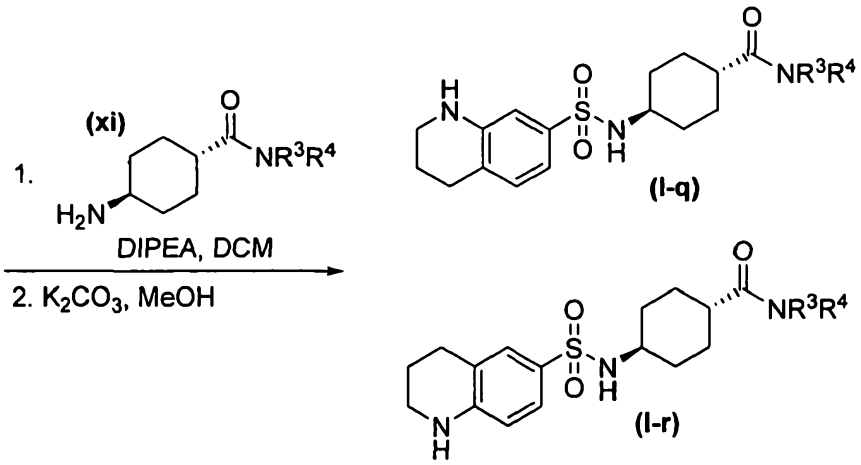


烷基化(或經保護之)四氫喹啉(xcix)之氯磺醯化提供磺醯氯(c)，接著使其與胺基醯胺(xi)偶合(參看流程1)以提供由式(I-p)表示之本發明之磺醯胺衍生物。

在此流程之修改中，將游離胺保護為三氟乙酸酯，接著氯磺醯化，得到兩種異構磺醯氯，如流程28A中所示：

流程28A



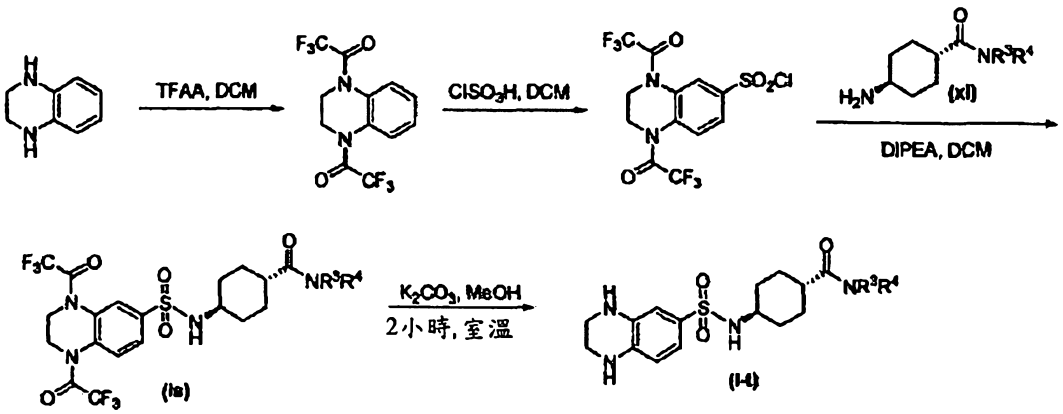


使磺醯氯與如上所述之胺基環己烷甲醯胺(xi)偶合，接著藉由層析分離異構體混合物。以多種經取代之四氫喹啉為起始物，此程序亦可適用。

四氫喹啉氮可用酸氯化物、氯甲酸酯或異氰酸酯醯化以分別形成醯胺、胺基甲酸酯或脲，如流程22A中所揭示。

喹喏啉磺醯胺衍生物可如流程29中概述來製備。

流程29

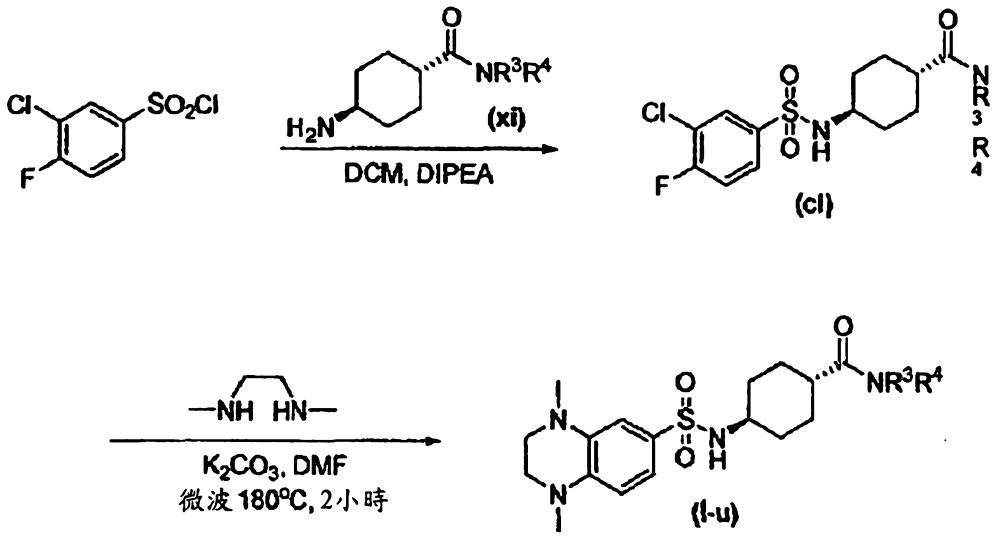


如流程22A中所揭示，式(I-t)化合物之吡嗪NH基團可用酸氯化物醯化以形成醯胺、用氯甲酸酯醯化以形成胺基甲酸酯或用異氰酸酯醯化以形成脲。

起始之未經取代之喹喏啉為市售。如流程1中所揭示，中間物胺基環己烷甲醯胺係用磺醯氯製備及縮合。

二N-烷基化喹喏啉衍生物係如流程30中所揭示來製備。

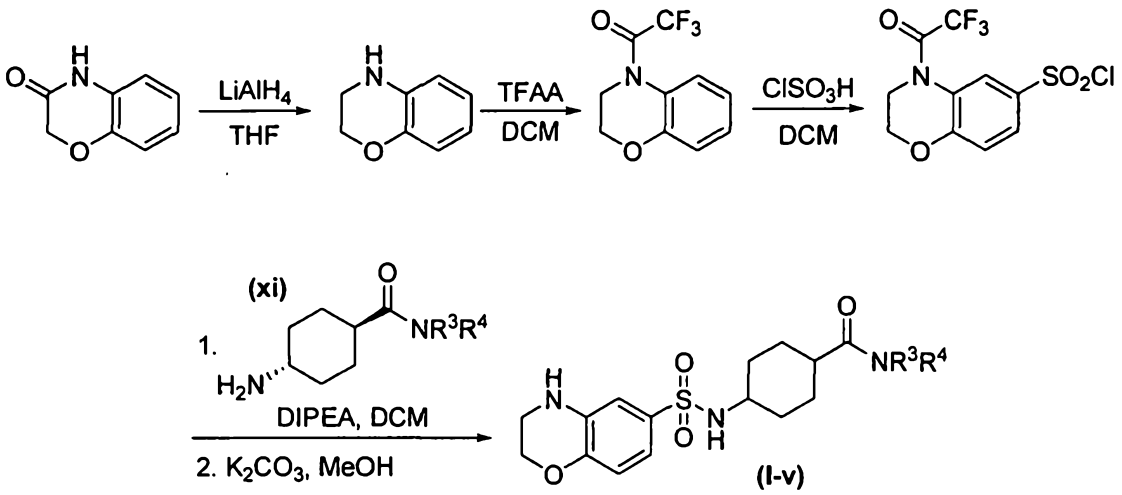
流程30



在此情況下，起始磺醯氯為市售。如流程1中所揭示，中間物胺基環己烷甲醯胺(xi)係用磺醯氯製備及縮合。

噁嗪衍生物係如流程31中所述來製備。

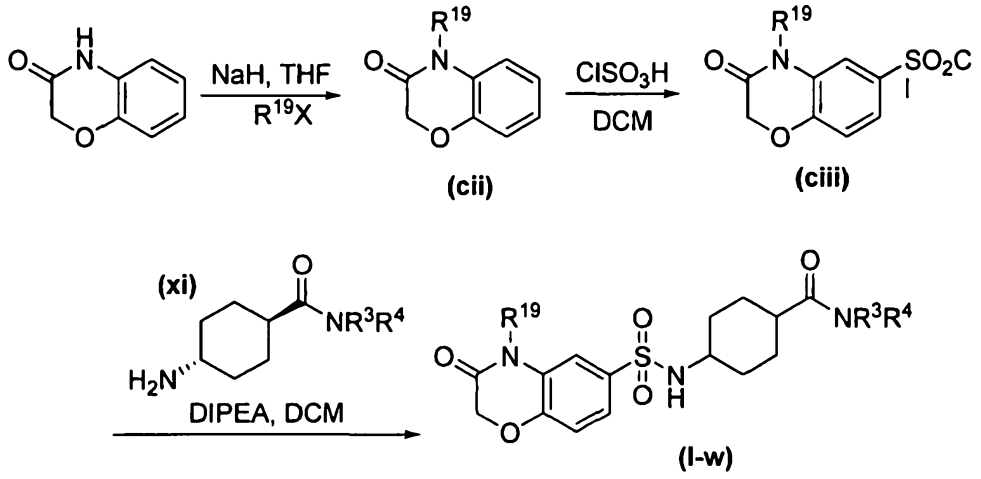
流程31



在流程31中，起始之2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮為市售。以三氟乙酸酯形式保護氮之後進行氯磺醯化，與胺基環己烷甲酸酯(**xi**)縮合(參看流程1)，且脫除保護基以提供由式(**I-v**)表示之本發明磺醯胺。

N-烷基化噁嗪酮衍生物係藉由修改此程序(如流程32中所述)來製備。

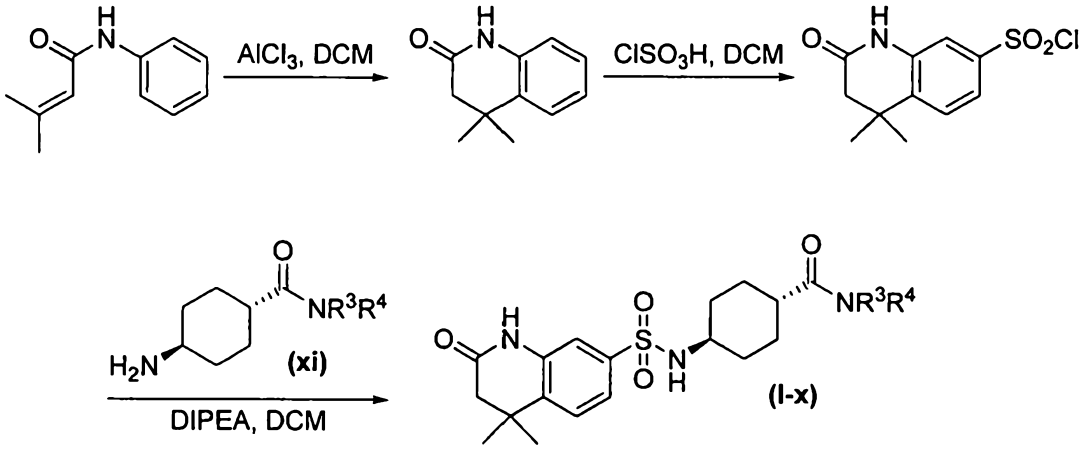
流程32



在流程32中，將噁嗪酮衍生物烷基化，接著氯磺醯化，得到磺醯氯(**cii**)。使磺醯氯(**cii**)與胺基環己烷甲醯胺(**xi**)縮合以提供由式(**I-w**)表示之本發明之磺醯胺。

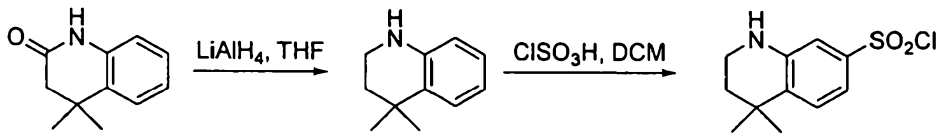
根據流程33製備相關系列二氫喹啉酮類似物。

流程33



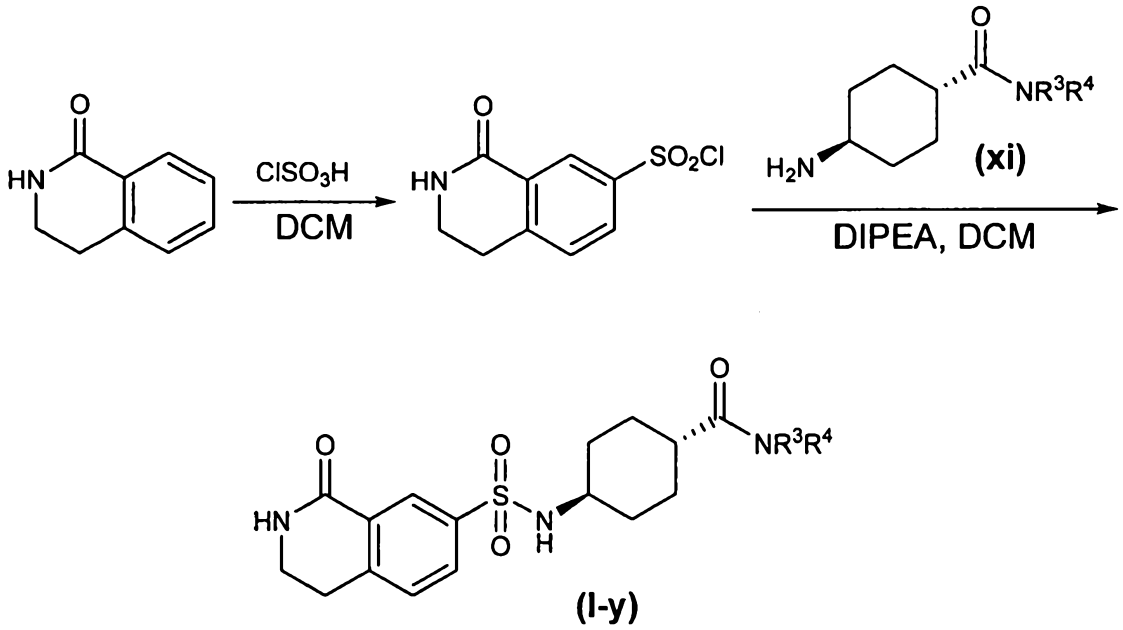
如下製備二氫喹啉酮：將苯基丁烯醯胺路易斯酸(Lewis acid)介導環化，接著氯磺醯化且與胺基環己烷甲醯胺(**xi**)縮合(如流程1中概述)，得到由式(**I-x**)表示之本發明之磺醯胺。如下文在流程33A中指示，最初形成之二氫喹啉酮可還原為四氫喹啉且經氯磺醯化以提供磺醯氯，其可按照流程1中所述之程序轉化為磺醯胺。

流程33A



如流程33B中所示，將此程序之變體用以製備類似之二氫異喹啉酮衍生物：

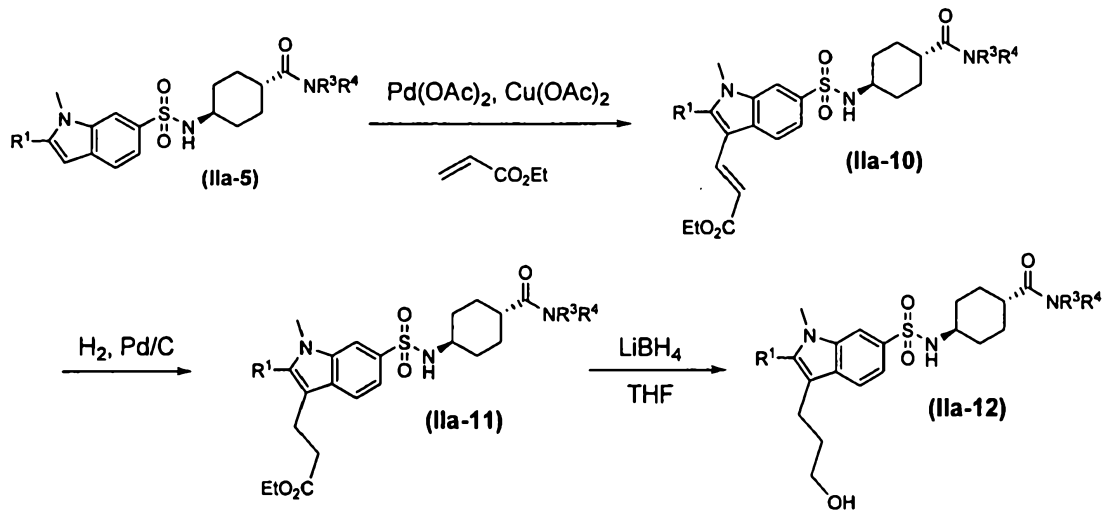
流程33B



如流程22A中所揭示，式(I-y)中四氫喹啉之游離NH基團可用酸氯化物醯化以形成醯胺、用氯甲酸酯醯化以形成胺基甲酸酯或用異氰酸酯醯化以形成脲。

吲哚衍生物可使用流程34中所示之鈀催化烷基化反應在3位置烷基化。

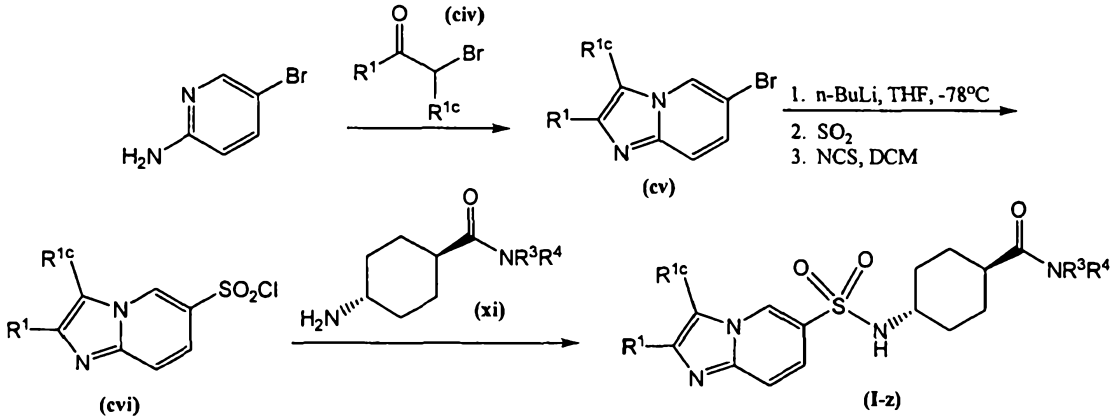
流程34



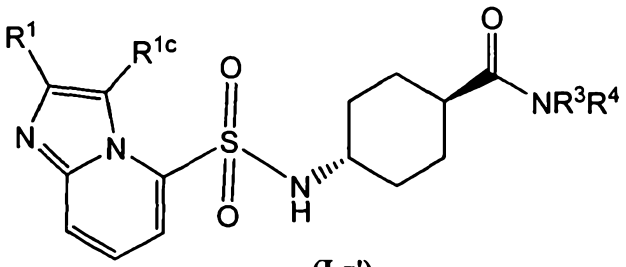
在流程34中，3-烷基化化合物(IIa-10)可如所示藉由還原飽和酯(IIa-11)之雙鍵且將酯還原為醇(IIa-12)來轉化。

該方法已應用於本發明之吲哚衍生物，其中L^1處於吲哚之5及6取代位置。在一個較佳實施例中，L^1為$-S(O)_2NH-$。

流程35



將流程35中所示之反應用於製備具有咪唑并吡啶磺醯胺部分之類似物。在此類化合物中，R^1及NR^3R^4係如先前所述；R^{1c}可為氫或低碳烷基。在一些情況下，最初形成之有機鋰物質發生遷移，引起在鄰近吡啶氮之吡啶碳原子上形成磺醯氯，產生如下所示之異構類似物：

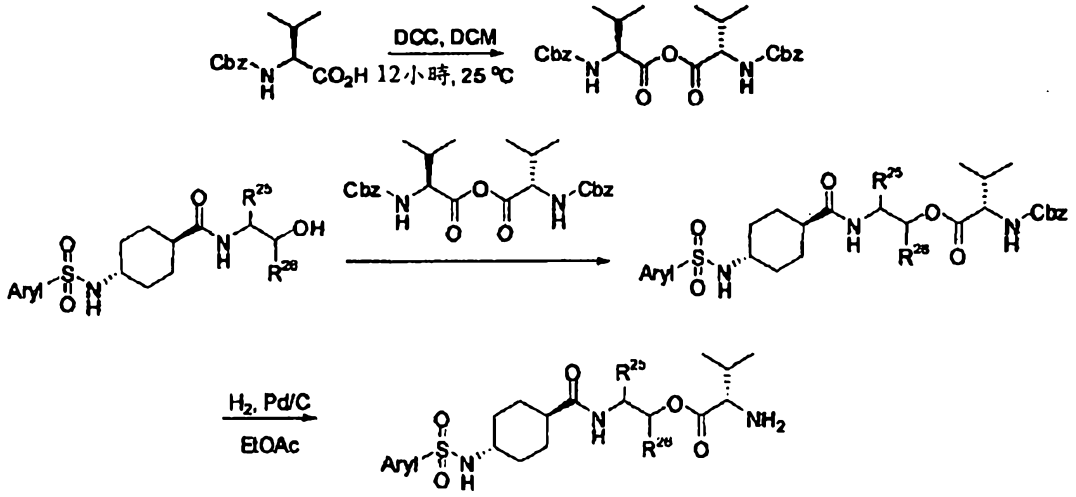


(I-z')

前藥

流程36揭示製備胺基酸前藥，其可自包含醇基之本發明化合物製備。下文流程中展示胺基保護之纈胺酸以便說明。然而，任何天然存在之胺基酸及非天然胺基酸均可藉由此方法製備。

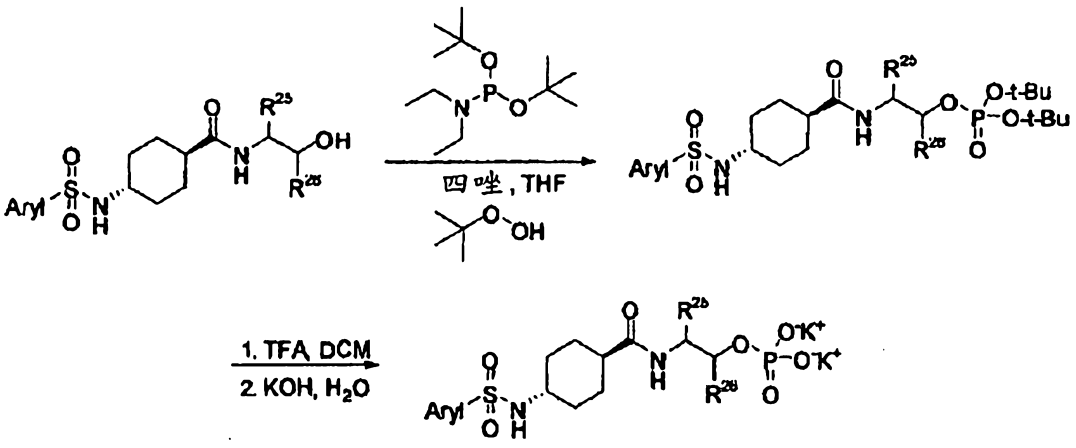
流程36



在流程36中，芳基磺醯胺部分可代表本文所述之任何芳基磺醯胺。R^{25}及R^{26}各獨立地可為芳基、低碳烷基或氫。此流程亦可用於製備醇之胺基酸酯前藥，其中使醇附於與上述類似之結構中之芳基磺醯胺部分。

流程37揭示製備磷酸酯前藥，其可自具有醇基之本發明化合物製備。

流程37



在流程37中，芳基磺醯胺部分可表示本文所述之任何芳基磺醯胺。R^{25}及R^{26}各獨立地可為芳基、低碳烷基或氫。此流程亦可用於製備醇之磷酸酯前藥，其中使醇附於與上述類似之結構中之芳基磺醯胺部分。

例證

以下特定實例意欲說明本發明而不限制其範疇。

藉由多種方法分析藉由此等方法製備之化合物以測定身分及純度。此等方法包括NMR、質譜及HPLC。使用多種HPLC方法且將其描述於下表中。

表1. HPLC方法

方法	描述	
A	管柱	SunFire C18 20×4.6 mm，3.5 μm
	柱溫：	40℃
	溶離劑A：	H_2O，B：乙腈，均含有0.1% TFA
	流動速率：	3.0 mL/min
	梯度	5-100% B，4.0分鐘(**A1**)或15-90% B，4.0分鐘(**A2**)
B	管柱：	SunFire C18 20×4.6 mm，3.5 μm
	柱溫：	室溫
	溶離劑：	A：H_2O，B：乙腈，均含有0.1% TFA
	流動速率：	3.0 mL/min
	梯度：	5-50% B，4.0分鐘(**B1**)或10-70% B，4.0分鐘(**B2**)
C	管柱：	Waters X Terra C18 30×3 mm，2.5 μm
	柱溫：	室溫
	溶離劑：	A：H_2O(含有5%乙腈及0.05% TFA)，B：乙腈(含有0.05% TFA)
	流動速率：	0.7 mL/min
	梯度：	10-95% B，1.5分鐘，接著95% B，1分鐘
D	管柱：	Phenomenex Luna C8 50×5 mm，4.6 μm
	柱溫：	室溫
	溶離劑：	A：H_2O，B：乙腈，均含有0.1% TFA
	流動速率：	3 mL/min
	梯度：	10-100% B，15分鐘
E	管柱：	Waters Atlantis C18 150×4.6 mm，5.0 μm
	柱溫：	室溫
	溶離劑：	A：H_2O，B：乙腈，均含有0.1% TFA
	流動速率：	1.4 mL/min
	梯度：	0-95% B，19分鐘

F	管柱：	Phenomenex Gemini C18 50×4.6 mm,
	柱溫：	室溫
	溶離劑：	A：H_2O，B：乙腈，均含有0.1% TFA
	流動速率：	3 mL/min
	梯度：	10-100% B，15分鐘
G	管柱：	Waters Xterra C8 100×4.6 mm
	柱溫：	室溫
	溶離劑：	A：含5 mM NH_4OH之H_2O，B：乙腈，均含有0.1% TFA
	流動速率：	3 mL/min
	梯度：	5-100% B，15分鐘
H	管柱：	Inertsil C8-3, 3 cm×33 mm×3.0 μM
	柱溫：	50℃
	溶離劑：	含5 mM碳酸氫銨之乙腈/甲醇
	流動速率：	2 mL/min
	梯度：	40-95%，2分鐘

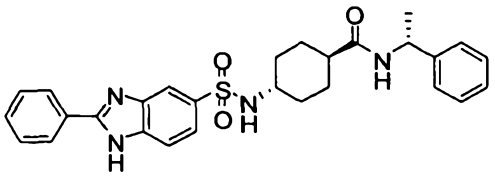
表 2. 常 用 縮 寫

縮寫	描述
Bn	苯甲基
Boc	第三丁氧羰基
CAN	硝酸高鈰銨
DCC	1,3-二環己基碳化二亞胺
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIPEA	二異丙基乙胺
DMAP	N,N-二甲基吡啶-4-胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EDCI	1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙基)碳化二亞胺
h	小時
HATU	六氟磷酸2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3,-四甲鋁
HOBt	1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇
HPLC	高效液相層析
HV	高真空

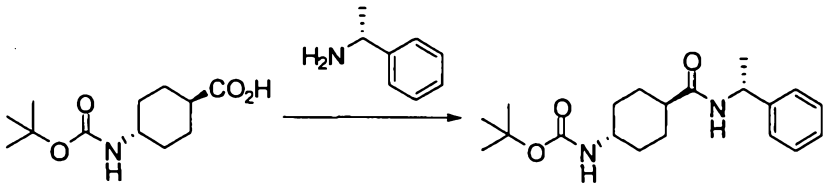
LC-MS	液相層析-質譜分析
LDA	二異丙胺基鋰
min	分鐘
mL	毫升
MS-Es	電噴霧質譜分析
NMM	N-甲基嗎啉
rt	室溫
TBAF	氟化四丁銨
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃
t_R	滯留時間
Xphos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

實例1

製備(1*r*,4*R*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺。



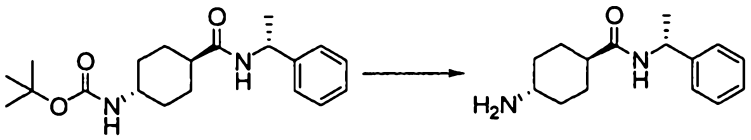
步驟1. 製備(1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-苯基乙基胺甲醯基)環己基胺基甲酸第三丁酯



將反式4-第三丁氧羰基胺基-環己烷甲酸(5 g，20.5 mmol)溶解於THF中，向其添加三乙胺(3 mL)。將反應混合物冷卻至0℃，且逐滴添加氯甲酸異丁酯(2.8 g，20.7 mmol)之THF溶液。在室溫下攪拌所得白色懸浮液30分鐘，此後逐滴添加4-氟-(R)-1-苯基-乙胺(2.9 g，20.5

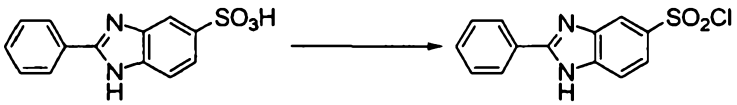
mmol)之THF溶液。接著在室溫下攪拌反應混合物4小時，此後LC-MS顯示一個對應於所需產物之主峰。濃縮反應混合物，且用水(250 mL)稀釋殘餘物。過濾所得白色沈澱物，以乙醚洗滌，得到無水白色固體狀{4-[(R)-1-(4-氟-苯基)-乙基胺甲醯基]-環己基}-胺基甲酸第三丁酯(5.2 g；MS: $(M+H)^+$=347.34)。

步驟2. 製備(1*r*,4*R*)-4-胺基-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺



將(1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-苯基乙基胺甲醯基)環己基胺基甲酸第三丁酯(5.2 g)溶解於DCM(50 mL)中，向此添加TFA。在室溫下攪拌所得混合物45分鐘。物質之LC-MS顯示一個對應於所需產物之主峰。接著濃縮反應混合物，得到透明油狀物。接著將油狀物溶解於乙醚(200 mL)中，向此添加HCl(乙醚中之2 M溶液)(20 mL)。在室溫下攪拌所得混合物2小時，產生白色沈澱物，其藉由過濾收集且以乙醚洗滌(4.1 g；MS: $(M+H)^+$=247.25)。

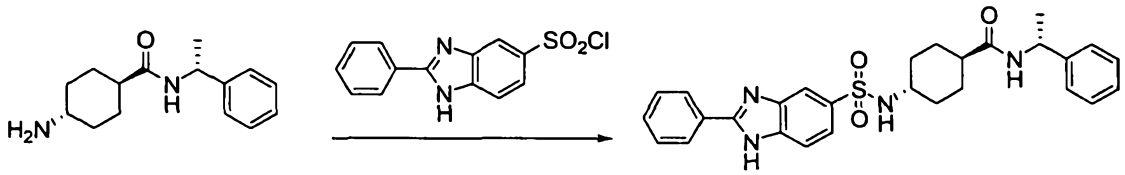
步驟3. 製備2-苯基-1H-苯并咪唑-5-磺醯氯



在室溫下合併亞硫醯氯(100 mL)與2-苯基-1H-苯并咪唑-5-磺酸(24.5 g，89.4 mmol)。向所得漿料中添加2滴DMF。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著將反應混合物甲苯中，且

藉由過濾收集所得固體，以甲苯洗滌且在真空下乾燥，提供48.6 g仍含有一些起始物質之產物。接著以250 mL亞硫醯氯及1 mL DMF處理此粗產物(43.7 g)。將所得混合物加熱至回流歷時3.5小時，在室溫下攪拌3小時。發生可觀之膨脹，反應液似乎固化，且在再攪拌下再添加150 mL亞硫醯氯。接著冷卻反應混合物，添加甲苯，且藉由過濾收集產物，以甲苯洗滌，且在真空下乾燥，得到51 g白色固體(MS: $(M+H)^+$=293.1)。

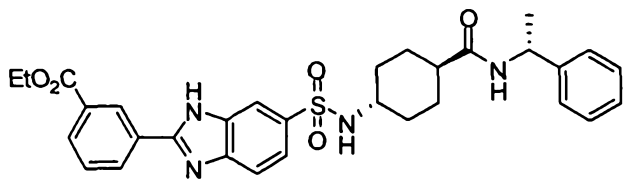
步驟4. 製備(1*r*,4*R*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺



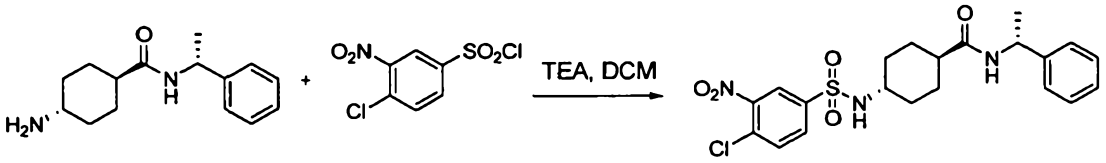
在室溫下將磺醯氯(118 mg，0.4 mmol)添加至胺基醯胺(100 mg，0.4 mmol)及三乙胺(0.228 mL，1.6 mmol)之DCM(3 mL)溶液中。反應在10分內鐘完成。在真空下濃縮反應混合物，溶解於50 mL乙酸乙酯中，以三份50 mL水洗滌，乾燥及濃縮，得到粗產物。

實例2

製備3-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-苯基乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)苯甲酸乙酯。

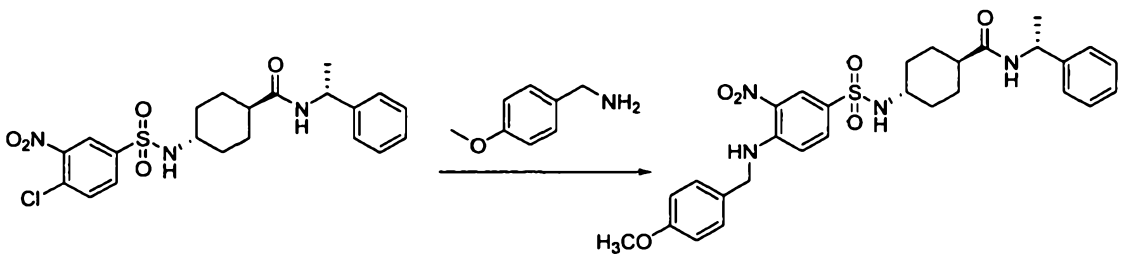


步驟1. 製備(1*r*,4*R*)-4-(4-氯-3-硝基苯基磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺



在室溫下將4-氯-3-硝基-苯磺醯氯(1.41 g，5.5 mmol)添加至(1*r*,4*R*)-4-胺基-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺(1.133 g，4.6 mmol；如為實例1所述來製備)及5.12 mL(3.72 g，36.8 mmol)之DCM(15 mL)溶液中。攪拌混合物1小時，接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於50 mL乙酸乙酯中且以50 mL飽和碳酸氫鈉水溶液、2份50 mL 1 N HCl水溶液洗滌，接著乾燥(Na_2SO_4)且濃縮得到產物。將粗產物懸浮於10 mL乙酸乙酯中，在超音波浴中攪動，且過濾。以少量乙酸乙酯洗滌淺褐色固體且乾燥得到1.06 g產物(MS: $(M+H)^+$=466.18)。

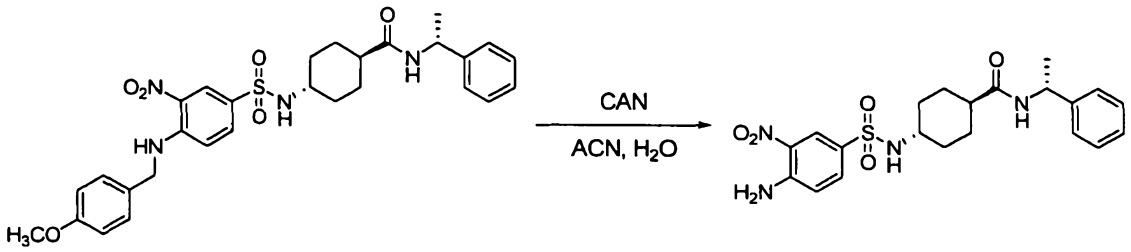
步驟2. 製備(1*r*,4*R*)-4-(4-(4-甲氧基苯甲胺基)-3-硝基苯基磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺。



將先前步驟之氯-硝基苯磺醯胺(1 g，2.15 mmol)與4-甲氧基-苯甲基胺(5.57 mL，42.92 mmol)之混合物加熱至80℃。形成黃色溶液，接著形成稠沈澱物。再添加20 mL 4-甲氧基-苯甲基胺及20 mL THF，且再在80℃下攪拌混合

物25分鐘。將水(200 mL)添加至混合物中，且在超音波浴中攪動燒瓶，接著過濾。以水及少量乙醚洗滌固體產物，得到1.2 g黃色固體(MS: $(M+H)^+$=567.40)。

步驟3. 製備(1*r*,4*R*)-4-(4-胺基-3-硝基苯基磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺。



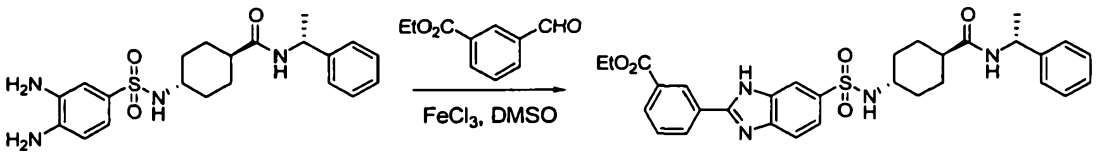
將先前步驟之產物(1.2 g，2.15 mmol)添加至乙腈(40 mL)與水(1 mL)之混合物中。向所得非均勻混合物中添加3.53 g(6.44 mmol)硝酸高鈰銨(CAN)。在約0.5小時後反應混合物變均勻。添加乙酸乙酯(200 mL)及水(100 mL)。分離各層，且以50 mL份之乙酸乙酯萃取水層兩次。以100 mL飽和NaCl水溶液洗滌經合併之有機溶液，乾燥(Na_2SO_4)。將甲苯(20 mL)添加至有機溶液中，且在真空下將所得溶液濃縮至約5 mL之體積，此後添加50 mL庚烷以使產物沈澱。過濾所得非均勻混合物，且以少量正庚烷沖洗固體產物，得到850 mg呈黃色固體狀之產物(MS: $(M+H)^+$=447.17)。

步驟4. 製備(1*r*,4*R*)-4-(3,4-二胺基苯基磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺



向250 mL圓底燒瓶中先前步驟之硝基胺苯(828 mg，1.85 mmol)之40 mL甲醇溶液中添加933 mg(14.8 mmol)甲酸銨及82 mg Pd/C(10重量%，50%水；Degussa型)。在氮氣下攪拌所得混合物2小時，此後其經由矽藻土過濾。添加乙酸乙酯(100 mL)，且以碳酸氫鈉水溶液(100 mL)洗滌溶液。以乙酸乙酯(3×100 mL)萃取水性萃取物，且乾燥(硫酸鈉)經合併之有機溶液且濃縮得到800 mg呈黃色固體狀之產物(MS: $(M+H)^+$=417.28)。

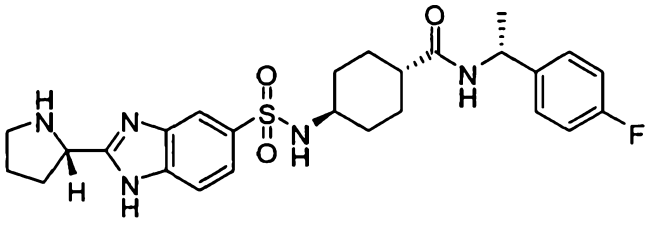
步驟5. 製備3-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-苯基乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)苯甲酸乙酯。



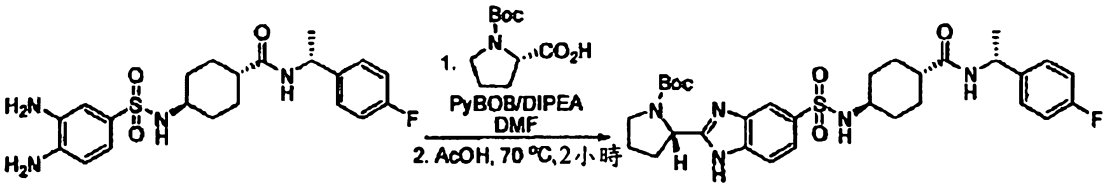
將41 mg(0.1 mmol)於DMSO(2 mL)中之溶液添加至3-甲醯基-苯甲酸乙酯(16 mg，0.9 mmol)中。添加氯化鐵(2 mg)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。剩餘一些起始物質，且再添加2 mg氯化鐵，接著繼續攪拌至多總共24小時。接著藉由HPLC(方法x)純化產物，得到26 mg產物。

實例3

(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



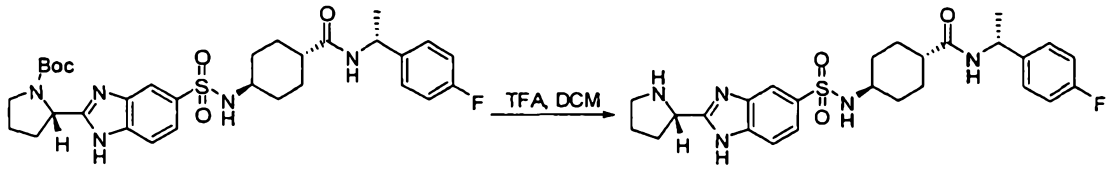
步驟1. 製備2-(5-(N-((1R,4r)-4-((R)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸(S)-第三丁酯



向二胺(0.1 g，0.23 mmol；如對實例2所述來製備，但併有(R)-1-(4-氟苯基)乙胺代替先前所用之消氟類似物)及N-Boc L-脯胺酸(49 mg，0.22 mmol)於DMF(2 mL)中之混合物中添加PyBOP(115 mg，0.23 mmol)且DIPEA(0.1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著將反應混合物傾入飽和氯化鈉水溶液與1 M鹽酸之混合物中且以乙酸乙酯萃取。經硫酸鎂乾燥有機溶液且在真空下濃縮得到產物(0.37 g)。

在5 mL乙酸中在70℃下加熱先前步驟之粗產物2小時，接著冷卻且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈黃色固體狀之粗產物。使用急驟層析(Biotage 12S管柱，以95:5乙酸乙酯/甲醇作為溶離劑)純化粗產物。獲得23 mg呈橙色膠狀之產物。

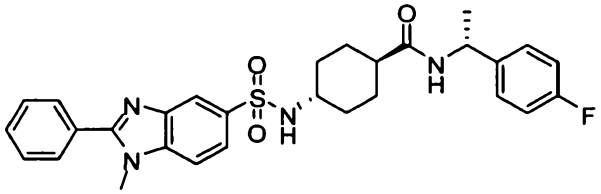
步驟2. 製備(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



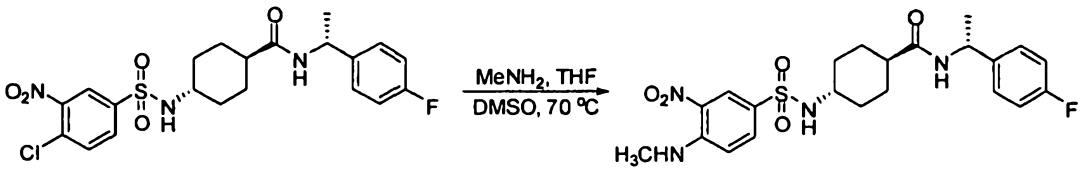
將步驟1之產物(23 mg，0.0375 mmol)溶解於2 mL DCM中，向此添加0.5 mL三氟乙酸。在室溫下攪拌反應液2小時且在真空下濃縮為黃色殘餘物。向此殘餘物中添加3 mL 2 M HCl之乙醚溶液。攪拌混合物且過濾得到8 mg呈鹽酸鹽形式之產物。

實例4

製備(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

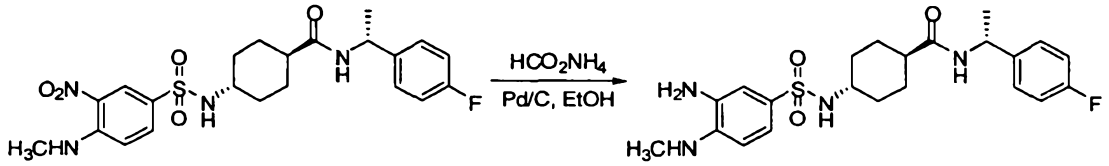


步驟1. 製備(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(4-(甲胺基)-3-硝基苯基磺醯胺基)環己烷甲醯胺



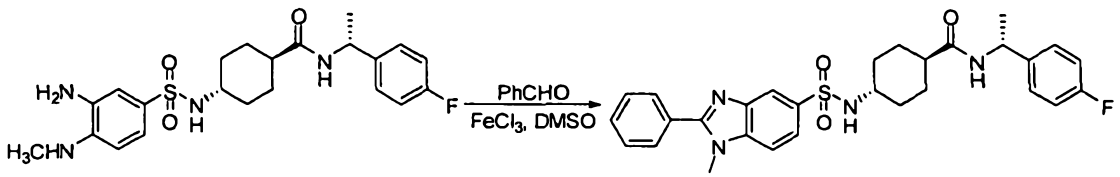
將氯硝基苯磺醯胺(0.396 g，0.818 mmol；對實例2所述來製備)溶解於1 mL DMSO中，向此添加1.23 mL 2 M(2.46 mmol)之THF溶液。在密封管中將混合物加熱至70℃隔夜。接著將反應混合物傾入水中且以乙酸乙酯萃取三次。乾燥($MgSO_4$)有機溶液且濃縮得到呈黃色固體狀之產物(0.413 g)。

步驟2. 製備(1*r*,4*R*)-4-(3-胺基-4-(甲胺基)苯基磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



根據實例2之步驟4中所述用於製備(1*r*,4*R*)-4-(3,4-二胺基苯基磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺之程序還原先前步驟之產物。將粗產物懸浮於水中且過濾，提供灰色黏性固體，接著將該固體溶解於甲醇中，過濾及濃縮。將所得褐色固體溶解於乙酸乙酯中且以水洗滌，乾燥($MgSO_4$)及濃縮，得到白色固體。在己烷中濕磨此物質且過濾得到白色固體(0.085 g)。濃縮濾液得到米色泡沫(0.124 g)。NMR表明兩個溶離份相同且按原樣用於下一步驟中。

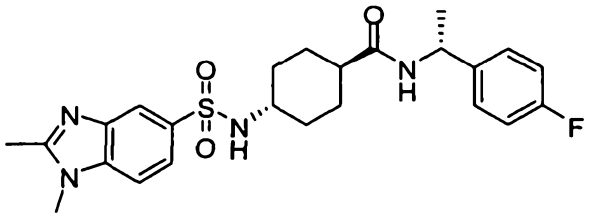
步驟3. 製備(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



如上對於製備3-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-苯基乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)苯甲酸乙酯所述使先前步驟之二胺(69 mg，0.153 mmol)與苯甲醛(16 mg，0.153 mmol)與氯化鐵(1.2 mg，0.008 mmol)在DMSO(1 mL)中縮合。獲得呈黃色固體狀之產物(0.031 g)。

實例5

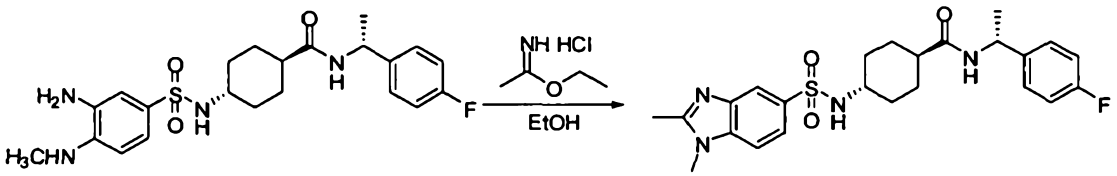
(1*r*,4*R*)-4-(1,2-二甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-磺醯胺基)-N-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



步驟1. 製備(1*r*,4*R*)-4-(3-胺基-4-(甲胺基)苯基磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

如實例4步驟2(上文)中所述來製備

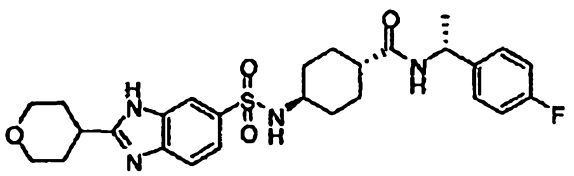
步驟2. 製備(1*r*,4*R*)-4-(1,2-二甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-磺醯胺基)-N-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

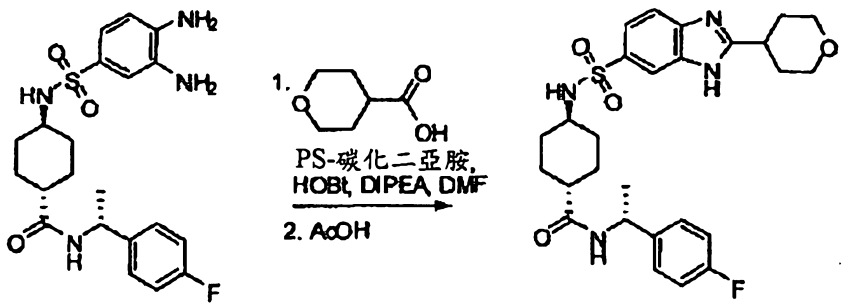


在乙醇(10 mL)中在回流下加熱先前步驟之二胺(0.05 g，0.111 mmol)及鹽酸乙醯亞胺乙酯(0.034 g，0.279 mmol)隔夜。在真空下移除乙醇且添加乙酸。繼續加熱(80℃)另外2小時，接著在真空下濃縮混合物。藉由使用水/乙腈梯度之C8 Luna管柱HPLC純化產物。合併相關溶離份且在真空下濃縮得到產物(21.7 mg)。

實例6

製備製備(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1H-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



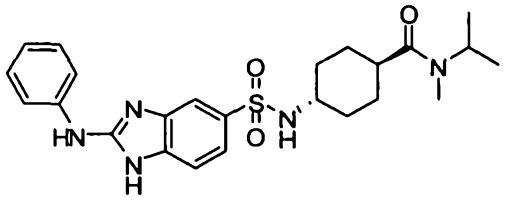


將PS-碳化二亞胺(0.276 g，0.345 mmol)懸浮於DMF中，向此添加四氫-2-H-哌喃-4-甲酸(0.1 g，0.230 mmol)之DMF溶液。接著添加HOBt(0.047 g，0.345 mmol)之DMF溶液且在室溫下震盪反應混合物20分鐘。接著添加(1*r*,4*R*)-4-(3,4-二胺基苯基磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺(與實例2之步驟1-4中所述之消氟類似物類似地製備)之DMF溶液且在室溫下震盪反應混合物隔夜。接著LC-MS顯示一個對應於所需產物之主峰。接著過濾反應混合物且濃縮。所得粗的褐色油狀物N-(2-胺基-4-(N-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)苯基)四氫-2*H*-哌喃-4-甲醯胺在未經進一步純化下便繼續使用。

將先前步驟之產物(0.25 g粗物質)溶解於AcOH(20 mL)中且加熱至80℃歷時1小時。LC-MS此時顯示一個對應於所需產物之主峰，接著濃縮反應混合物且使殘餘物在1 M NaOH與EtOAc之間分配。經$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且濃縮得到可移動橙色油狀物，其經由Biotage急驟管柱層析(2-20% EtOAc/MeOH)純化。彙集相關溶離份且濃縮得到橙色泡沫。經由製備型HPLC(10-45-100%水/CAN/0.1% TFA)進一步純化此物質。將相關溶離份冷凍及凍乾，得到呈白色粉末狀之產物(0.027 g-6%產率)。

實例7

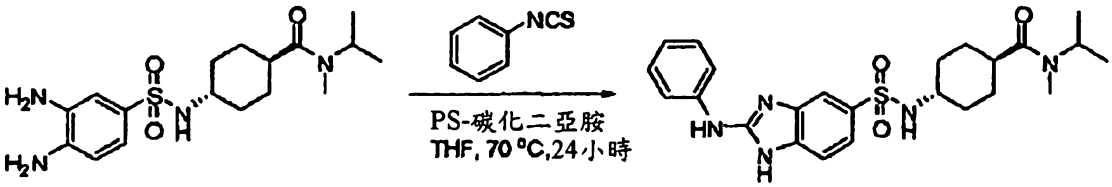
製備(1*r*,4*r*)-*N*-異丙基-*N*-甲基-4-(2-(苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



步驟1. 製備(1r,4r)-4-(3,4-二胺基苯基磺醯胺基)-N-異丙基-N-甲基環己烷甲醯胺

如對於實例2所述來製備此中間物二胺基苯基衍生物。

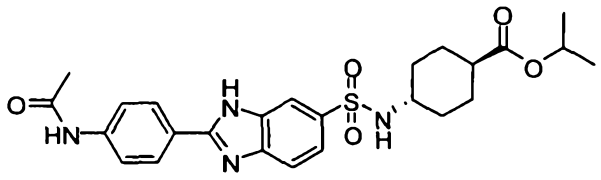
步驟2. 製備(1*r*,4*r*)-*N*-異丙基-*N*-甲基-4-(2-(苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



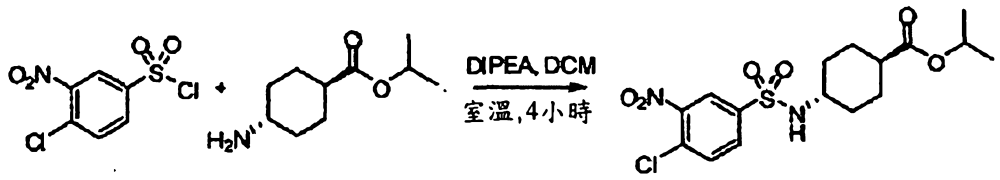
向(1*r*,4*r*)-4-(3,4-二胺基苯基磺醯胺基)-*N*-異丙基-*N*-甲基環己烷甲醯胺(54.5 mg，0.133 mmol)之THF(2 mL)溶液中添加異硫氰基苯(0.02 mL，0.162 mmol)及聚苯乙烯N1-環己基碳化二亞胺-N2-丙氧基甲基樹脂(187 mg，0.266 mmol；1.42 mmol/g)。將反應混合物加熱至70℃歷時24小時。冷卻至室溫後，濾出樹脂且以THF及MeOH沖洗。在減壓下濃縮濾液。藉由逆相製備型HPLC(Waters)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物。HPLC: t_R=1.37分鐘(方法A1)；MS-ES: $(M+H)^+$=470。

實例8

製備4-(2-(4-乙醯胺基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-異丙酯

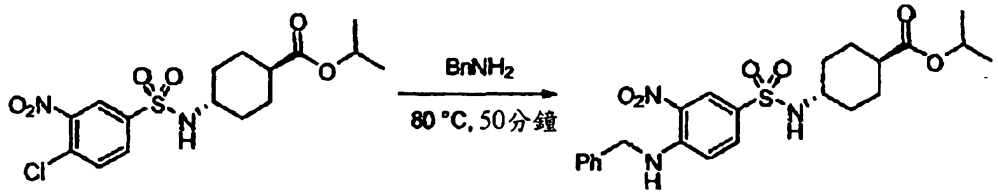


步驟1. 製備4-(4-氯-3-硝基苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-異丙酯



在室溫下向4-胺基環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-異丙酯(670 mg，3.44 mmol)之DCM(20 mL)溶液中添加4-氯-3-硝基-苯磺醯氯(898 mg，3.44 mmol)及DIPEA(1.20 mL，6.87 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。以DCM稀釋混合物且以1 N HCl及飽和NaCl水溶液洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物。

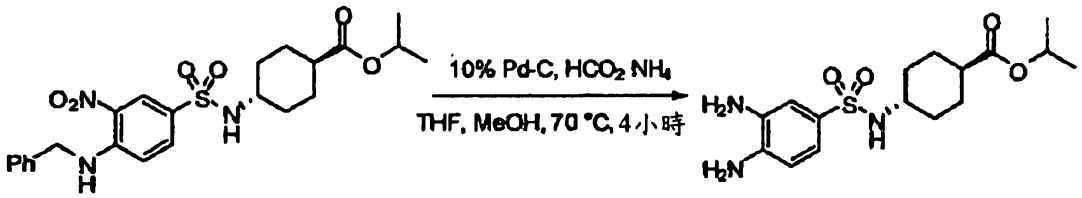
步驟2. 製備4-(4-(苯甲胺基)-3-硝基苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1r,4r)-異丙酯



將4-(4-氯-3-硝基苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-異丙酯(1.30 g，3.15 mmol)之苯甲基胺(7 mL)溶液加熱至80℃歷時50分鐘。冷卻至室溫後，以EtOAc稀釋反應混合物且

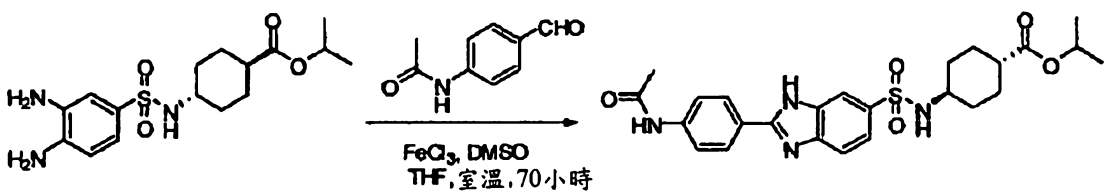
以0.5 N HCl將pH值調節至3。以0.5 N HCl(2次)、飽和$NaHCO_3$水溶液及飽和NaCl水溶液洗滌有機層。接著，經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮。以MeOH濕磨殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物。

步驟3. 製備4-(3,4-二胺基苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-異丙酯



在室溫下向4-(4-(苯甲胺基)-3-硝基苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-異丙酯(1.39 mg，2.63 mmol)之THF(21 mL)及MeOH(6 mL)溶液中添加10% Pd-C(440 mg，0.410 mmol)及甲酸銨(856 mg，13.2 mmol)。將反應混合物加熱至70℃歷時4小時。冷卻至室溫後，經由矽藻土塞(以MeOH洗滌)過濾混合物且在減壓下濃縮濾液，得到呈奶白色泡沫狀之標題化合物。

步驟4. 製備4-(2-(4-乙醯胺基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-異丙酯



在室溫下向4-(3,4-二胺基苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-異丙酯(47.8 mg，0.121 mmol)及N-(4-甲醯基-苯基)-乙醯胺(22.2 mg，0.133 mmol)之DMSO(1 mL)溶液中添

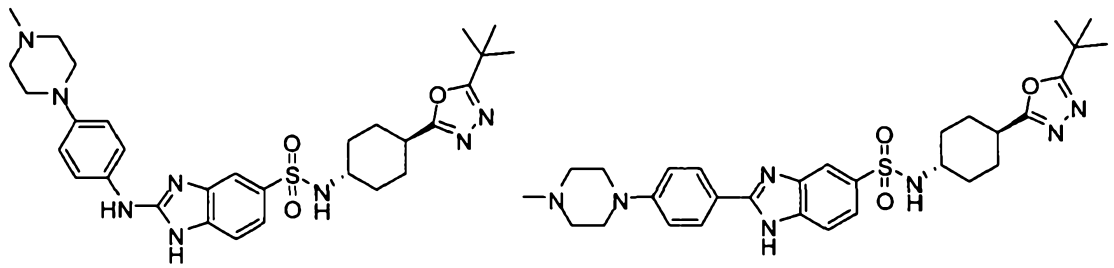
加無水$FeCl_3$(1.1 mg，0.007 mmol)於THF(0.35 mL)中之懸浮液。在室溫下攪拌反應混合物70小時(敞於空氣)。接著，經由SiO_2濾筒(230 mg, Chromafix, Macherey-Nagel)過濾混合物，以EtOAc洗滌該SiO_2濾筒。在減壓下濃縮濾液。藉由逆相製備型HPLC(Waters)純化剩餘DMSO溶液，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物。HPLC: t_R=1.55分鐘(方法A1)；MS-ES: $(M+H)^+$=499。

實例9及10

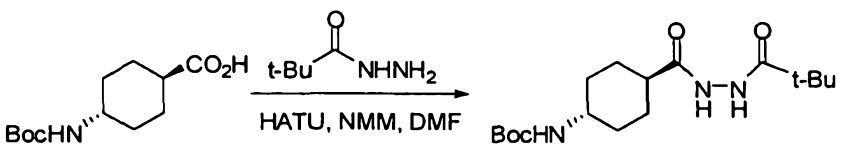
製備N-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺

及

N-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺



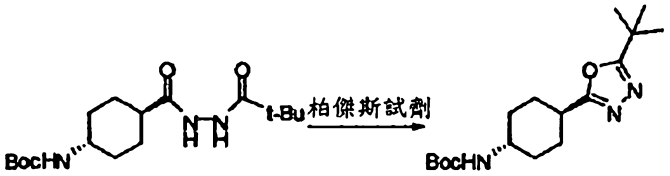
步驟1. 製備(1*r*,4*r*)-4-(2-特戊醯基肼羰基)環己基胺基甲酸第三丁酯



將特戊醯基醯肼(4.98 g，42.91 mmol)添加至反式4-第三丁氧羰基胺基-環己烷甲酸(8.70 g，35.76 mmol)、HATU(13.57 g，35.67 mol)及NMM(9.04 g，89.4 mmol)之350 mL

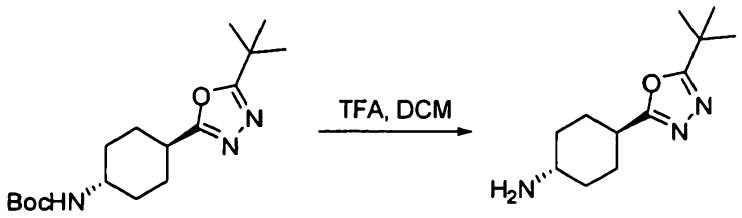
DMF溶液中。在室溫下攪拌反應液隔夜。以乙酸乙酯稀釋反應混合物且以飽和氯化銨水溶液、水及鹽水洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有機相且濃縮得到約11.44 g粗物質(MS: $(M+H)^+$= 342.20)。將此物質按原樣用於下一步驟中。

步驟2. 製備(1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基胺基甲酸第三丁酯



將氫氧化(甲氧羰基胺磺醯基)三乙銨內鹽(柏傑斯試劑，8.43 g，35.4 mmol)以一份方式添加至粗(1*r*,4*r*)-4-(2-特戊醯基肼羰基)環己基胺基甲酸第三丁酯(8.05 g，23.58 mmol)之THF室溫溶液中。在70℃下加熱反應液約兩小時。將反應液冷卻至室溫，經燒結漏斗過濾且濃縮為16.6 g粗產物。藉由正相層析(含5-100%乙酸乙酯之庚烷)層析粗產物。濃縮所需溶離份，得到(1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基胺基甲酸第三丁酯(4.17 g，2.9 mmol；MS: $(M+H)^+$=324.17)。

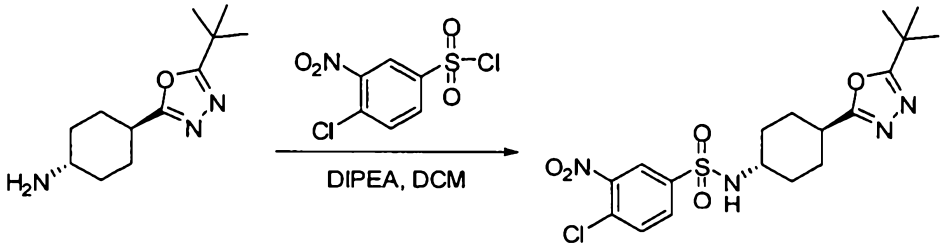
步驟3. 製備(1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己胺



在20% v/v三氟乙酸之DCM溶液中在室溫下攪拌(1*r*,4*r*)-

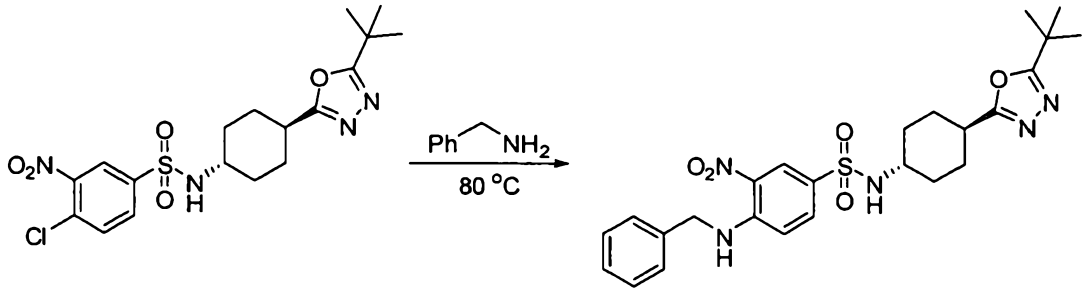
4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基胺基甲酸第三丁酯(4.15 g，12.84 mmol)隔夜。接著以DCM稀釋反應混合物，以水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，得到產物(2.72 g, 12.19 mmol；MS: $(M+H)^+$=224.26)。

步驟4. 製備*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-4-氯-3-硝基苯磺醯胺



根據上述程序(流程3)，使用二異丙基乙胺之DCM溶液使上述胺(2.72 g，12.19 mmol)與磺醯氯(3.12 g，12.19 mmol)偶合，提供3.89 g(8.78 mmol)產物(MS: $(M+H)^+$=443.13)。

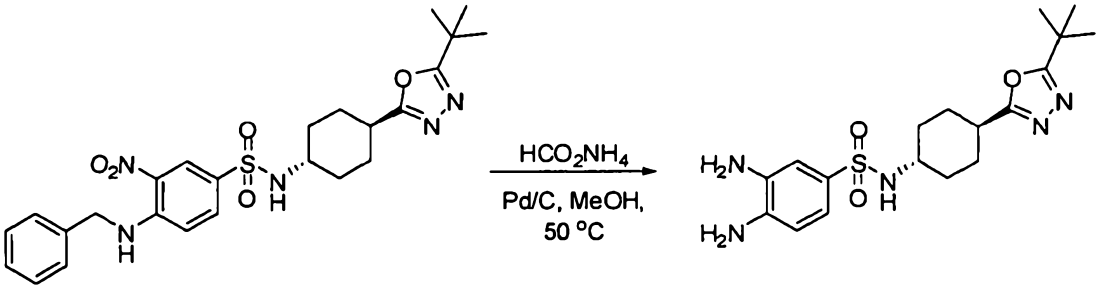
步驟5. 製備4-(苯甲胺基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-3-硝基苯磺醯胺



合併*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-4-氯-3-硝基苯磺醯胺(3.50 g，7.90 mmol)與苯甲基胺(17.2 mL，158 mmol)且置於預加熱之80℃油浴中約10分鐘。將反應液將冷卻至室溫且傾於340 ml 0.5 N鹽酸上。

將產物以多種萃取物方式萃取至乙酸乙酯中。依次以0.5 N HCl、飽和碳酸氫鈉及鹽水沖洗經合併之萃取物。經硫酸鈉乾燥有機溶液，過濾且濃縮。在60 mL 1:1乙醚:庚烷中濕磨粗產物，得到 4-(苯甲胺基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-3-硝基苯磺醯胺(3.86 g，7.51 mmol；MS: $(M+H)^+$=514.23)。

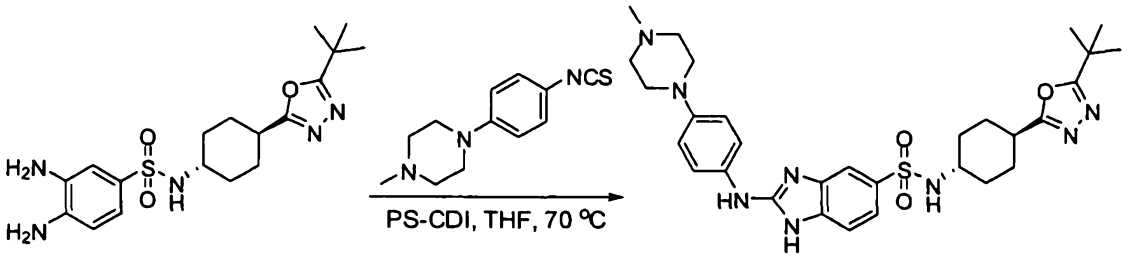
步驟6. 製備3,4-二胺基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)苯磺醯胺



將甲酸銨(3.57 g，56.5 mmol)添加至4-(苯甲胺基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-3-硝基苯磺醯胺(3.63 g，7.07 mmol)及10% Pd/C(3.63 g，德居薩型E101(Degussa Type E101)，50重量%)於甲醇(70 mL)中之漿料中。在50℃下加熱反應混合物兩小時，接著冷卻至室溫，經矽藻土過濾，且濃縮至殘餘物。使殘餘物在二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉水溶液之間分配。以水沖洗有機層一次，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮為3,4-二胺基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)苯磺醯胺(2.62 g, 6.65 mmol；MS: $(M+H)^+$=394.16)。

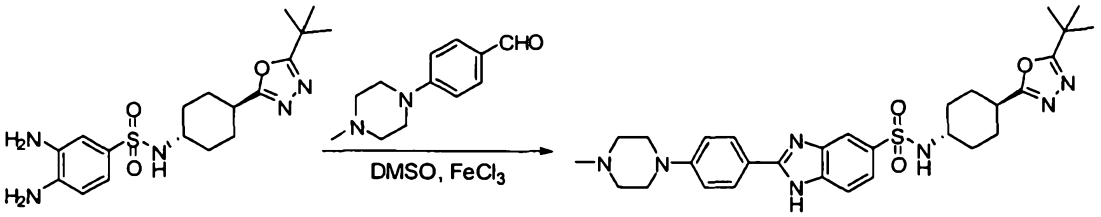
步驟7a. 製備N-((1r,4r)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)-1H-苯并[d]咪

唑-5-磺醯胺



將先前步驟之二胺(196 mg，0.5 mmol)添加至1-(4-異硫氰基苯基)-4-甲基哌嗪(130 mg，0.55 mmol)及聚合物負載型碳化二亞胺(900 mg，1 mmol)之10 mL THF溶液中。將混合物加熱至70℃歷時16小時，接著在真空下濃縮。藉由正相矽膠層析純化殘餘物，提供標題化合物(MS: $(M+H)^+$= 592.7)。

步驟7b. 製備N-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺

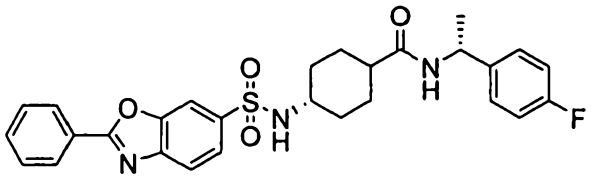


無將水氯化鐵(III)於DMSO(0.015 mmol)中之懸浮液添加至步驟6之二胺(60 mg，0.152 mmol)與4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醛(33.5 μL，0.167 mmol)於DMSO中之混合物中。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著在真空下濃縮。藉由正相矽膠層析純化殘餘物(MS: $(M+H)^+$=578.27)。

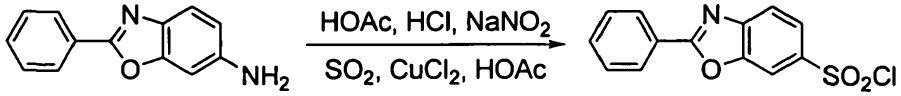
實例11

N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-苯基苯并[d]噁唑-6-磺醯胺

基)環己烷甲醯胺

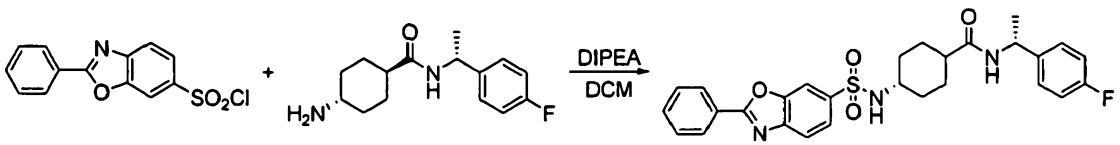


步驟1. 製備2-苯基苯并[*d*]噁唑-6-磺醯氯



將2-苯基苯并[d]噁唑-6-胺(250 mg，1.19 mmol)溶解於乙酸(5 mL)中，向此添加濃鹽酸(2 mL)。接著逐滴添加81.67 mg(1.19 mmol)亞硝酸鈉之1.5 mL水溶液。在0℃下攪拌混合物15分鐘，此後將整個反應混合物傾入42 mL如下製備之溶液中：將74 g二氧化硫氣體鼓泡於740 mL冰乙酸中，接著將30 g單水合氯化銅(II)添加於35 mL水中。接著在室溫下攪拌反應混合物4小時。將所得混合物傾入冰中且使其在乙酸乙酯與水之間分配。經硫酸鎂乾燥有機層且濃縮，得到呈褐色固體狀之產物(161 mg)。

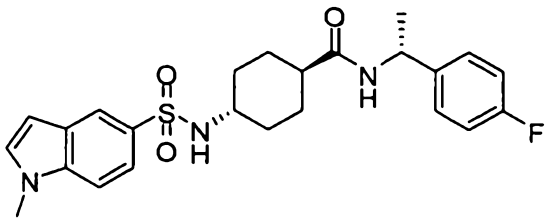
步驟2. 製備*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-苯基苯并[*d*]噁唑-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



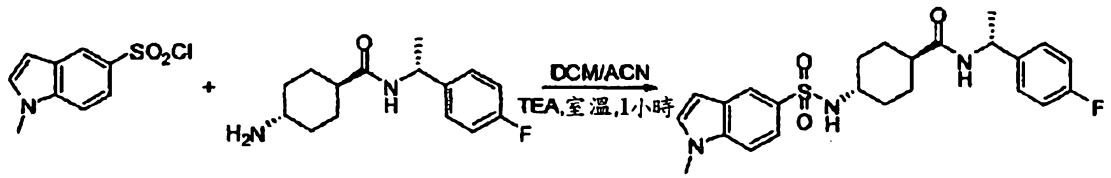
使先前步驟之產物與(1*r*,4*R*)-4-胺基-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺以類似於對於實例1所述之方式縮合，得到標題化合物(55 mg)，藉由HPLC加以純化。

實例12

(1*r*,4*R*)-N-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



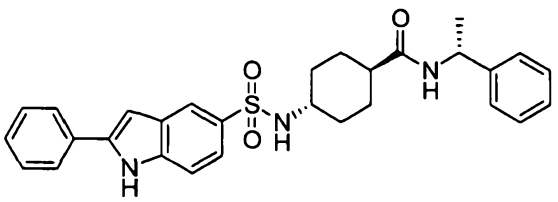
製備(1*r*,4*R*)-N-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



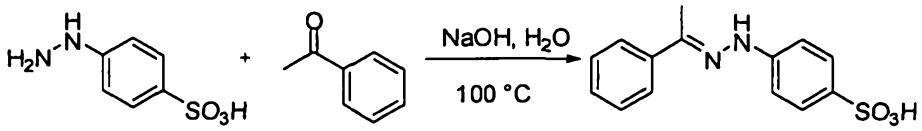
將鹽酸(1I,4I)-4-胺基-N-((I)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺(如實例1中所述，但使用(R)-1-(4-氟苯基)乙胺而非消氟類似物來製備)溶解於DCM/ACN混合物中。依次添加三乙胺、市售 1-甲基-1I-吲哚-5-磺醯氯。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著在真空下濃縮。藉由HPLC純化殘餘物(MS: $(M+H)^+$=458.25)。

實例13

製備(1*r*,4*R*)-4-(2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)-N-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺

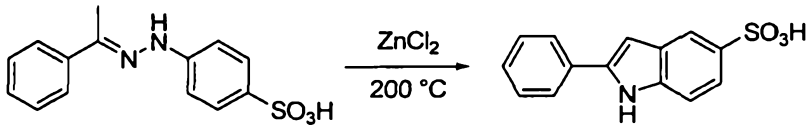


步驟1. 製備4-{N'-[1-苯基-乙-(E)-亞基]-肼基}-苯磺酸



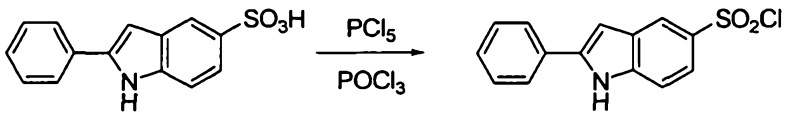
將氫氧化鈉(400 mg，10 mmol)之10 mL水溶液添加至4-肼基-苯磺酸(1.88 g，10 mmol)之20 mL水溶液中。接著添加苯乙酮(1.32 g，11 mmol)，且將混合物加熱至100℃隔夜。接著冷卻所得混合物且以乙醚洗滌。接著以濃鹽酸將水溶液之pH值調節至4。在真空下移除水，且添加甲醇。過濾溶液且濃縮，得到呈黃色固體狀之產物(680 mg)(MS: $(M+H)^+$=291.15)。

步驟2. 製備2-苯基-1H-吲哚-5-磺酸



將先前步驟之肼衍生物(600 mg，2.07 mmol)與3 g(22 mmol)氯化鋅混合且加熱至200℃歷時2小時。冷卻混合物且添加水。收集呈褐色固體狀之產物(330 mg)(MS: $(M+H)^+$=274.19)。

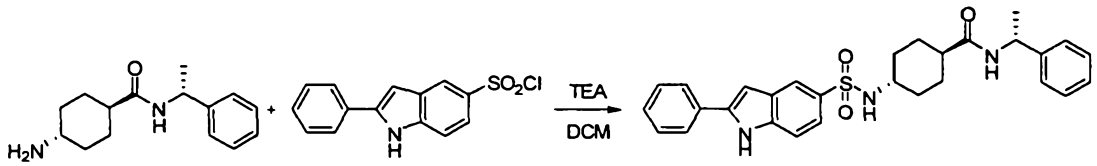
步驟3. 製備2-苯基-1H-吲哚-5-磺醯氯



向先前步驟之吲哚磺酸(130 mg，0.476 mmol)於2 mL磷醯氯中之混合物中添加100 mg(0.48 mmol)五氯化磷。在室溫下攪拌混合物60分鐘，接著傾於燒杯中之冰上。添加DCM以萃取產物，且乾燥(Na_2SO_4)有機溶液且濃縮，得到粗產物。藉由使用乙酸乙酯(0-10%梯度)於庚烷中之混合

物的矽膠急驟層析純化產物，得到11 mg(MS: $(M+H)^+$= 290.08)。

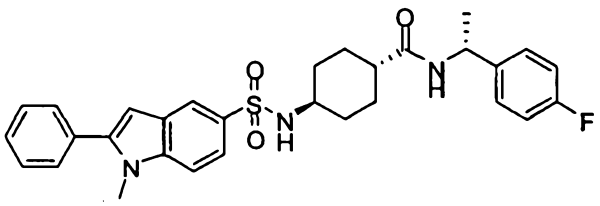
步驟4. 製備(1*r*,4*R*)-4-(2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)-N-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺



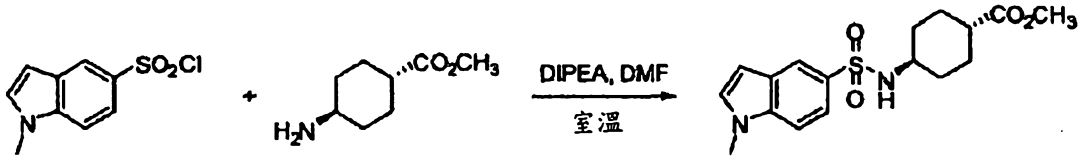
在室溫下將先前步驟之磺醯氯(11 mg，0.0377 mmol)之二氯甲烷(0.2 mL)溶液逐滴添加至(1*r*,4*R*)-4-胺基-N-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺(18.48 mg，0.075 mmol)及三乙胺(61 mg，0.6 mmol)之0.3 mL二氯甲烷溶液中。攪拌混合物2小時，接著在真空下濃縮。藉由使用乙酸乙酯/庚烷梯度(0-100%乙酸乙酯)之矽膠管柱急驟層析純化殘餘物，得到5 mg產物。

實例14

(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

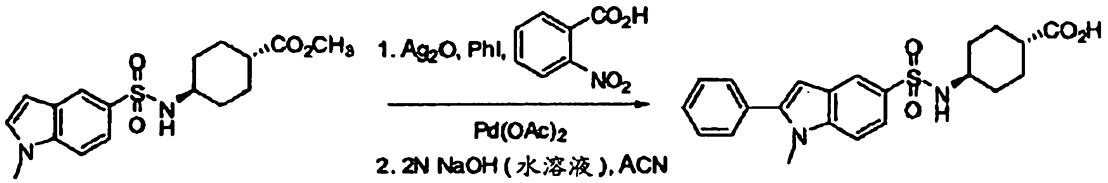


步驟1. 製備4-(1-甲基-1H-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-甲酯



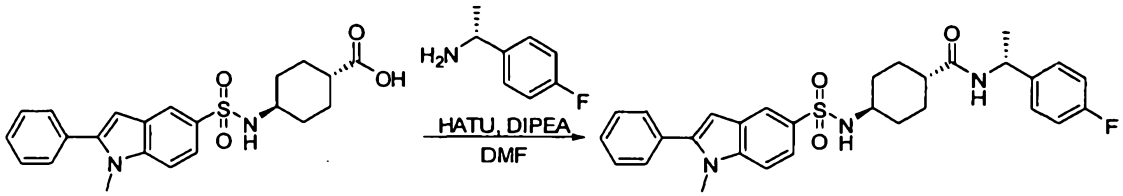
在室溫下攪拌1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯氯(0.869 g，4.48 mmol)、4-胺基環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-甲酯(1.03 g，4.48 mmol)及DIPEA(1.217 g，1.645 mL，9.42 mmol)於DMF(9 mL)中之混合物歷時1小時。接著將混合物傾入水中，過濾，以水洗滌且經P_2O_5乾燥，提供產物(MS: M+ 351.0)。

步驟2. 製備(1*r*,4*r*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲酸



在氮氣下在40℃下於DMF(1.43 mL)中攪拌4-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-甲酯(100 mg，0.285 mmol)、氧化銀(49.6 mg，0.214 mmol)、乙酸鈀(6.41 mg，0.029 mmol)、碘苯(233 mg，1.141 mmol)及2-硝基苯甲酸(71.5 mg，0.428 mmol)之混合物歷時16小時。將反應混合物添加至2 M碳酸鈉水溶液中且以乙酸乙酯萃取兩次。以稀碳酸鈉(水溶液)及水洗滌有機相，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於乙腈中且添加20當量2 N氫氧化鈉，且在室溫下攪拌混合物2小時。在真空下濃縮混合物以移除乙腈，以水稀釋且以乙醚洗滌兩次。以HCl水溶液將水相酸化至pH 4-5且以乙酸乙酯萃取兩次。乾燥($MgSO_4$)有機溶液且濃縮，得到產物(MS: M+ 413.0)。

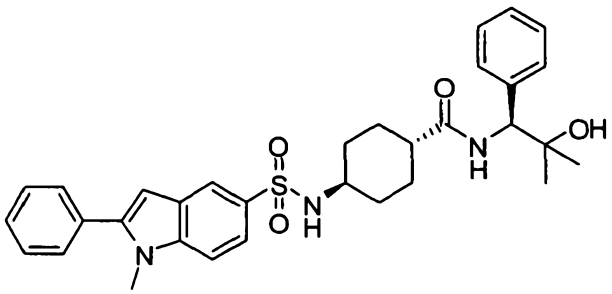
步驟3. 製備(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1H-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



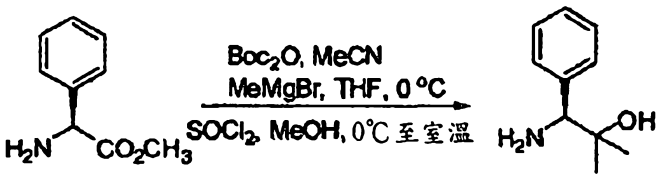
將先前步驟之吲哚甲酸(27.5 mg，0.067 mmol)、(*R*)-1-(4-氟苯基)乙胺(9.28 mg，0.067 mmol)及HATU(30.42 mg，0.08 mmol)溶解於DMF(1 mL)中。添加二異丙基乙胺(26 μL、19.26 mg、0.149 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物15分鐘。過濾反應液(添加ACN及水)，濃縮，且藉由使用含0.1% TFA之水/ACN(20-100%)之溶劑梯度作為溶離劑的HPLC純化。

實例15

(1*r*,4*S*)-N-((*S*)-2-羥基-2-甲基-1-苯基丙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



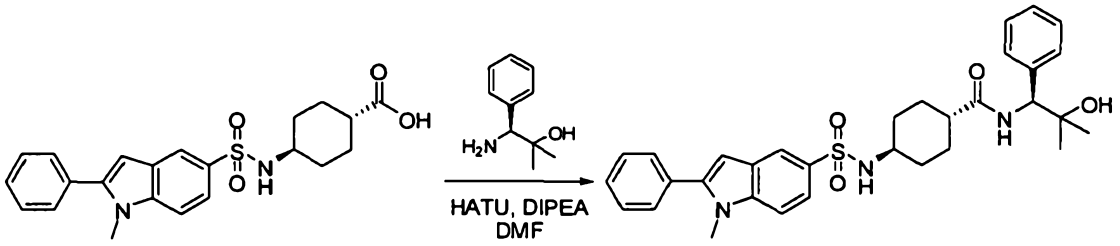
步驟1. 製備(S)-1-胺基-2-甲基-1-苯基丙-2-醇



根據Rikimaru, K.等人, *Synthesis*, **2004** (6), 909-917中製備(S)-1-胺基-2-甲基-1-苯基丙-2-醇之程序自2-胺基-2-苯乙酸(S)-甲酯製備(S)-1-胺基-2-甲基-1-苯基丙-2-醇。

步驟2. 製備(1*r*,4*S*)-N-((*S*)-2-羥基-2-甲基-1-苯基丙基)-4-

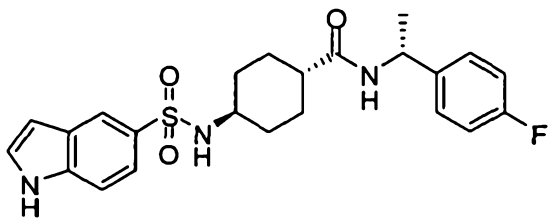
(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



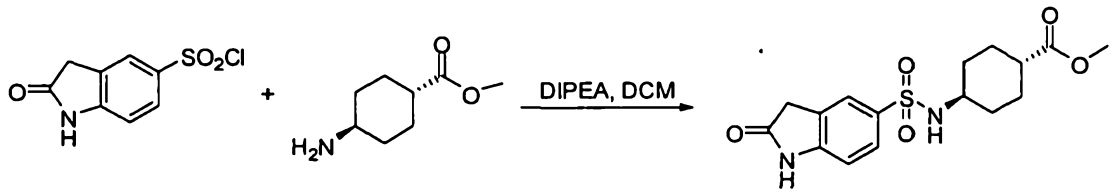
亦根據對於實例14所述之程序使(1*r*,4*r*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲酸(如對於14實例所述來製備)與1-胺基-2-甲基-1-苯基丙-2-醇縮合，得到標題化合物。

實例16

(1*r*,4*R*)-N-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



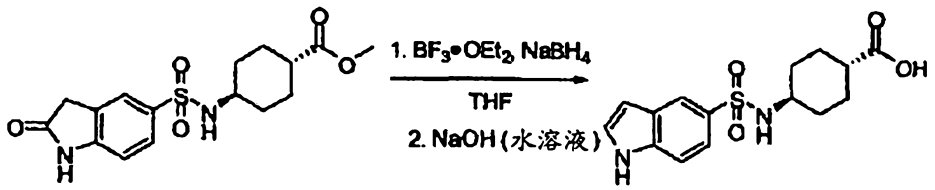
步驟1. 製備4-(2-側氧基吲哚啉-5-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-甲酯



在0℃下向4-胺基環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-甲酯(1.686 g，8.7 mmol)及DIPEA(3.78 mL，21.76 mmol)之DCM溶液中添加2-側氧基吲哚啉-5-磺醯氯(2.02 g，8.7 mmol)。使反應液升溫至室溫且攪拌2小時。接著在真空下濃縮混合物，且

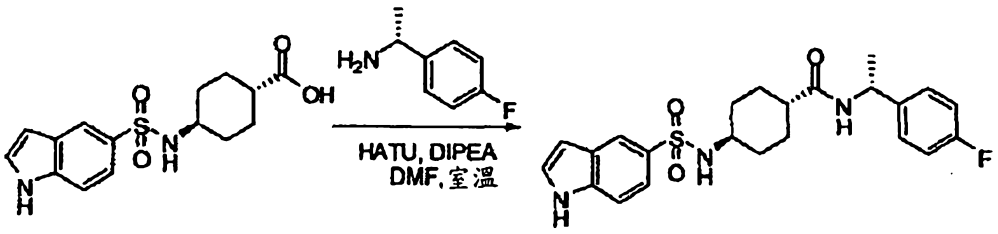
在乙酸乙酯及甲醇中濕磨油性殘餘物。藉由過濾收集產物(MS: $(M+H)^+$=353)。

步驟2. 製備(1*r*,4*r*)-4-(1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲酸



在0℃下向羥吲哚(238 mg，0.65 mmol)於THF(5 mL)中之懸浮液中添加醚合三氟化硼(0.24 mL，2.28 mmol)。攪拌10分鐘之後，添加硼氫化鈉(40 mg，1.04 mmol)。使所得溶液在攪拌下升溫至室溫隔夜。接著藉由在0℃下緩慢添加水(15 mL)及再攪拌30分鐘來淬滅反應混合物。以6 N HCl酸化至pH 1之後攪拌30分鐘，之後以2 N氫氧化鈉水溶液將pH值調節至14，接著攪拌30分鐘。以乙酸乙酯萃取混合物，且乾燥($MgSO_4$)有機萃取物且在真空下濃縮。凍乾水層且在酸性製備型HPLC上純化，得到酸性產物(MS: $(M+H)^+$=323.18)。

步驟3. 製備(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

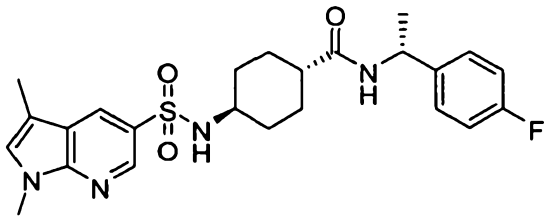


在室溫下將(*R*)-1-(4-氟苯基)乙胺(13 μL，0.096 mmol)添加至先前步驟之酸(34 mg、0.106 mmol)、HATU(55 mg、0.144 mmol)及DIPEA(67 μL、0.385 mmol)之DMF(1 mL)溶

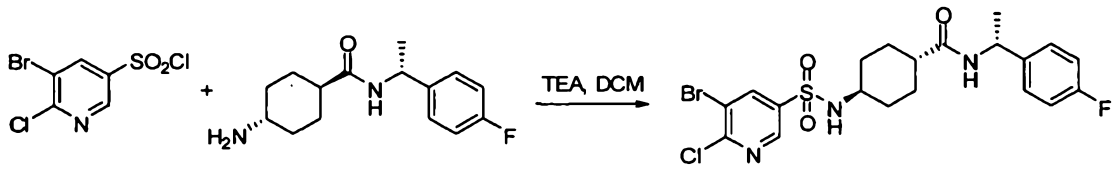
液中。攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物，且使用鹼性HPLC純化殘餘物，得到10 mg呈白色固體狀之產物(MS: $(M+H)^+$=444.19)。

實例17

(1r,4r)-4-(1,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-磺醯胺基)-N-(4-氟苯甲基)環己烷甲醯胺

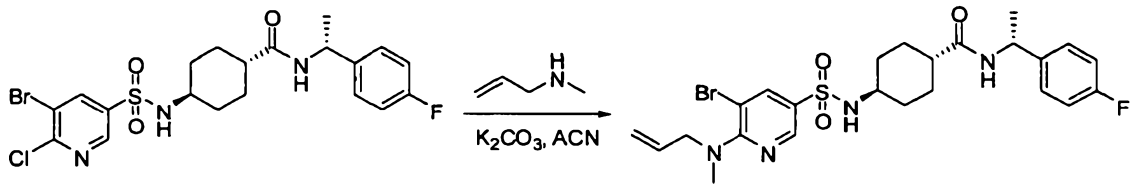


步驟1. 製備(1*r*,4*R*)-4-(5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



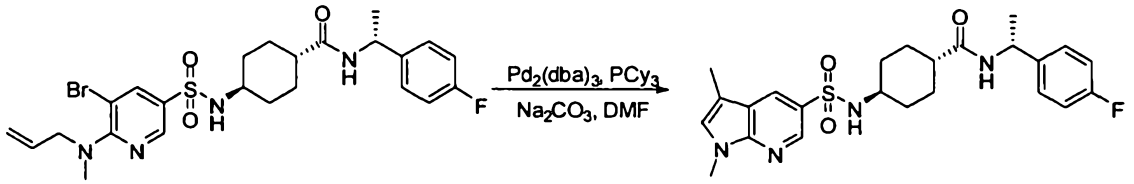
將5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯氯(250 mg，0.859 mmol)溶解於DCM(10 mL)中，向此添加(1*r*,4*R*)-4-胺基-N-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺(227 mg，0.859 mmol)於DCM中之懸浮液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著在真空下濃縮。使殘餘物在乙酸乙酯與1 M氫氧化鈉水溶液之間分配。以乙酸乙酯萃取水層且經硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且在真空下濃縮，得到呈米色固體狀之產物。以己烷濕磨粗產物，得到呈白色粉末狀之產物(220 mg)。

步驟2. 製備(1*r*,4*R*)-4-(6-(烯丙基(甲基)胺基)-5-溴吡啶-3-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



合併氯吡啶(0.5 g，0.967 mmol；如步驟1中製備)、碳酸鉀(0.401 g，2.9 mmol)、N-甲基丙-2-烯-1-胺(0.103 g，1.45 mmol)及乙腈(10 mL)且在微波反應器中加熱至160℃歷時10分鐘。過濾反應混合物，且在真空下濃縮濾液，得到褐色泡沫。在高真空下乾燥之後，將產物(443 mg)繼續用於下一步驟。

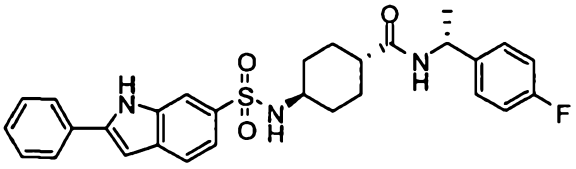
步驟3. 製備(1*r*,4*R*)-4-(1,3-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



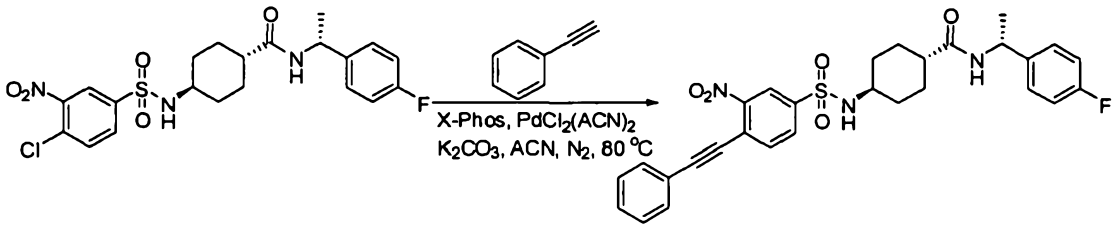
合併先前步驟之產物(33 mg，0.036 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、三環己基膦(20 mg，0.072 mmol)、碳酸鈉(134 mg，1.26 mmol)及DMF(5 mL)且在微波反應器中加熱至180℃歷時10分鐘。過濾混合物，且濃縮濾液，得到褐色油狀物，將其在高真空下乾燥。藉由急驟層析(Biotage 25 M管柱，以50-100%庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗產物。合併相關溶離份且在真空下濃縮，得到67 mg產物。

實例18

(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-苯基-1H-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

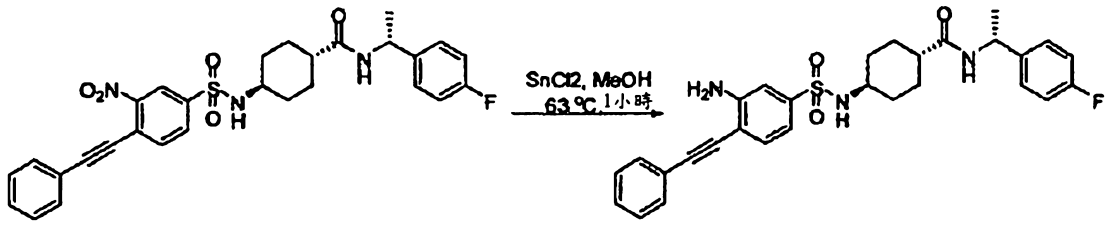


步驟1. 製備(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(3-硝基-4-(苯基乙炔基)苯基磺醯胺基)環己烷甲醯胺



將(1*r*,4*R*)-4-(4-氯-3-硝基苯基磺醯胺基)-N-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺(1.0 g，2.17 mmol；如實例2中所述來製備)、X-phos(59 mg，0.12 mmol)、$PdCl_2(ACN)_2$(11 mg，0.04 mmol)及碳酸鉀(855 mg，6.19 mmol)置於燒瓶中且以氮氣淨化。接著添加乙腈(8 mL)，接著以氮氣另外淨化。接著緩慢添加苯乙炔(0.25 mL，2.28 mmol)且將反應混合物加熱至80℃歷時3小時。將反應混合物傾入乙酸乙酯(100 mL)中且以水及鹽水洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有機相，過濾且濃縮，得到產物(1.15 g；MS: $(M+H)^+$=550.23)。

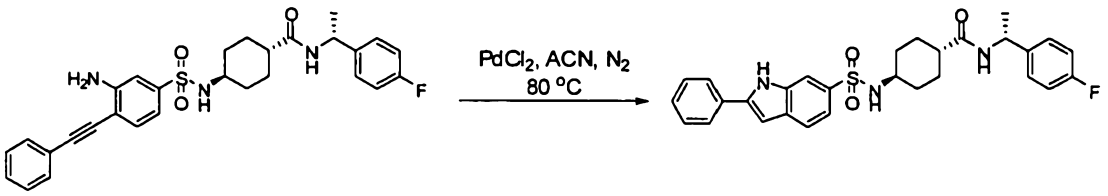
步驟2. 製備(1*r*,4*R*)-4-(3-胺基-4-(苯基乙炔基)苯基磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



將先前步驟之產物(1.15 g，2.09 mmol)溶解於甲醇(15 mL)中且在63℃下以氯化錫(II)(3.96 g，20.9 mmol)處理1

小時。接著在真空下濃縮反應混合物，溶解於乙酸乙酯(100 mL)中且以水洗滌。以乙酸乙酯萃取水層，且以1.0 N氫氧化鈉(水溶液)及鹽水洗滌經合併之有機溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到780 mg產物(MS: $(M+H)^+$=520.23)。

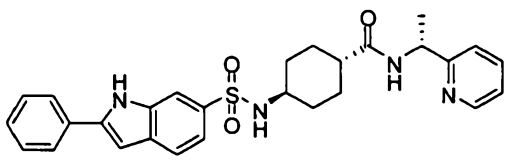
步驟3. 製備(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



以氮氣淨化封蓋小瓶中氯化鈀(II)(24 mg，0.14 mmol)之無水乙腈(10 mL)溶液，接著加熱至80℃直至混合物變均勻為止。歷經約10分鐘逐滴添加先前製備之化合物(360 mg，0.69 mmol)之熱無水乙腈(10 mL，70-80℃)溶液。在80 C下繼續反應30分鐘，接著在減壓下濃縮反應混合物。藉由使用梯度為含0-100%乙酸乙酯之正庚烷作為溶離劑的矽膠急驟層析純化殘餘物，得到200 mg所需吲哚。

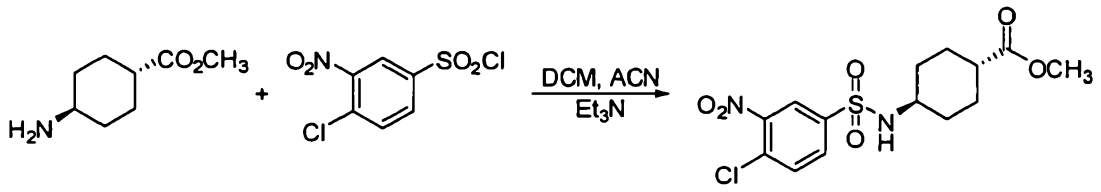
實例19

(1r,4R)-4-(2-苯基-1H-吲哚-6-磺醯胺基)-N-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)環己烷甲醯胺



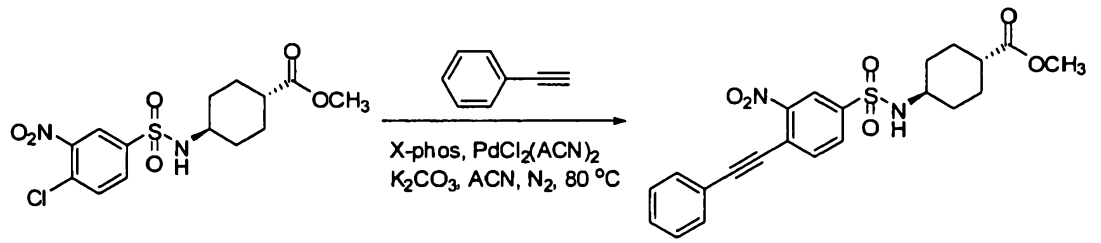
步驟1. 製備4-(4-氟-3-硝基苯基磺醯胺基)環己烷甲酸

(1*r*,4*r*)-甲酯



將甲基4-胺基環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-甲酯鹽酸鹽(7.75 g，40 mmol)懸浮於DCM混合物(50 mL)中，接著依次以三乙胺(22.31 mL，160 mmol)、4-氯-3-硝基苯-1-磺醯氯(11.27 g，44 mmol)處理。在室溫下攪拌反應混合物2小時，接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中且以1 N HCl水溶液(3×100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾及濃縮有機溶液得到呈黃色固體狀之產物(14.1 g)(MS: $(M+H)^+$=377.3)。

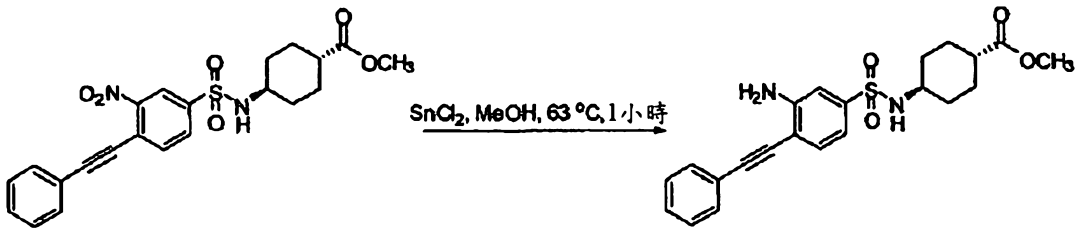
步驟2. 製備4-(3-硝基-4-(苯基乙炔基)苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-甲酯



向10 mL小瓶中饋入4-(4-氯-3-硝基苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-甲酯(200 mg，0.53 mmol)、X-phos(15 mg，0.031 mmol)、$PdCl_2(ACN)_2$(2.7 mg，0.010 mmol)及碳酸鉀(220 mg，1.6 mmol)。接著將小瓶蓋上蓋子且以氮氣淨化。添加無水乙腈(2 mL)，且以氮氣淨化所得非均勻混合物歷時3分鐘，接著經由注射器添加苯乙炔(0.087 mL，0.8 mmol)。接著將小瓶加熱至80℃歷時2小時。接著將混合物

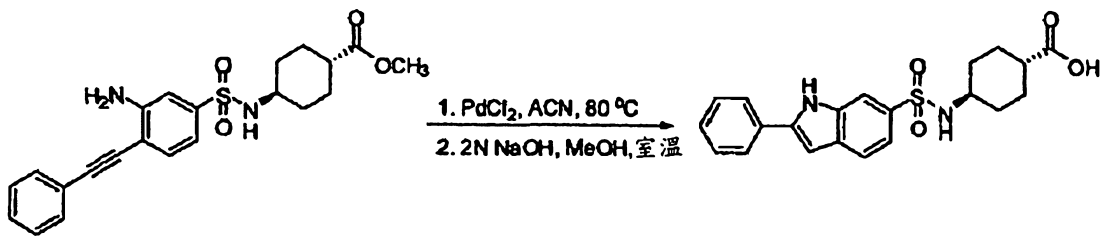
傾入乙酸乙酯(20 mL)中且以1 N HCl水溶液(3×20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到276 mg粗產物(MS: $(M+H)^+$=443.3)，將其直接用於中下一步驟中。

步驟3. 製備4-(3-胺基-4-(苯基乙炔基)苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-甲酯



以氯化錫(II)(1.18 g，6.2 mmol)處理先前步驟之產物(約0.53 mmol)之甲醇(5 mL)溶液且在63℃下加熱1小時。接著將反應混合物傾入乙酸乙酯(50 mL)中且以1 N HCl水溶液(50 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。以碳酸氫鈉水溶液中和酸性水層且以乙酸乙酯(50 mL)萃取以回收產物。接著經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。藉由層析(Biotage 25+M管柱，含0-50%乙酸乙酯之正庚烷)純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之產物(200 mg；MS: $(M+H)^+$=413.14)。

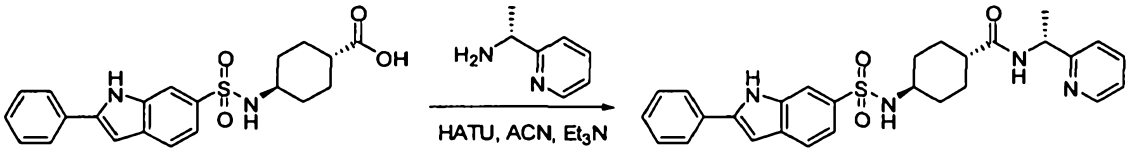
步驟4. 製備(1*r*,4*r*)-4-(2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲酸



以氮氣淨化封蓋50 mL燒瓶中氯化鈀(II)(17 mg，0.096 mmol)之無水乙腈(5 mL)溶液歷時3分鐘，接著加熱至80℃以獲得均勻溶液。經由注射器歷經約10分鐘將先前步驟之產物(200 mg，0.48 mmol)之熱無水乙腈(10 mL，70-80℃)溶液逐滴添加至反應燒瓶中。在80℃下繼續反應30分鐘，接著在減壓下濃縮。藉由急驟層析(Biotage，25+M管柱，含0-100%乙酸乙酯之正庚烷)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之產物(134 mg)。

將此產物(134 mg，0.32 mmol)溶解於甲醇(2 mL)中且以2 N氫氧化鈉(1.5 mL)水溶液處理。在室溫下攪拌所得混合物1.5小時。添加鹽酸(1 N)以中和混合物，接著以乙酸乙酯萃取混合物。以鹽水(10 mL)洗滌有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到產物(83 mg；MS: $(M+H)^+$=399.3)。

步驟5. 製備(1*r*,4*R*)-4-(2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-N-((*R*)-1-(吡啶-2-基)乙基)環己烷甲醯胺

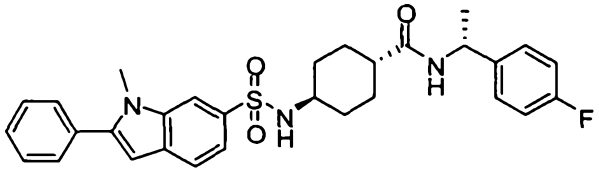


以HATU(119 mg，0.31 mmol)及三乙胺(87 μL，0.62 mmol)處理先前步驟之酸(83 mg，0.21 mmol)之乙腈(2 mL)溶液且在室溫下攪拌5分鐘。添加(*R*)-1-(吡啶-2-基)乙胺(30 mg，0.24 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著在真空下濃縮反應混合物且以DMSO稀釋。藉由HPLC(含30-60% ACN之水(含5 mM氫氧化銨)，Xterra C18 30-

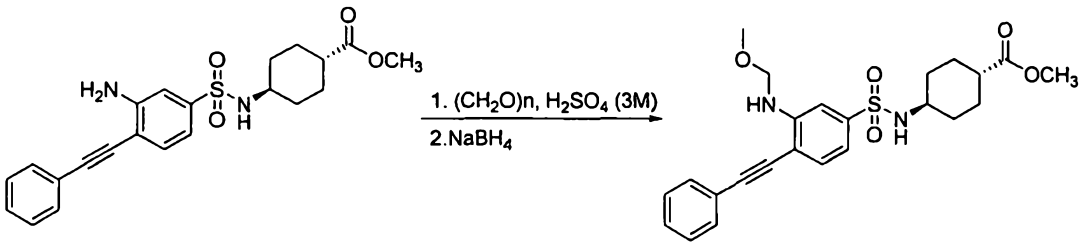
100 mm管柱，0-12分鐘，t_R-7.896分鐘)純化產物，接著以鹽酸處理，得到呈其鹽酸鹽形式之產物(53 mg)。

實例20

(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

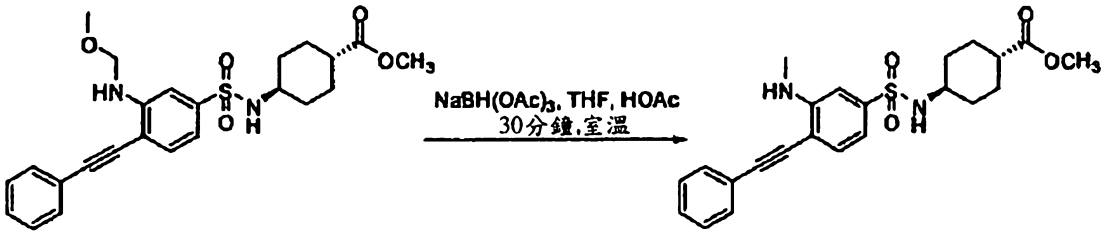


步驟1. 製備4-(3-(甲氧基甲胺基)-4-(苯基乙炔基)苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1r,4r)-甲酯



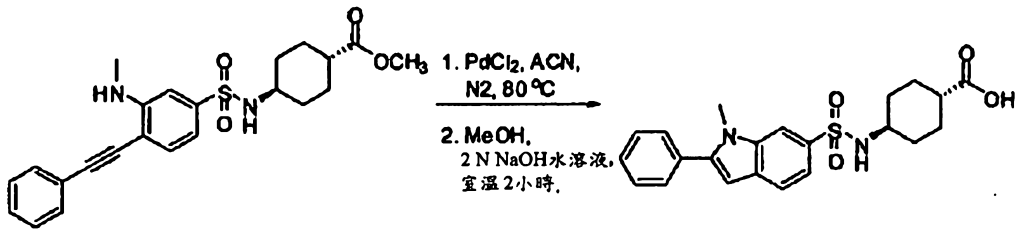
將苯胺(413 mg，1 mmol；如實例19中所述來製備)之THF(10 mL)溶液依次與三聚甲醛(228 mg，7.6 mmol)及3.0 M硫酸水溶液(1 mL，3 mmol)混合且在室溫下攪拌1.5小時。接著以甲醇(30 mL)稀釋混合物且以硼氫化鈉(500 mg)謹慎處理。停止鼓泡之後，添加乙酸乙酯(100 mL)，且以水(100 mL)及鹽水洗滌混合物。經硫酸鈉乾燥有機溶液，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之產物(260 mg) (MS: $(M+H)^+$=457.4)。

步驟2. 製備4-(3-(甲胺基)-4-(苯基乙炔基)苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-甲酯



依次以三乙醯氧基硼氫化鈉(519 mg，2.45 mmol)及乙酸(5 mL，87 mmol)處理先前步驟之產物(0.260 mg，0.61 mmol)之THF(15 mL)溶液。在室溫下攪拌反應液30分鐘且以乙酸乙酯(50 mL)及水(50 mL)稀釋。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，提供261 mg產物(MS: $(M+H)^+$=427.4)，將其按原樣用於下一步驟中。

步驟3. 製備(1*r*,4*r*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲酸

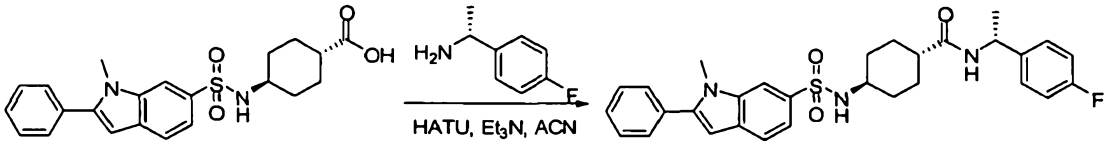


以氮氣淨化封蓋30 mL小瓶中氯化鈀(II)(22 mg，0.122 mmol)之無水乙腈(5 mL)溶液，接著加熱至80℃。在10分鐘期間將先前步驟之產物(261 mg，0.612 mmol)之熱無水乙腈(10 mL，70-80℃)溶液逐滴添加至反應燒瓶中。在80℃下再攪拌反應液30分鐘以使反應完成。接著在真空下濃縮混合物，且藉由急驟層析(ISCO，12 g管柱，含0-100%乙酸乙酯之正庚烷)純化殘餘物，得到76 mg產物。

將上述產物(76 mg，0.18 mmol)溶解於甲醇(3 mL)中且以2 N氫氧化鈉(1.7 mL)水溶液處理。在室溫下攪拌反應混

合物2小時，接著添加1 N鹽酸水溶液以中和溶液。接著以乙酸乙酯(30 mL)萃取混合物，且以鹽水(30 mL)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到60 mg產物(MS: $(M+H)^+$=413.3)。

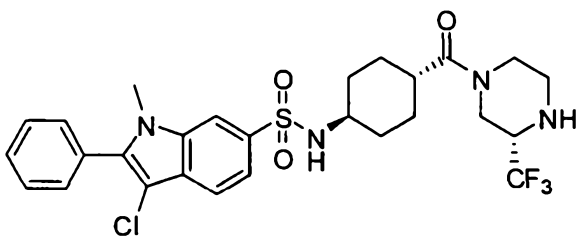
步驟4. 製備(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



以HATU(36.9 mg 0.097 mmol)及三乙胺(41 μL，0.291 mmol)處理先前步驟之酸(20 mg，0.048 mmol)之乙腈(2 mL)溶液且在室溫下攪拌5分鐘。添加(*R*)-1-(4-氟苯基)乙胺(6.75 mg，0.048 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。接著在真空下濃縮反應混合物且以DMSO(1 mL)稀釋。藉由HPLC(含40-70% ACN之水(含0.5 mM氫氧化銨)，Xbridge C8 30×100管柱，0-12分鐘)純化產物，得到產物(9 mg)。

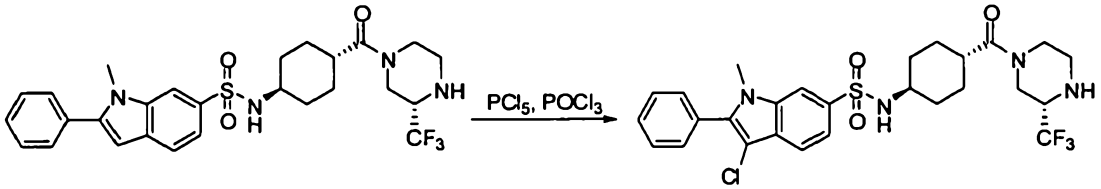
實例21

3-氯-1-甲基-2-苯基-N-((1S,4r)-4-((S)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1H-吲哚-6-磺醯胺



製備3-氯-1-甲基-2-苯基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-(三氟甲基)哌

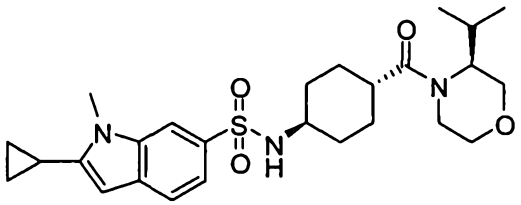
嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺



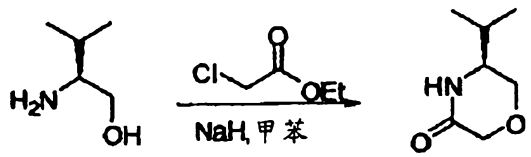
向1-甲基-2-苯基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺(20 mg，0.036 mmol)於0.5 mL磷醯氯中之混合物中添加9.11 mg(0.044 mmol)五氯化磷。攪拌混合物30分鐘，接著傾於冰上。接著以飽和碳酸氫鈉水溶液中和混合物且以乙酸乙酯(20 mL)萃取。乾燥(硫酸鈉)有機溶液且在真空下濃縮。藉由使用含35-65%乙腈之水(含0.5%氫氧化銨水溶液)、使用Waters Xbridge C8 30×100管柱的HPLC純化殘餘物，得到11 mg產物。

實例22

2-環丙基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺



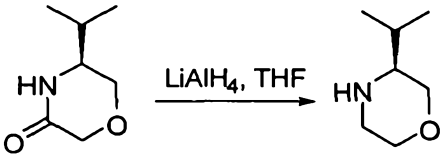
步驟1. 製備(*S*)-5-異丙基嗎啉-3-酮



向氫化鈉(2.59 g，64.8 mmol)於甲苯(90 mL)中之冰冷攪拌懸浮液中逐滴添加(S)-2-胺基-3-甲基丁-1-醇(3 g，29.1 mmol)之甲苯(60 mL)溶液。接著將反應液升溫至室溫且逐

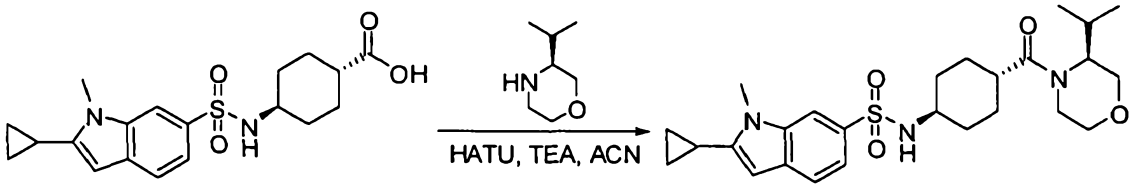
滴添加氯乙酸乙酯(3.56 g，29.1 mmol)之甲苯(16 mL)溶液。在氮氣下將所得混合物加熱至回流歷時20小時，接著在真空下濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，得到2.8 g產物(MS: $(M+H)^+$=144.3)。

步驟2. 製備(*S*)-3-異丙基嗎啉



在0℃下將先前步驟之產物(2.8 g，19.56 mmol)之THF(12 mL)溶液歷經20分鐘逐滴添加至氫化鋰鋁(2 M於THF中，19.5 mL，39.1 mmol)之THF(30 mL)溶液中。添加之後，移除冰浴且將反應液加熱至回流歷時18小時。在冰浴中冷卻反應液且以水(1.5 mL)及2 M氫氧化鈉水溶液(3 mL)淬滅。在室溫下攪拌所得混合物1小時且過濾。以乙酸乙酯洗滌固體，且在真空下濃縮有機溶液，得到呈油狀之產物(2.13 g)(MS: $(M+H)^+$=130.3)。

步驟3. 製備2-環丙基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

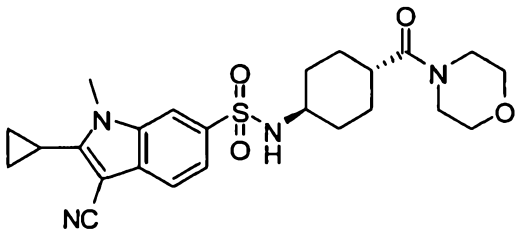


根據對於實例20所述之程序使(1*r*,4*r*)-4-(2-環丙基-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲酸(48.2 mg，0.128 mmol，MS: $(M+H)^+$=377.1；如實例19中所述，但使用環丙基乙炔替代苯基乙炔來製備)與(S)-3-異丙基嗎啉(21.5

mg，0.166 mmol)縮合。藉由使用含乙腈之水(40-60%)(含有0.1% TFA)作為溶離劑的Phenomenex Hydro 4u 20×100 mm管柱HPLC純化產物(38 mg)。

實例23

3-氰基-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

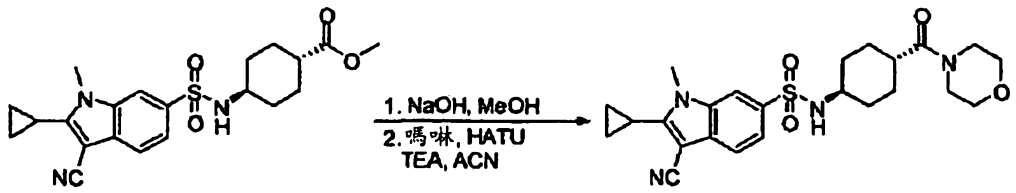


製備3-氰基-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺



以異氰酸氯磺醯酯(19.93 mg，0.141 mmol)處理4-(2-環丙基-1-甲基-1H-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲酸(1r,4r)-甲酯(50 mg，0.128 mmol)(如實例19中所述來製備；MS: $(M+H)^+$=391.0)且在室溫下攪拌1小時。添加DMF(18.72 mg，0.020 mL，0.256 mmol)且再攪拌混合物30分鐘。以飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅混合物，接著以乙酸乙酯(50 mL)萃取。以水(50 mL)、鹽水洗滌有機溶液，接著乾燥(硫酸鈉)且在真空下濃縮，得到產物，將其直接用於中下一步驟中。以另外50 mg起始酯重複該反應，得到總共90

mg產物(MS: $(M+H)^+$=416.0)。

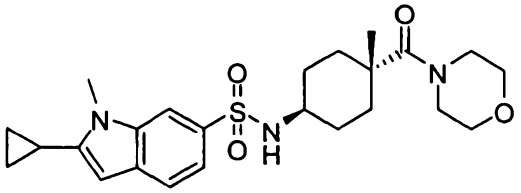


以2.166 mL 2 N氫氧化鈉水溶液(4.33 mmol)之甲醇(2 mL)溶液處理先前步驟之4-(3-氰基-2-環丙基-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-甲酯(90 mg，0.217 mmol)之溶液且在室溫下攪拌3.5小時。接著以1 N鹽酸水溶液中和混合物且以乙酸乙酯(20 mL)萃取。以鹽水洗滌有機溶液，乾燥(硫酸鈉)且在真空下濃縮，得到酸。

以HATU(26.1 mg，0.069 mmol)及三乙胺(11.59 mg，0.016 mL，0.115 mmol)處理酸(23 mg，0.057 mmol)之乙腈(2 mL)溶液且攪拌2分鐘。接著添加嗎啉(7.49 mg，7.49 μL，0.086 mmol)且在室溫下再攪拌混合物10分鐘。以DMSO(1 mL)稀釋混合物且使用HPLC(含30-55%乙腈之水(含有0.1% TFA)；Sunfire Prep C18 5u 30×100 mm管柱)純化，得到產物(12 mg)。

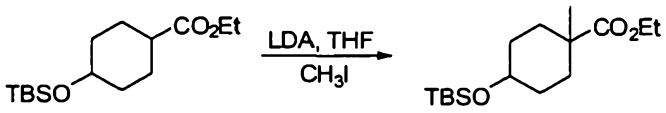
實例24

2-環丙基-1-甲基-N-((1r,4r)-4-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-1H-吲哚-6-磺醯胺



步驟1　製備4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-甲基環己烷甲

酸乙酯



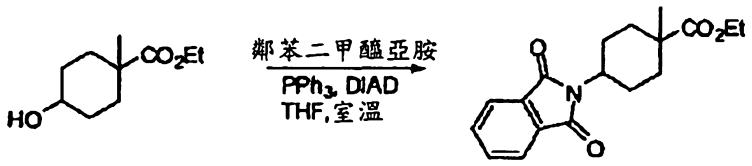
在-78℃下將4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己烷甲酸乙酯(3 g，10.47 mmol)之THF(20 mL)溶液添加至LDA(自正丁基鋰(26.2 mmol)之己烷溶液及二異丙胺(3.73 mL，26.2 mmol)之7 mL THF溶液製備)之新鮮製備溶液中。攪拌反應液1小時，升溫至0℃歷時5分鐘，再冷卻至-78℃，接著添加碘代甲烷(2.292 mL，36.7 mmol)。使反應混合物升溫至室溫隔夜，以氯化銨水溶液淬滅，且在真空下濃縮以移除揮發性溶劑。以乙醚萃取殘餘水性混合物，且乾燥乙醚溶液且在真空下濃縮，得到呈油狀之粗產物，其經由矽膠正相層析(Biotage SP1，40+S管柱)進一步純化，得到呈透明油狀之產物(2.7 g；MS: $(M+H)^+$=301.3)。

步驟2. 製備4-羥基-1-甲基環己烷甲酸乙酯



將先前步驟之產物(2.7 g，8.98 mmol)與TBAF(15 mL，15 mmol)之THF溶液在0℃下混合且在室溫下攪拌隔夜。接著在真空下濃縮反應混合物，且將粗油狀物溶解於水中且以乙醚(3×250 mL)萃取。乾燥($MgSO_4$)經合併之有機層且在真空下濃縮，得到呈油狀之粗產物。經由使用含20%乙酸乙酯之庚烷作為溶離劑的矽膠層析進一步純化此粗產物，提供1.43 g呈透明油狀之產物(MS: $(M+H)^+$=186.7)。

步驟3. 製備4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-1-甲基環己烷甲酸乙酯



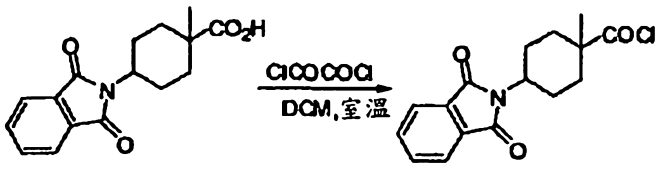
將先前步驟之羥基酯(930 mg，4.99 mmol)、三苯膦(3.143 g，11.98 mmol)及鄰苯二甲醯亞胺(882 mg，5.99 mmol)溶解於60 mL THF中。接著添加DIAD(2.33 mL，11.98 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在真空下濃縮混合物，且在使用乙酸乙酯/庚烷梯度之矽膠上層析殘餘物。獲得呈透明油狀之產物(1 g)(MS: $(M+H)^+$=316.2)。

步驟4. 製備4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-1-甲基環己烷甲酸



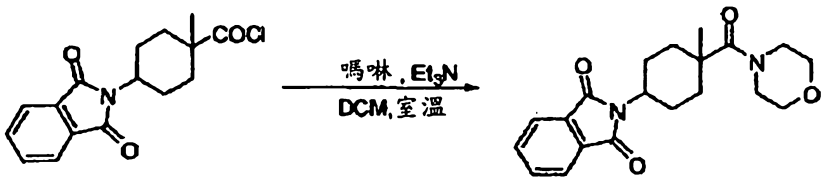
將先前步驟之乙酯(900 mg，2.85 mmol)添加至6 M鹽酸水溶液(0.951 mL，5.71 mmol)之乙酸(5 mL)溶液中。將反應混合物加熱至90℃歷時48小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物溶解於最小體積之乙酸乙酯中且沈澱白色固體。藉由過濾收集產物，以乙腈洗滌且乾燥，提供呈白色固體狀之產物酸(475 mg)(MS: $(M+H)^+$=288.2)。

步驟5. 製備4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-1-甲基環己羰基氯



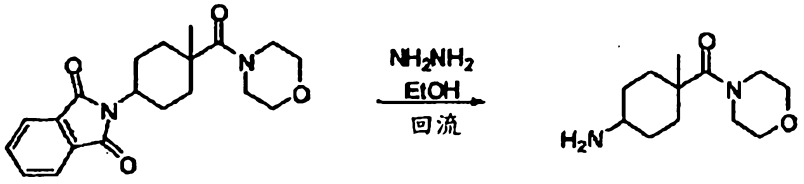
將先前步驟之酸(220 mg，0.786 mmol)溶解於DCM(5 mL)中。緩慢添加乙二醯氯(146 mg，0.1 mL，1.149 mmol)，接著添加一滴DMF。在室溫下繼續攪拌20分鐘且在真空下濃縮，提供呈黃色固體狀之產物，將其按原樣用於下一步驟中。

步驟6. 製備2-(4-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)異吲哚啉-1,3-二酮



將先前步驟之酸氯化物(0.234 g，0.766 mmol)之DCM(5 mL)溶液添加至嗎啉(0.087 g，0.996 mmol)及三乙胺(0.233 g，2.298 mmol)於DCM(5 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌混合物1小時且接著在真空下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中，以1 N鹽酸水溶液(3×50 mL)洗滌，以硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀之產物(0.273 g；MS: $(M+H)^+$=357.2)。

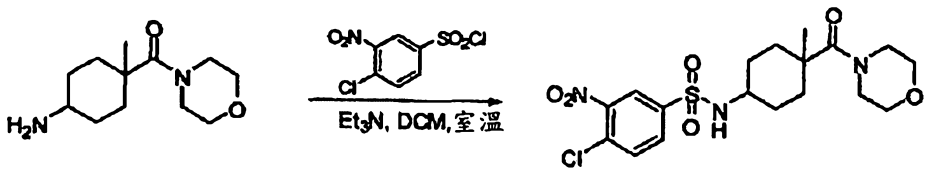
步驟7. 製備(4-胺基-1-甲基環己基)(N-嗎啉基)甲酮



將肼(192 mg，0.188 mL，3.83 mmol)添加至先前步驟之

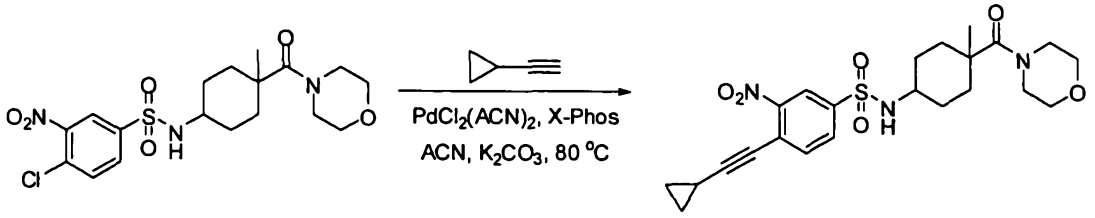
產物(0.273 g，0.766 mmol)之乙醇(25 mL)溶液中且加熱至80℃歷時16小時。接著將混合物冷卻至室溫(形成白色沈澱物)且在真空下濃縮。添加DCM且過濾混合物。以DCM洗滌白色固體，且在真空下濃縮有機溶液，得到呈黃色固體狀之產物(0.173 g；MS: $(M+H)^+$=227.3)。

步驟8. 製備4-氯-N-(4-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-3-硝基苯磺醯胺



將4-氯-3-硝基苯-1-磺醯氯(118 mg，0.461 mmol)添加至先前步驟之胺(87 mg，0.384 mmol)及三乙胺(117 mg，0.161 mL，1.153 mmol)之乙腈(3 mL)溶液中。接著在室溫下攪拌混合物30分鐘。以乙酸乙酯(30 mL)稀釋反應混合物且以3×30 mL 1 N鹽酸及30 mL鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空下濃縮，得到呈黏性黃色固體狀之產物(146 mg)(MS: $(M+H)^+$=446.1)。

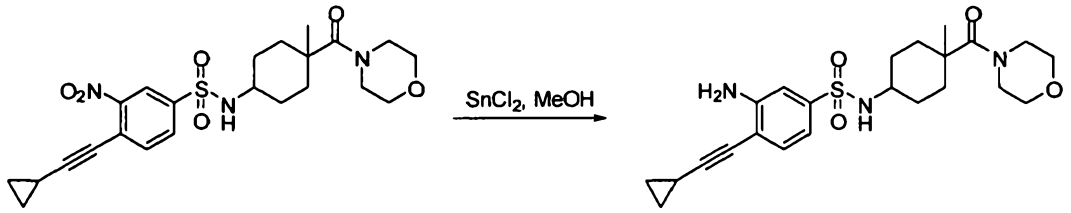
步驟9. 製備4-(環丙基乙炔基)-N-(4-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-3-硝基苯磺醯胺



向乾燥小瓶中饋入先前步驟之氯硝基磺醯胺(146 mg，0.327 mmol)、雙(乙腈)二氯鈀(3.4 mg，0.013 mmol)、X-

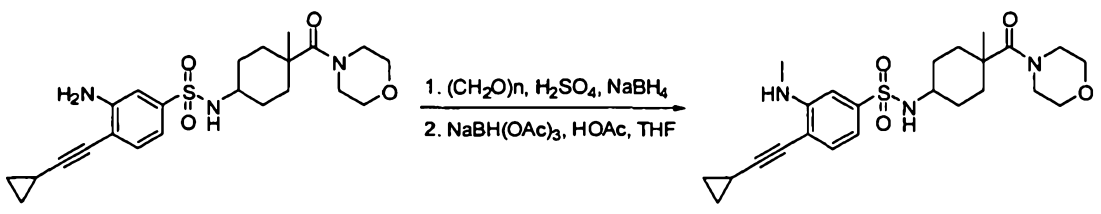
phos(18.73 mg，0.039 mmol)及碳酸鉀(136 mg，0.982 mmol)。以氮氣淨化小瓶且添加乙腈(3 mL)，接著添加環丙基乙炔(32.5 mg，0.491 mmol)。將小瓶加熱至80℃歷時2小時。接著將反應混合物傾入50 mL乙酸乙酯中且以1 N鹽酸(50 mL)及鹽水洗滌。乾燥(硫酸鈉)有機溶液且在真空下濃縮，得到156 mg產物(MS: $(M+H)^+$=476.2)。

步驟10. 製備3-胺基-4-(環丙基乙炔基)-N-(4-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)苯磺醯胺



在63℃下在攪拌下以氯化錫(II)(622 mg，3.28 mmol)之甲醇(7 mL)溶液處理先前步驟之產物(156 mg，0.328 mmol)歷時1小時。接著將混合物傾入乙酸乙酯(30 mL)中且以1 N鹽酸(3×30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空下濃縮，得到粗產物。藉由急驟層析(ISCO，12 g矽膠管柱，0-100%乙酸乙酯/庚烷)純化粗產物，得到80 mg呈褐色油狀之產物(MS: $(M+H)^+$=446.2)。

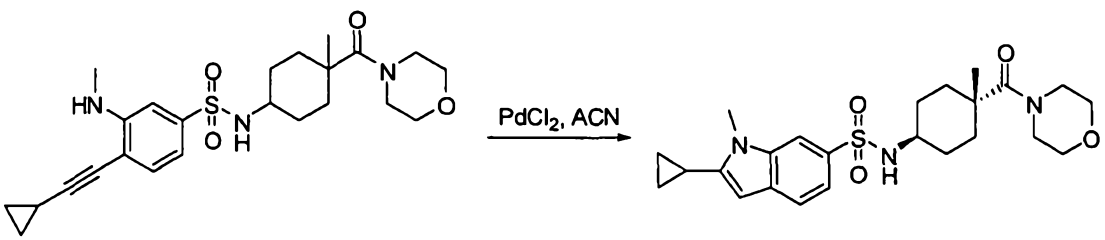
步驟11. 製備4-(環丙基乙炔基)-N-(4-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-3-(甲胺基)苯磺醯胺



將先前步驟之產物(80 mg，0.180 mmol)之THF(2 mL)溶液依次與三聚甲醛(62 mg，2.065 mmol)及硫酸(0.180 mL)混合且在室溫下攪拌2小時。再添加24 mg三聚甲醛。繼續攪拌1小時且再添加48 mg三聚甲醛。在室溫下再30分鐘之後，添加硼氫化鈉(120 mg)。一旦已停止鼓泡，即添加乙酸乙酯(50 mL)，且以水(2×50)及鹽水洗滌混合物。乾燥(硫酸鈉)有機相且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之產物(82 mg)。

依次以三乙醯氧基硼氫化鈉(153 mg，0.720 mmol)、乙酸(600 mg，0.763 mL，13.32 mmol)處理上述黃色固體(82 mg，0.180 mmol)之THF(2 mL)溶液且在室溫下攪拌15分鐘。添加乙酸乙酯(30 mL)以及水(30 mL)。分離有機相，以水(30 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空下濃縮。以甲苯(5 mL)稀釋殘餘物且再次在真空下濃縮(以移除痕量乙酸)，得到呈黃色固體狀之產物(58 mg)(MS: $(M+H)^+$=460.2)。

步驟12. 製備2-環丙基-1-甲基-N-((1r,4r)-4-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-1H-吲哚-6-磺醯胺

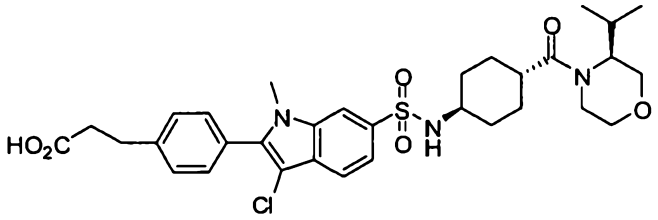


在加熱至80℃之同時以氮氣淨化二氯化鈀(4.48 mg)於1 mL乙腈中之混合物直至二氯化鈀溶解為止，之後歷經10

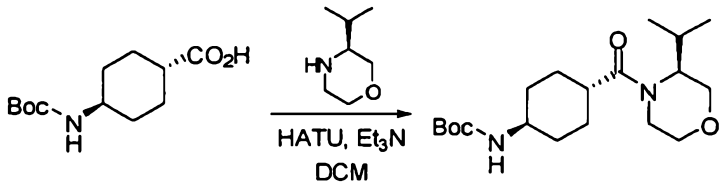
分鐘添加先前步驟之產物(58 mg，0.126 mmol)之熱乙腈(3 mL)溶液。繼續攪拌30分鐘。接著在真空下濃縮混合物且藉由HPLC(Sunfire Prep C18管柱，含35-70%乙腈之水作為溶離劑)純化殘餘物，提供產物(0.8 mg)。

實例25

3-(4-(3-氯-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)苯基)丙酸



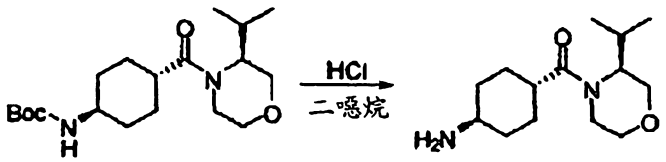
步驟1. 製備(1*S*,4r)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基胺基甲酸第三丁酯



在室溫下將HATU(1.031 g，2.71 mmol)及三乙胺(0.499 g，0.687 mL，4.93 mmol)添加至 (1r,4r)-4-(第三丁氧羰基胺基)環己烷甲酸(0.6 g，2.466 mmol)之DCM(10 mL)溶液中。繼續攪拌5分鐘，接著添加(S)-3-異丙基嗎啉(0.382 g，2.96 mmol；如對於實例22所述來製備)。繼續攪拌另外1小時。接著在真空下濃縮反應液且以乙酸乙酯(100 mL)及水(100 mL)稀釋。分離各層，且以水(2×100 mL)及鹽水洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)且在真空下濃縮，得到呈油狀之產物(1.07 g；MS: $(M+H)^+$=355.2)，將其按原樣用於下

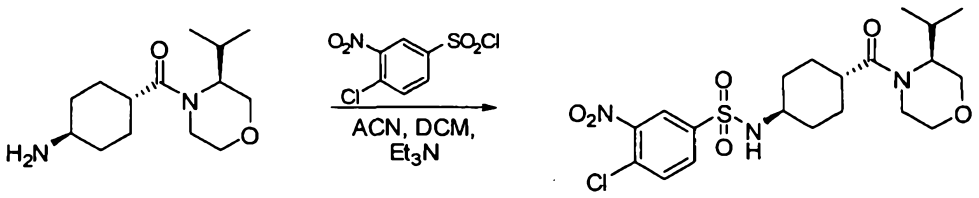
一步驟中。

步驟2. 製備((1*r*,4*S*)-4-胺基環己基)((*S*)-3-異丙基(N-嗎啉基))甲酮



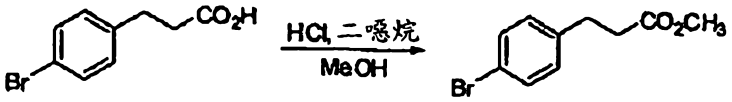
在室溫下攪拌先前步驟之產物於4 M HCl之1,4-二噁烷溶液中的溶液歷時1小時。在真空下濃縮混合物，且將所得產物(MS: $(M+H)^+$=255.2)按原樣用於下一步驟中。

步驟3. 製備4-氯-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-3-硝基苯磺醯胺



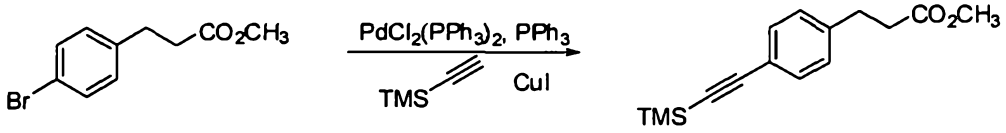
將三乙胺(990 mg，1.375 mL，9.96 mmol)及4-氯-3-硝基苯-1-磺醯氯(695 mg，2.71 mmol)依次添加至先前步驟之產物的乙腈(3 mL)與DCM(6 mL)之混合物溶液中。在室溫下攪拌混合物1小時，接著以乙酸乙酯(50 mL)稀釋且以1 N HCl水溶液(3×50 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。乾燥(硫酸鈉)有機相且在真空下濃縮，提供粗產物。藉由急驟層析(使用0-100%乙酸乙酯-庚烷梯度作為溶離劑之ISCO 40 g矽膠管柱)純化產物，得到400 mg產物(MS: $(M+H)^+$=474.1)。

步驟4. 製備3-(4-溴苯基)丙酸甲酯



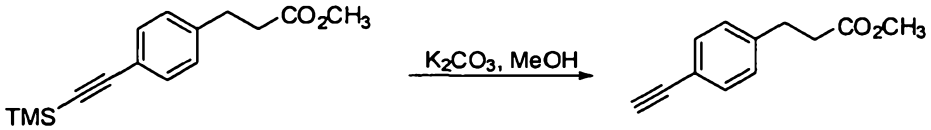
在室溫下將HCl之二噁烷溶液(4 M，61.1 mL)添加至3-(4-溴苯基)丙酸之甲醇(60 mL)溶液中。攪拌反應液18小時，接著在真空下濃縮。藉由使用0-50%乙酸乙酯-正庚烷梯度之矽膠急驟層析純化粗產物，得到5.1 g呈無色油狀之產物。

步驟5. 製備3-(4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯



在25 mL吡啶中混合先前步驟之酯(5.1 g，20.98 mmol)、碘化銅(I)(0.08 g，0.42 mmol)、二氯化雙(三苯膦)鈀(0.295 g，0.42 mmol)及三苯膦(0.275 g，1.049 mmol)且以氮氣淨化。接著添加乙炔基三甲基矽烷(3.09 g，31.5 mmol)，且在氮氣下將混合物加熱至100℃歷時1小時。在真空下濃縮混合物，以乙酸乙酯稀釋且過濾。在真空下濃縮濾液且藉由使用0-35%乙酸乙酯-正庚烷梯度之矽膠急驟層析純化，得到4.2 g呈褐色油狀之產物(MS: $(M+H)^+$=261.2)。

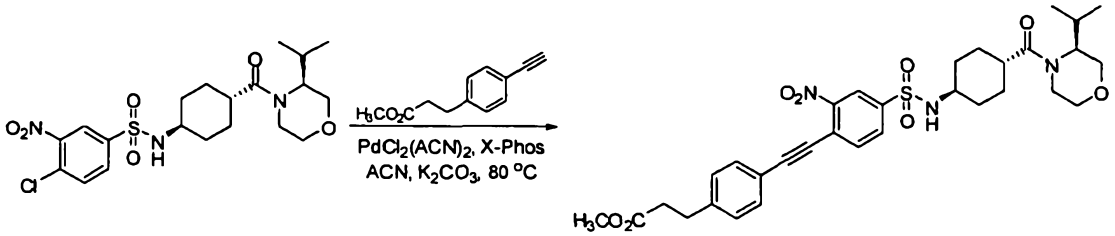
步驟6. 製備3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯



將碳酸鉀(2.229 g，16.13 mmol)添加至先前步驟之產物(4.2 g，16.13 mmol)之甲醇(30 mL)溶液中。在真空下濃縮混合物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中且以1 N

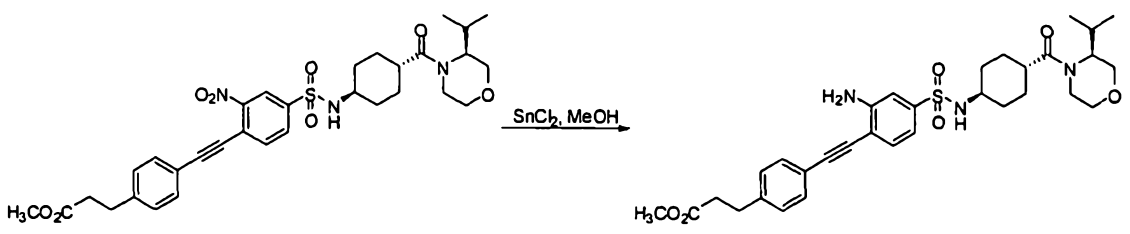
HCl水溶液(100 mL)洗滌。以乙酸乙酯萃取水層，且以鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機相，乾燥(硫酸鈉)且濃縮。接著藉由使用0-35%乙酸乙酯-正庚烷梯度作為溶離劑之矽膠急驟層析純化殘餘物，提供2.6 g產物。

步驟7. 製備3-(4-((4-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-2-硝基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯



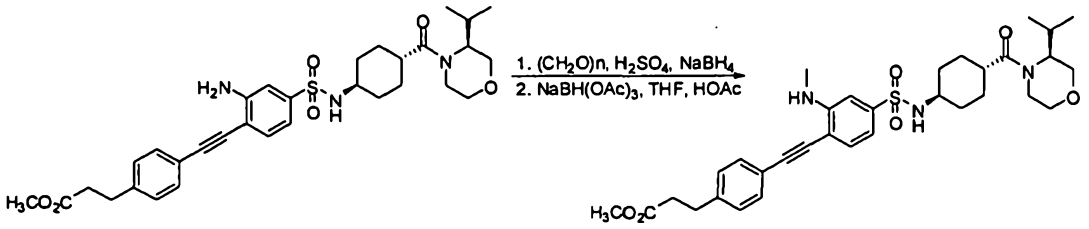
以氮氣沖洗步驟3之產物(400 mg，0.844 mmol)、雙(乙腈)二氯鈀(II)(8.76 mg，0.034 mmol)、X-phos(48.3 mg，0.101 mmol)及碳酸鉀(350 mg，2.53 mmol)的混合物。添加乙腈(7 mL)為，接著添加3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯(191 mg，1.013 mmol)。接著在氮氣下將燒瓶加熱至80℃歷時2.5小時。接著冷卻反應混合物且將其傾入50 mL乙酸乙酯中且以水(2×50 mL)洗滌。分離有機相，乾燥(硫酸鈉)且在真空下濃縮，提供粗產物(MS: $(M+H)^+$=626.3)，將其按原樣用於下一步驟中。

步驟8. 製備3-(4-((2-胺基-4-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯



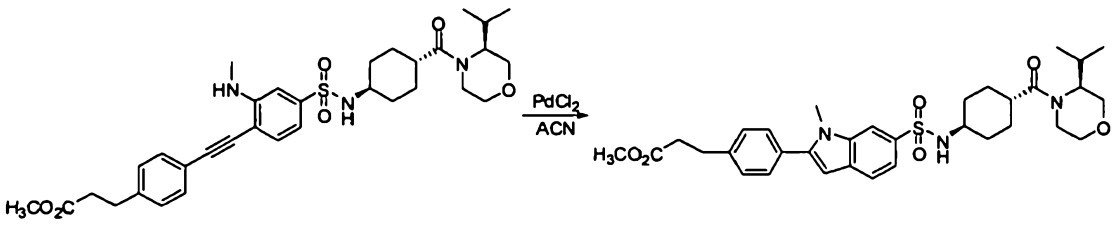
如實例18之步驟2中所述，用氯化錫(II)之甲醇溶液還原先前步驟之產物之硝基。將產物(MS: $(M+H)^+$=596.4)按原樣用於下一步驟中。

步驟9. 製備3-(4-((4-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-2-(甲胺基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯



根據實例20之程序製備先前步驟之苯胺的N-甲基衍生物，提供400 mg(0.656 mmol)粗產物(MS: $(M+H)^+$=610.4)，將其按原樣用於下一步驟中。

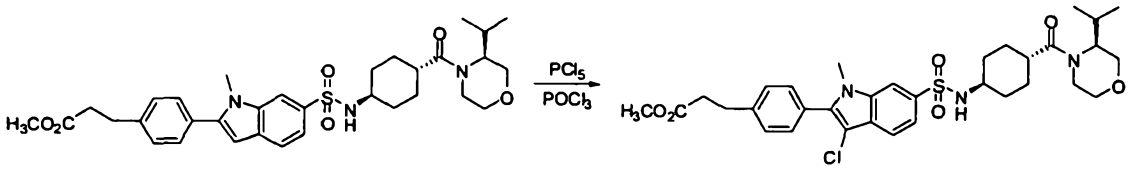
步驟10. 製備3-(4-(6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸甲酯



如實例20中所述進行胺基乙炔環化為吲哚。藉由使用0-100%乙酸乙酯-庚烷梯度作為溶離劑之矽膠急驟層析純化粗產物，得到170 mg所需產物(MS: $(M+H)^+$=610.2)。

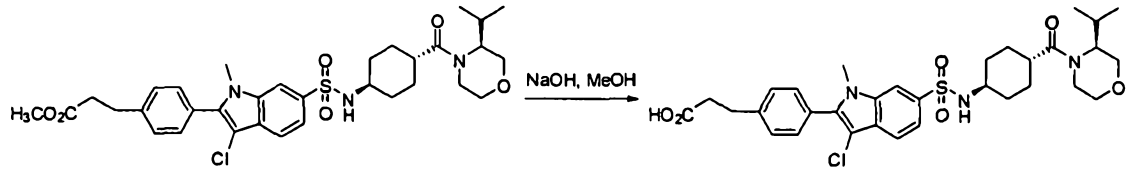
步驟11. 製備3-(4-(3-氯-6-(*N*-((1*S*,4r)-4-((S)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)

丙酸甲酯



在室溫下將五氯化磷(44.4 mg，0.213 mmol)添加至先前步驟之產物(100 mg，0.164 mmol)之磷醯氯(2 mL)溶液中。攪拌混合物30分鐘，接著傾於冰上且以乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。以鹽水洗滌有機溶液且在真空下濃縮，得到產物(MS: $(M+H)^+$=644.3)，將其按原樣用於下一步驟中。

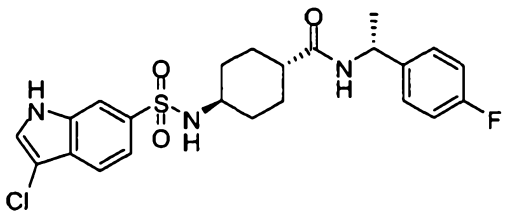
步驟12. 製備3-(4-(3-氯-6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((S)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸



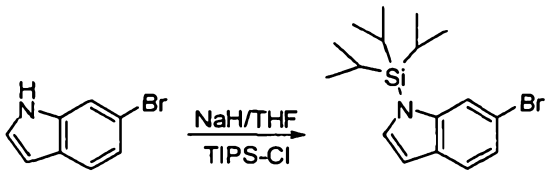
將氫氧化鈉(2.05 mL，4.1 mmol 2 M水溶液)添加至先前步驟之酯的甲醇(2.5 mL)溶液中。在室溫下攪拌混合物30分鐘，接著以1 N HCl水溶液中和。以乙酸乙酯萃取混合物，乾燥(硫酸鈉)且在真空下濃縮，提供粗產物。藉由使用40-70%乙腈/水梯度(含有0.1% TFA)之HPLC純化粗產物，得到51 mg所需產物。

實例26

(1*r*,4*R*)-4-(3-氯-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

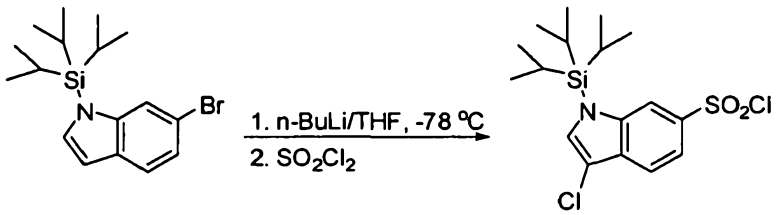


步驟1. 製備6-溴-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吲哚



在0℃下以3份之方式向6-溴-1H-吲哚(2 g，10.2 mmol)之THF(20 mL)溶液中添加0.46 g氫化鈉(12 mmol)。攪拌混合物30分鐘，接著添加氯三異丙基矽烷(2 g，10.4 mmol)。使反應液升溫至室溫且繼續攪拌隔夜。接著將混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中且以乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌有機相，乾燥(硫酸鎂)且在真空下濃縮，得到呈橙色油狀之粗產物，其藉由使用4:1乙酸乙酯/庚烷混合物作為溶離劑之矽膠急驟層析純化。純化產物(2.8 g)為淺橙色油狀物。

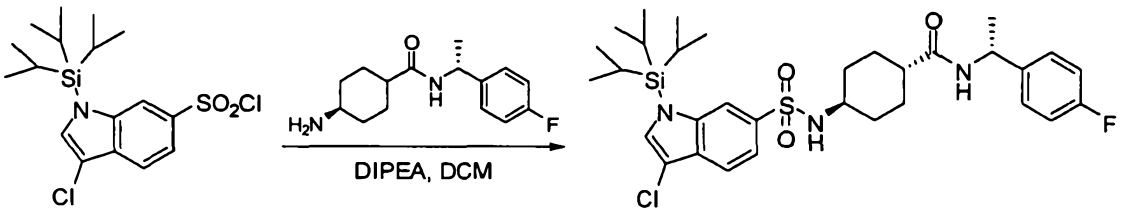
步驟2. 製備3-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吲哚-6-磺醯氯



在-78℃下將正丁基鋰(2.7 mL於庚烷中之2.7 M溶液)逐滴添加至先前步驟之溴吲哚(2.3 g，6.53 mmol)之溶液。攪拌混合物1小時，接著在0℃下傾入1.3 mL硫醯氯之環己烷(45 mL)溶液中。接著在攪拌下使反應液升溫至室溫隔夜。接著添加水(30 mL)，接著攪拌30分鐘。分離各層，

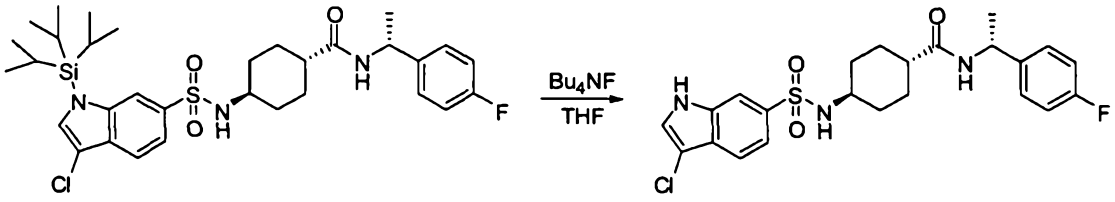
且經硫酸鎂乾燥有機相且在真空下濃縮，提供呈深橙色油狀之粗產物。藉由使用9/1庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑之矽膠急驟層析純化得到1.3 g產物。

步驟3. 製備(1*r*,4*R*)-4-(3-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



在室溫下攪拌先前步驟之磺醯氯(0.1 g，0.246 mmol)及4-胺基-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺(75 mg，0.25 mmol；如實例1中所述，但使用(R)-1-(4-氟苯基)乙胺替代消氣類似物來製備)及二異丙基乙胺(0.1 mL)於DMF中之混合物隔夜。接著在真空下濃縮混合物，且添加1 N鹽酸水溶液。以乙酸乙酯萃取混合物，且以鹽水洗滌有機層，乾燥(硫酸鎂)且在真空下濃縮，得到0.15 g粗產物，其藉由使用65:35庚烷-乙酸乙酯混合物作為溶離劑之矽膠急驟層析純化，得到52 mg產物。

步驟4. 製備(1*r*,4*R*)-4-(3-氯-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

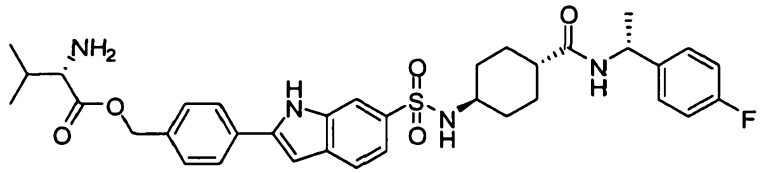


在室溫下將先前步驟之產物(32 mg，0.0584 mmol)及氟化四丁銨(0.1 mL於THF中之1 M溶液)攪拌添加於2 mL

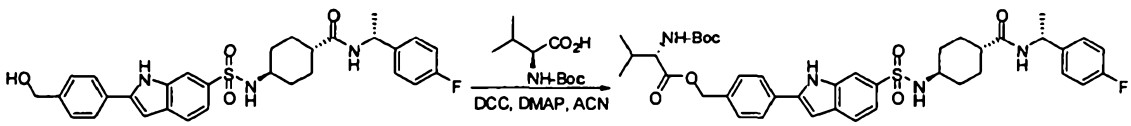
THF中隔夜。接著將混合物傾入碳酸氫鈉水溶液中且以乙酸乙酯萃取。經硫酸鎂乾燥有機相且在真空下濃縮，得到粗產物。以乙醚濕磨產物且過濾，提供13 mg呈米色粉末狀之產物。

實例27

2-胺基-3-甲基丁酸(*S*)-4-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯甲酯



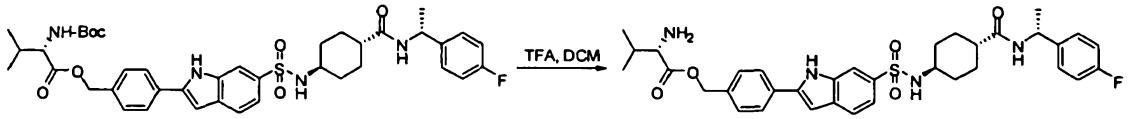
步驟1. 製備2-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(*S*)-4-(6-(*N*-((1*R*,4i)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯甲酯



以DCC(113 mg，0.55 mmol)處理Boc-纈胺酸(89 mg，0.41 mmol)之乙腈(10 mL)溶液，接著添加(1*r*,4*R*)-N-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(4-(羥甲基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺(150 mg，0.27 mmol；(MS: $(M+H)^+$= 550.2)，如對於實例18所述，但用(4-乙炔基苯基)甲醇替代苯基乙炔來製備)之乙腈(5 mL)溶液，接著添加DMAP(3 mg，0.025 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著添加乙酸乙酯(50 mL)及水(50 mL)。分離各層，且乾燥(硫酸鈉)有機相且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗產物

(MS: $(M+H)^+$=749.3)。

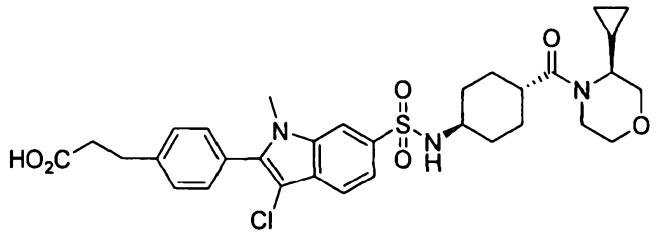
步驟2. 製備2-胺基-3-甲基丁酸(*S*)-4-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯甲酯



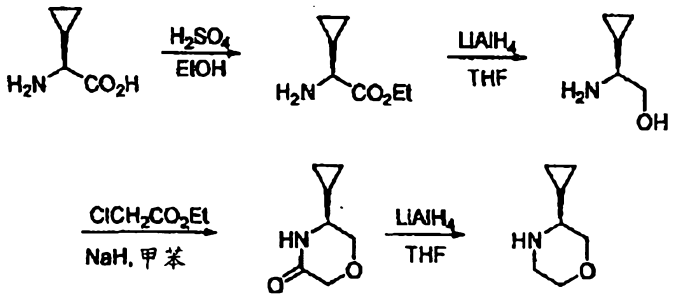
在室溫下將先前步驟之粗產物攪拌添加於DCM(5 mL)及TFA(5 mL)之溶液中歷時0.5小時，接著在真空下濃縮。添加DMSO且藉由使用Waters Xbridge C8管柱之用40-60%乙腈/水溶劑系統(其中水含有5 mM氫氧化銨)之HPLC純化產物。獲得約70 mg產物。

實例28

3-(4-(3-氯-6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸



步驟1. 製備(S)-3-環丙基嗎啉



將硫酸(濃，1.704 g，0.926 mL，17.37 mmol)添加至

(S)-2-胺基-2-環丙基乙酸(1 g，8.69 mmol)之乙醇(12 mL)溶液中且加熱至回流歷時5小時，接著冷卻至室溫。在真空下濃縮反應混合物以移除溶劑且添加水(10 mL)。使用2 M氫氧化鈉水溶液將混合物之pH值調節至10，接著以DCM(3×15 mL)萃取。以硫酸鈉乾燥有機相且在真空下濃縮，提供2-胺基-2-環丙基乙酸(S)-乙酯(862 mg)，其係按原樣使用。

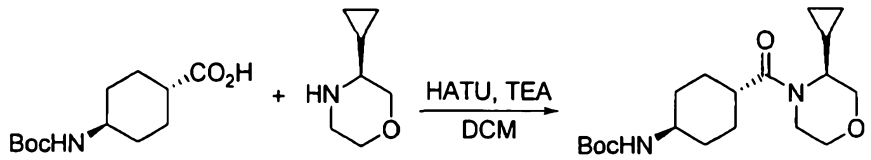
在0℃下在氮氣氛圍下將2-胺基-2-環丙基乙酸(S)-乙酯(644 mg，4.5 mmol)之THF(7.5 mL)溶液逐滴添加至6.75 mL 2 M氫化鋰鋁之THF溶液。在0℃下攪拌混合物10分鐘，接著使其升溫至室溫，接著再攪拌1小時。接著將混合物冷卻至0℃且緩慢添加水(0.6 mL)，接著添加1.2 mL 2 M氫氧化鈉水溶液且再添加1.2 mL水。在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。添加矽藻土且經由矽藻土墊過濾混合物。以溫THF洗滌固體兩次。以硫酸鈉乾燥濾液且在真空下濃縮，得到呈淺黃色油狀之(S)-2-胺基-2-環丙基乙醇(420 mg)。

向氫化鈉(600 mg，14.99 mmol)於甲苯(20 mL)中之經攪拌冷懸浮液中逐滴添加(S)-2-胺基-2-環丙基乙醇(680 mg，6.72 mmol)之甲苯(12 mL)溶液。接著使反應混合物升溫至室溫且逐滴添加氯乙酸乙酯(824 mg，6.72)之甲苯(4 mL)溶液。在室溫下攪拌所得混合物3小時。接著添加10 mL 1 N鹽酸水溶液來淬滅混合物且在真空下濃縮。以THF稀釋殘餘物，以硫酸鎂乾燥，在真空下濃縮且經由矽膠墊過

濾，以另外THF沖洗。在真空下濃縮所得濾液，且藉由急驟層析(ISCO，12 g矽膠管柱，使用含0-100%乙酸乙酯之正庚烷梯度作為溶離劑)進一步純化殘餘物，得到208 mg呈白色固體狀之(S)-5-環丙基嗎啉-3-酮(MS: $(M+H)^+$= 142.2)。

在0℃下將(S)-5-環丙基嗎啉-3-酮(208 mg，1.473 mmol)之THF(5 mL)溶液逐滴添加至氫化鋰鋁(112 mg，2.95 mmol)於中THF(6 mL)之懸浮液中。添加完成之後，移除冰浴且使反應液升溫至室溫，接著加熱至回流歷時3小時。接著冷卻反應混合物且緩慢添加水(0.3 mL)，接著添加1 N氫氧化鈉水溶液(0.6 mL)。在室溫下攪拌所得混合物1小時且過濾，以溫THF及DCM洗滌固體。以硫酸鎂乾燥濾液，過濾且在真空下濃縮，提供呈黃色油狀之(S)-3-環丙基嗎啉(110 mg)(MS: $(M+H)^+$=128.3)。

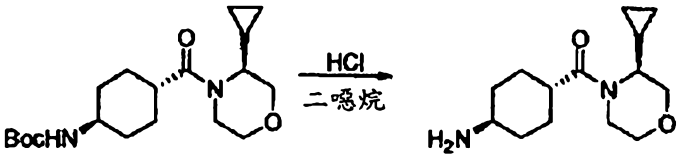
步驟2. 製備(1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基胺基甲酸第三丁酯



以HATU(0.345 g，2.71 mmol)及TEA(0.499 g，0.687 mL，4.93 mmol)處理(1r,4r)-4-(第三丁氧羰基胺基)環己烷甲酸(0.6 g，2.466 mmol)之DCM(10 mL)溶液，且在室溫下攪拌5分鐘，接著添加(S)-3-環丙基嗎啉(0.345 g，2.71 mmol)。繼續攪拌2小時，接著在真空下濃縮混合物。以50

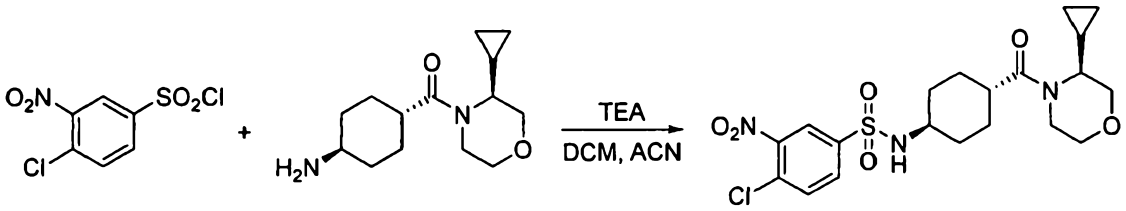
mL乙酸乙酯及50 mL水稀釋殘餘物。分離有機層且以水(3×50 mL)及鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮，得到呈固體狀之產物(870 mg)(MS: $(M+H)^+$=353.3)。

步驟3. 製備((1*r*,4*S*)-4-胺基環己基)((*S*)-3-環丙基(N-嗎啉基))甲酮鹽酸鹽



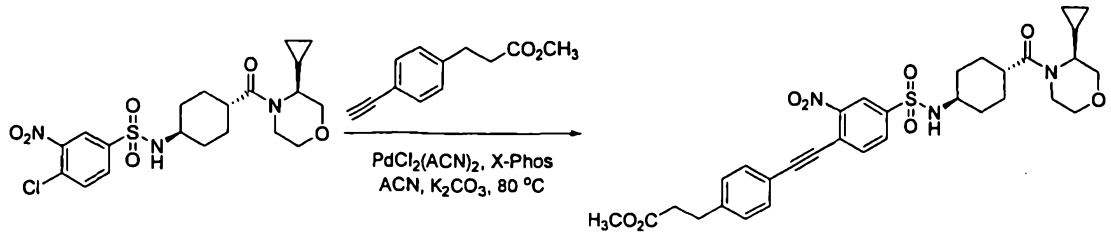
在室溫下將先前反應之產物(870 mg，2.468 mmol)攪拌添加於4 M HCl之二噁烷(12.3 mL，49.2 mmol)溶液中歷時1小時。接著在真空下濃縮混合物，得到呈固體狀之產物，其按原樣用於下一步驟中。

步驟4. 製備4-氯-N-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-3-硝基苯磺醯胺



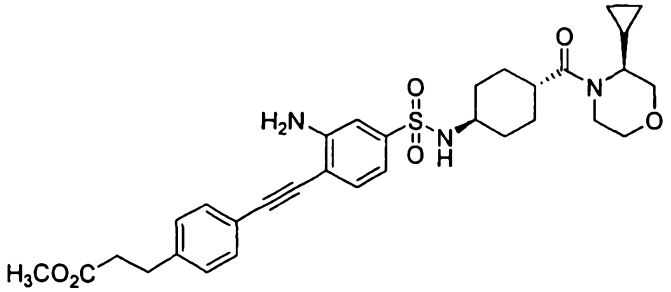
如對於實例2所述，但將DCM(3 mL)與ACN(3 mL)之混合物用作溶劑進行胺(713 mg，2.468 mmol)與磺醯氯(695 mg，2.71 mmol)之縮合。藉由矽膠急驟層析(ISCO，40 g管柱，含0-100%乙酸乙酯之正庚烷)純化產物，得到740 mg磺醯胺(MS: $(M+H)^+$=472.0)。

步驟5. 製備3-(4-((4-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-2-硝基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯



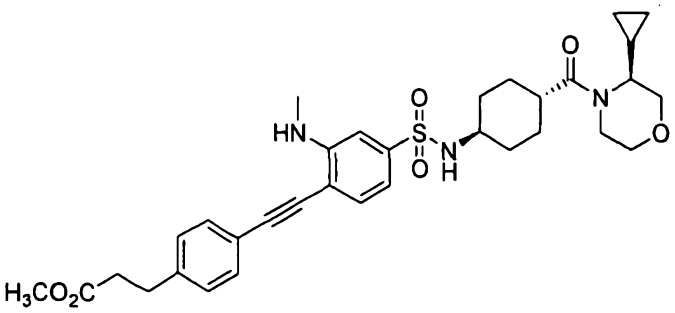
如對於實例25所述使先前步驟之氯磺醯胺(740 mg，1.568 mmol)與3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯(354 mg，1.882 mmol；如實例25中所述來製備)偶合，提供標題化合物(MS: $(M+H)^+$=624.3)，將其按原樣用於下一步驟中。

步驟6. 製備3-(4-((2-胺基-4-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯



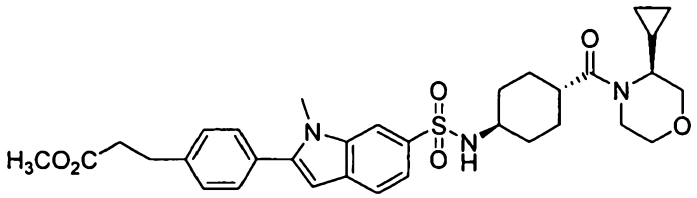
使用如實例18中所述之氯化錫(II)將先前步驟之硝基化合物(0.978 mg，1.568 mmol)還原為苯胺衍生物，得到產物(MS: $(M+H)^+$=594.2)，將其按原樣用於下一步驟中。

步驟7. 製備3-(4-((4-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-2-(甲胺基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯



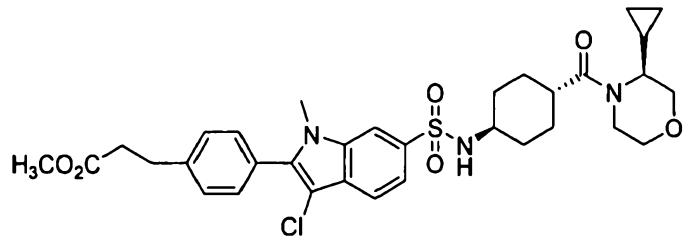
按照對於實例20所述之程序將先前步驟之苯胺衍生物甲基化。藉由矽膠急驟層析(ISCO，40 g管柱，以含0-100%乙酸乙酯之正庚烷作為溶離劑)純化產物，得到425 mg呈黃色固體狀之產物(MS: $(M+H)^+$=608.3)。

步驟8. 製備3-(4-(6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸甲酯



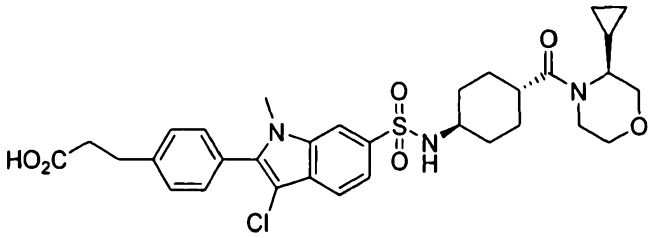
按照對於實例20所述之程序使先前步驟之產物(425 mg，0.699 mmol)環化為吲哚衍生物。將粗產物溶解於10 mL ACN中，其中6 mL用於使用Sunfire Prep C18 30×100 mm管柱(對於兩種溶劑，均為含40-65% ACN之水(含有0.1% TFA))進行HPLC純化。滯留時間為9.509分鐘，且獲得90 mg(MS: $(M+H)^+$=608.3)。

步驟9. 製備3-(4-(3-氯-6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸甲酯



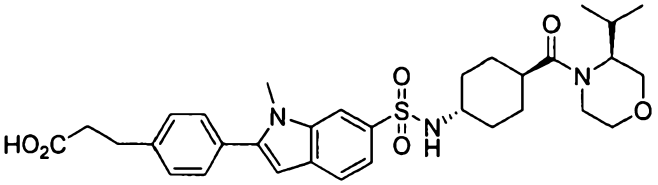
使用對於實例21所述之程序將步驟8之吲哚(80 mg，0.132 mmol)氯化，得到所需3-氯衍生物(MS: $(M+H)^+$=642.4)，將其按原樣直接用於下一步驟中。

步驟10. 製備3-(4-(3-氯-6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸

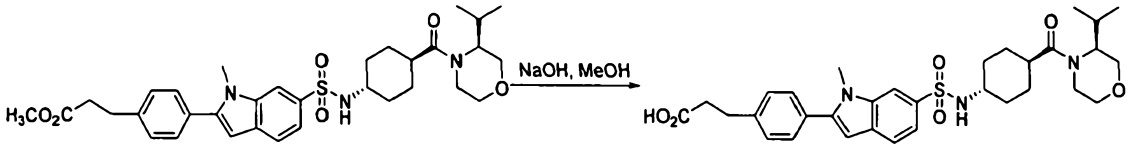


如對於實例25所述來水解先前步驟之酯(80 mg，0.121 mmol)。藉由HPLC(對於兩種溶劑，均為含40-60% ACN之水(含有0.1% TFA)；Sunfire Prep C18 30×100 mm管柱；t_R=8.253分鐘；獲得76 mg)純化產物。使用碳酸氫鉀(1.0當量)之水與ACN之混合物溶液將純化之酸轉化為鉀鹽，接著凍乾，得到80 mg鉀鹽。

實例29



3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)苯基)丙酸

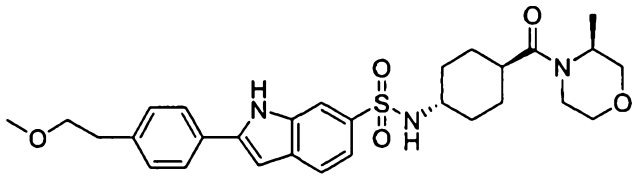


製備標題化合物且根據實例25之步驟12之程序，藉由實例25之步驟10之產物水解來純化，得到40 mg酸性產物。藉由以1.0當量(6.7 mg)碳酸氫鉀之乙腈與水之混合物溶液

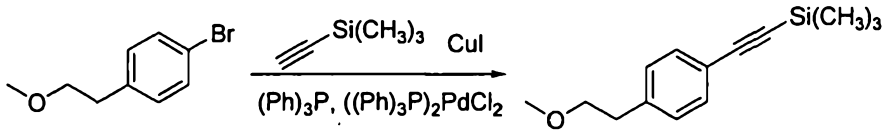
處理將此產物轉化為其鉀鹽。凍乾提供42 mg鉀鹽形式產物。

實例30

2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-N-((1S,4r)-4-((S)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1H-吲哚-6-磺醯胺

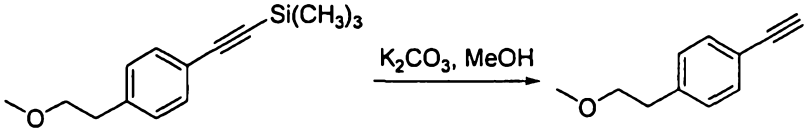


步驟1. 製備((4-(2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)三甲基矽烷



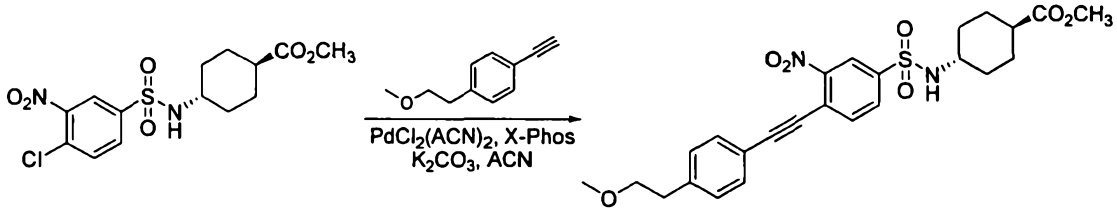
經由注射器將乙炔基三甲基矽烷(3.42 g，34.9 mmol)添加至1-溴-4-(2-甲氧基乙基)苯(5 g，23.25 mmol)、二氯化雙(三苯膦)鈀(0.326 g，0.465 mmol)、三苯膦(0.305 g，1.162 mmol)及碘化銅(I)(0.089 g，0.465 mmol)於哌啶(25 mL)中之混合物中。在氮氣氛圍下將混合物加熱至100℃歷時1小時，接著冷卻且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(70 mL)中，過濾且濃縮，得到粗產物，其接著藉由矽膠急驟層析(ISCO 120 g管柱，含0-20%乙酸乙酯之正庚烷作為溶離劑)純化。獲得呈褐色油狀之產物(4.36 g)(MS: $(M+H)^+$=233.3)。

步驟2. 製備1-乙炔基-4-(2-甲氧基乙基)苯



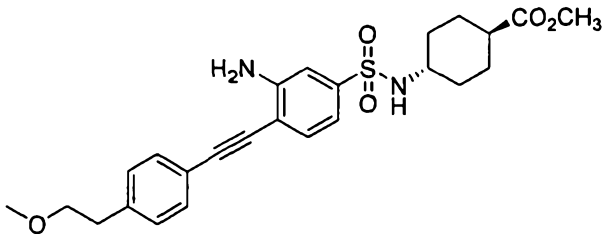
在室溫下將先前步驟之產物(4.36 g，18.76 mmol)及碳酸鉀(2.59 g，18.76 mmol)攪拌添加於甲醇(30 mL)中歷時1小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中且以100 mL 1.0 N HCl洗滌。以乙酸乙酯(50 mL)萃取水性溶離份，且以鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機溶液，乾燥(硫酸鈉)且在真空下濃縮，提供粗產物。藉由矽膠急驟層析(ISCO 120 g管柱，以含0-50%乙酸乙酯之正庚烷作為溶離劑)純化產物，得到2.34 g呈褐色油狀之產物。

步驟3. 製備4-(4-((4-(2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)-3-硝基苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1r,4r)-甲酯



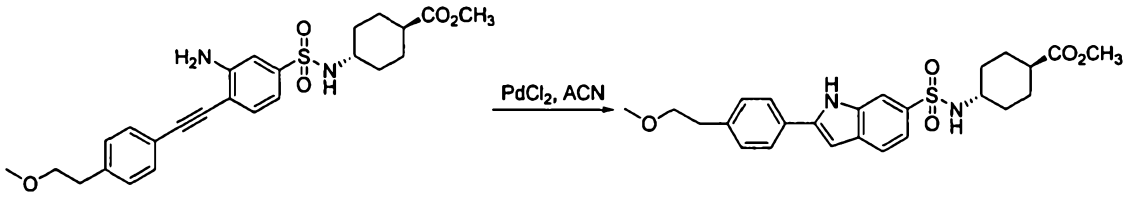
按照對於實例19概述之程序使先前步驟之產物(0.385 g，2.4 mmol)與4-(4-氯-3-硝基苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1r,4r)-甲酯(0.754 g，2 mmol；如實例19中所述來製備)縮合。如所述分離粗產物(MS: $(M+H)^+$=501.3)且按原樣用於下一步驟中。

步驟4. 製備4-(3-胺基-4-((4-(2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯基磺醯胺基)環己烷甲酸(1r,4r)-甲酯



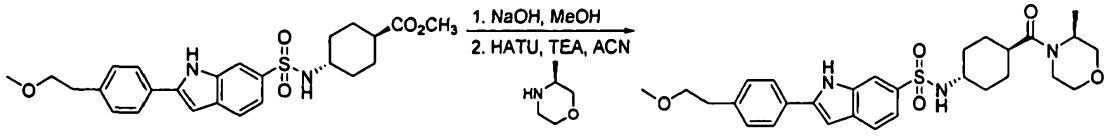
按照對於實例18所述之程序，以氯化錫(II)(3.79 g，20 mmol)將先前步驟之硝基化合物(1 g，2 mmol)還原為相應苯胺衍生物。藉由矽膠急驟層析(ISCO，40 g管柱，以含0-100%乙酸乙酯之正庚烷作為溶離劑)純化粗產物，得到1.01 g標題化合物(MS: $(M+H)^+$=471.3)。

步驟5. 製備4-(2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1H-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲酸(1r,4r)-甲酯



按照對於實例18所述之程序使先前步驟之產物(1.01 g，2.146 mmol)環化為吲哚衍生物。藉由矽膠急驟層析(ISCO 40 g管柱，使用含0-100%乙酸乙酯之正庚烷作為溶離劑)純化如此獲得之粗產物，得到560 mg標題化合物(MS: $(M+H)^+$=471.1)。

步驟6. 製備2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-N-((1S,4r)-4-((S)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1H-吲哚-6-磺醯胺

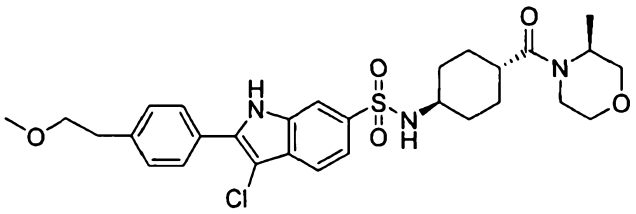


如對於實例19所述用5.95 mL 2 M氫氧化鈉水溶液使先前步驟之酯(280 mg，0.595 mmol)於甲醇(6 mL)中水解，得到230 mg相應酸。如對於實例19所述，使所得酸(60 mg，0.131 mmol)與(S)-3-甲基嗎啉(15.95 mg，0.158 mmol)縮合。藉由使用Sunfire Prep C18 5u 30×100 mm管柱

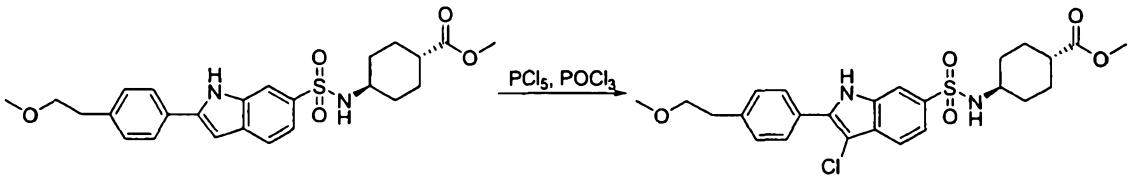
之用含有0.1% TFA之35-65%乙腈的HPLC純化粗產物，在凍乾後得到43 mg標題化合物。

實例31

3-氯-2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-N-((1S,4r)-4-((S)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1H-吲哚-6-磺醯胺

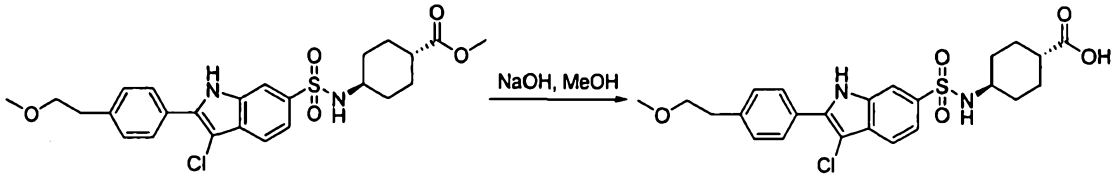


步驟1. 製備4-(3-氯-2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1H-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲酸(1r,4r)-甲酯



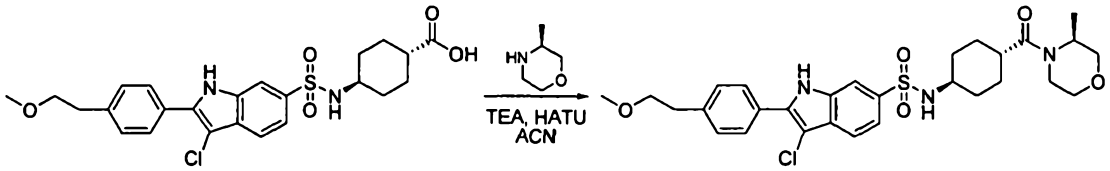
在室溫下將五氯化磷(0.526 g，2.52 mmol)添加至4-(2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1H-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲酸(1r,4r)-甲酯(1.08 g，2.295 mmol；製備如實例30之步驟5中所述)之磷醯氯(10 mL)溶液中。30分鐘之後，再添加278 mg五氯化磷且繼續攪拌另外15分鐘。接著將混合物傾於冰上，接著以乙酸乙酯(50 mL)萃取。以水(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機溶液，乾燥(硫酸鈉)且濃縮，提供810 mg標題化合物(MS: $(M+H)^+$=505.1)。

步驟2. 製備(1r,4r)-4-(3-氯-2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1H-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲酸



以2 M氫氧化鈉水溶液(16.04 mL，32.1 mmol)處理先前步驟之產物(810 mg，1.604 mmol)之甲醇(20 mL)溶液。在室溫下攪拌混合物1小時，接著以1 N鹽酸水溶液中和且以乙酸乙酯(100 mL)萃取。以鹽水(50 mL)洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)且濃縮，提供產物(810 mg；MS: $(M+H)^+$=491.0)，將其按原樣用於下一步驟中。

步驟4. 製備3-氯-2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-N-((1S,4r)-4-((S)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1H-吲哚-6-磺醯胺



在室溫下攪拌先前步驟之產物(450 mg，0.916 mmol)、TEA(185 mg，0.255 mL，1.833 mmol)及HATU(383 mg，1.008 mmol)之乙腈(4 mL)溶液2分鐘，接著添加(S)-3-甲基嗎啉(93 mg，0.916 mmol)。在室溫下繼續攪拌30分鐘，接著以DMSO(1 mL)稀釋。藉由使用Sunfire Prep C18 5u 30×100 mm管柱之用含有0.1% TFA之40-70%乙腈作為溶離劑的HPLC純化所得混合物，在凍乾後提供產物(145 mg)；t_R=8.013分鐘。

調配物：

微乳液製備：

將50公克十六醇聚氧乙烯醚RH 40添加至30公克丙二醇

及20公克Labrafil M2125 CS中。在50℃下攪拌混合物直至未經相分離獲得透明微黃色完全均勻溶液為止。

經口給藥溶液：

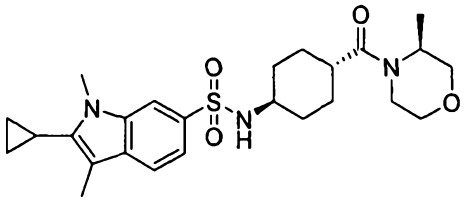
將16.75 mg實例31添加至3.35 mL上文製備之微乳液中。在室溫下音波處理/攪拌混合物直至實例31完全溶解且溶液均勻為止。實例31之最終濃度為5.0 mg/mL。在給藥之前，以水將溶液稀釋1:10且攪拌直至獲得透明均勻溶液為止。

靜脈內給藥溶液：

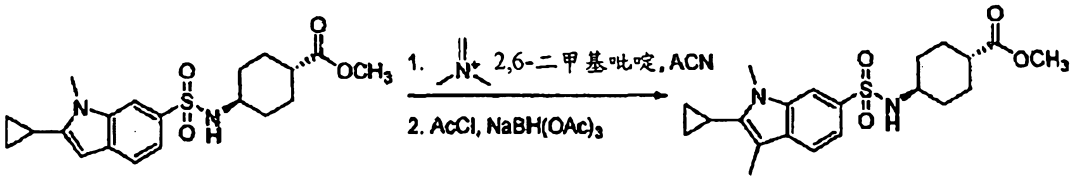
將7.00 mg實例31添加至0.7 mL N-甲基吡咯啶酮(NMP)及6.3 mL PEG 300中。在室溫下攪拌/音波處理混合物直至實例31完全溶解得到均勻溶液為止。該溶液係以1.0 mg/mL之最終濃度純粹靜脈內給藥。

實例32

2-環丙基-1,3-二甲基-N-((1S,4r)-4-((S)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1H-吲哚-6-磺醯胺

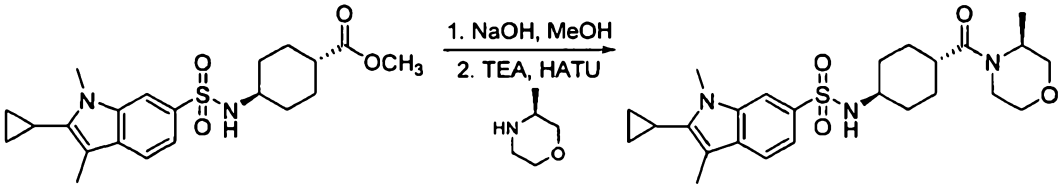


步驟1. 製備4-(2-環丙基-1,3-二甲基-1H-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲酸(1r,4r)-甲酯



在室溫下攪拌4-(2-環丙基-1-甲基-1H-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲酸(1r,4r)-甲酯(30 mg，0.077 mmol)及氯化N-甲基-N-亞甲基甲銨(14.37 mg，0.154 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物10分鐘，接著添加2,6-二甲基吡啶(8.23 mg，8.95 μL，0.077 mmol)。接著在室溫下攪拌反應液隔夜。向此混合物中添加THF(1 mL)，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(100 mg，0.472 mmol)。接著逐滴添加乙醯氯(221 mg，200 μL，2.81 mmol)，且繼續攪拌另外10分鐘。以1.0 N鹽酸水溶液(2 mL)淬滅混合物且以乙酸乙酯(4 mL)萃取。以鹽水洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)且濃縮，提供粗產物(MS: $(M+H)^+$=405.1)，將其按原樣用於下一步驟中。

步驟2. 製備2-環丙基-1,3-二甲基-N-((1S,4r)-4-((S)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1H-吲哚-6-磺醯胺



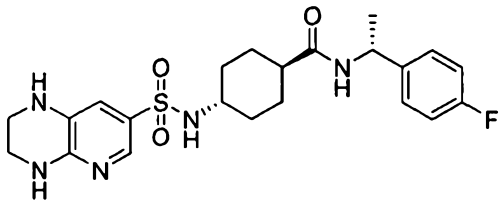
將先前步驟之產物(31 mg，0.077 mmol)溶解於甲醇(1 mL)中，向此添加2 M氫氧化鈉水溶液(0.958 mL，1.016 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，接著以添加1.0 N鹽酸水溶液來中和。以乙酸乙酯萃取所得混合物，且以鹽水洗滌有機相，以硫酸鈉乾燥且濃縮得到粗酸。

將粗水解產物溶解於乙腈(1 mL)中且添加三乙胺及HATU。攪拌此混合物2分鐘，接著添加(S)-3-甲基嗎啉(9.01 mg，0.089 mmol)。攪拌所得混合物30分鐘，以

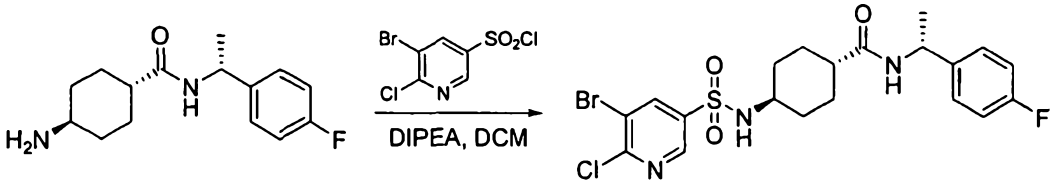
DMSO稀釋且藉由使用Sunfire Prep C18 5u 30×100 mm管柱之以含40-70%乙腈之水(含有0.1% TFA)作為溶離劑的HPLC純化。凍乾之後，分離出10 mg產物。

實例33

(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



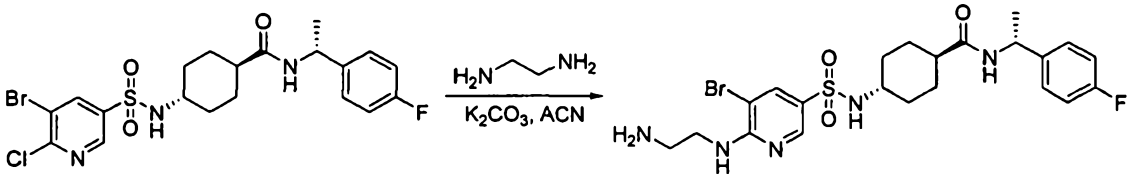
步驟1. 製備(1r,4R)-4-(5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



在室溫下將DIPEA(4.3 g，5.81 mL，33.2 mmol)添加至(1r,4R)-4-胺基-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺(5 g，16.62 mmol；如實例1中所述來製備)於DCM(200 mL)中之懸浮液中。接著添加5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯氯(4.84 g，16.62 mmol)之DCM(100 mL)溶液且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且以飽和碳酸鈉水溶液洗滌，乾燥(硫酸鎂)且濃縮，得到黃色固體。以己烷濕磨黃色固體且過濾得到米色粉末(6.74 g)。

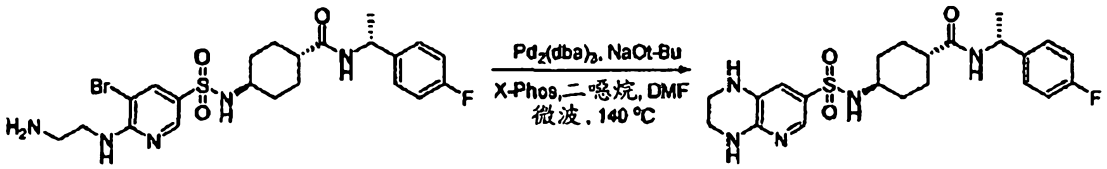
步驟2. 製備(1r,4R)-4-(6-(2-胺基乙胺基)-5-溴吡啶-3-磺醯

胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



在微波爐中在160℃下加熱先前步驟之產物(0.6 g，1.156 mmol)、碳酸鉀(0.479 g，3.47 mmol)、乙腈(1.5 mL)及乙二胺(0.22085 g，0.22343 mL，3.47 mmol)歷時10分鐘。以此規模進行反應10次，且過濾所得反應混合物且合併。濃縮濾液，得到米色泡沫(5.15 g；M+H: 544.1, 545.5)。

步驟3. 製備(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

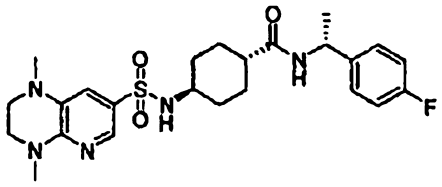


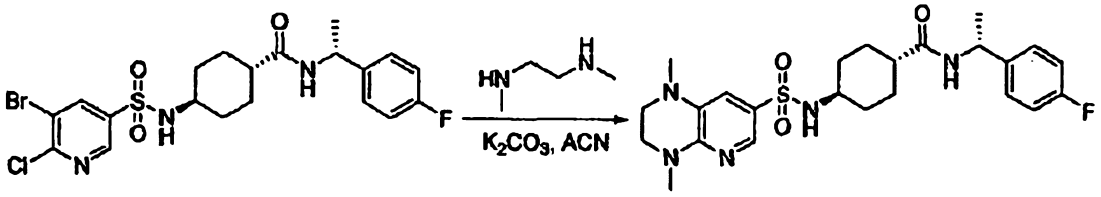
將先前步驟之產物(50 mg，0.092 mmol)、X Phos(21.97 mg，0.046 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(16.88 mg，0.018 mmol)及第三丁醇鈉(39.9 mg，0.415 mmol)添加至乾燥微波小瓶中，接著向此添加二噁烷(3 ml)及DMF(2 ml)。在微波爐中在140℃下加熱反應混合物15分鐘，之後濃縮反應混合物。在高真空下乾燥所得褐色油狀物，接著吸附於二氧化矽上且經由Biotage自動急驟管柱層析(25 M，以含2-20%乙酸乙酯之甲醇溶離)純化。彙集及濃縮相關溶離份，得到灰白色固體，將其在高真空下乾燥，得到48 mg呈白色固體

狀之產物。

實例34

(1r,4R)-4-(1,4-二甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-磺醯胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

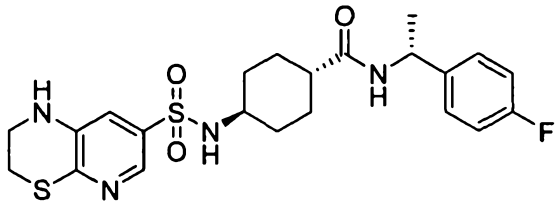




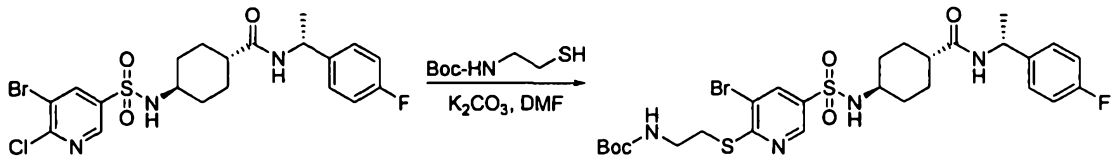
將(1r,4R)-4-(5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺(500 mg，0.964 mmol；如實例33之步驟1中所述來製備)及碳酸鉀(400 mg，2.89 mmol)添加至乾燥微波小瓶中，接著向此添加乙腈(15 mL)。接著將N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.311 mL，2.89 mmol)添加至此溶液中，接著在微波爐中在160℃下加熱反應混合物15分鐘。過濾反應混合物，且濃縮濾液，得到黏性褐色固體，將其經由Biotage自動急驟管柱層析(40 M，以含2-20%乙酸乙酯之甲醇溶離)純化。彙集及濃縮相關溶離份，得到白色固體，將其在高真空下乾燥。以己烷濕磨此物質且過濾，得到白色固體，將其本身在高真空下乾燥，得到243 mg產物。

實例35

(1r,4R)-4-(2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻嗪-7-磺醯胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

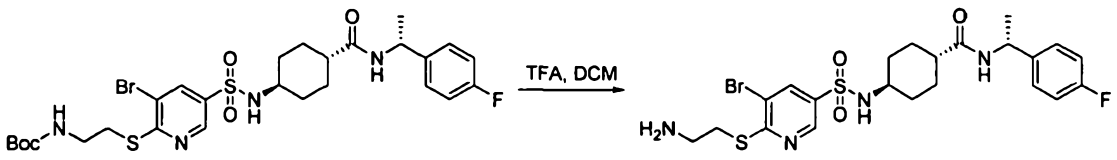


步驟1. 製備2-(3-溴-5-(N-((1R,4r)-4-((R)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)吡啶-2-基硫基)乙基胺基甲酸第三丁酯



在室溫下攪拌(1r,4R)-4-(5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺(1 g，1.927 mmol；如實例33之步驟1中所述來製備)、碳酸鉀(0.533 g，3.85 mmol)及2-巯基乙基胺基甲酸第三丁酯(0.512 g，0.489 mL，2.89 mmol)於DMF(10 mL)中之混合物隔夜。接著將反應混合物傾入鹽水中且以乙酸乙酯萃取。乾燥(硫酸鎂)有機相且濃縮，提供呈黃色泡沫狀之產物(1.1 g)。

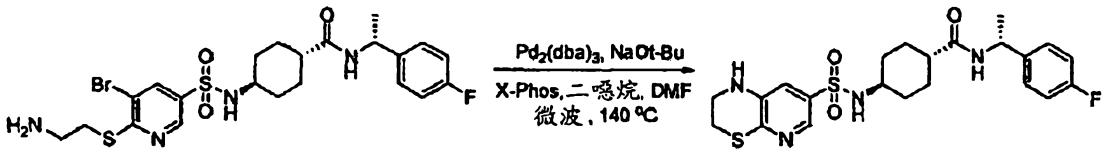
步驟2. 製備(1r,4R)-4-(6-(2-胺基乙硫基)-5-溴吡啶-3-磺醯胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



在室溫下攪拌先前步驟之產物(1.1 g，1.668 mmol)及三氟乙酸(4.44 g，3 mL，38.9 mmol)之DCM(15 mL)溶液歷

時3小時。接著濃縮混合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液處理且以乙酸乙酯萃取。乾燥(硫酸鎂)有機相且濃縮，提供240 mg呈黃色粉末狀之產物。

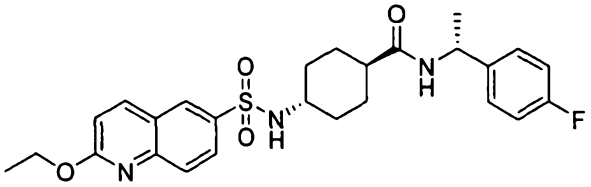
步驟3. 製備(1r,4R)-4-(2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻嗪-7-磺醯胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



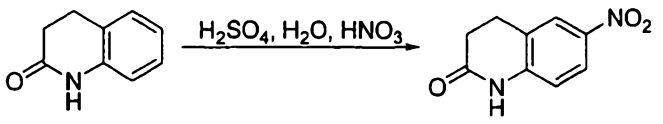
按照實例33步驟3中所述之程序使先前步驟之產物(220 mg，0.393 mmol)環化。藉由依次以1:1乙酸乙酯/庚烷、95:5乙酸乙酯/甲醇作為溶離劑之Biogage 25S管柱矽膠急驟層析純化粗產物，提供橙色油狀物。以乙醚濕磨及過濾得到74 mg黃色固體。

實例36

(1r,4R)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



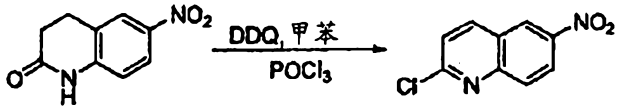
步驟1. 製備6-硝基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮



將3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(7.2 g，48.9 mmol)溶解於硫酸(150 mL)中且冷卻至0℃。逐滴添加水(35 mL)，此後接著逐滴添加硝酸(3.5 mL，78 mmol)，同時保持溫度在0℃以

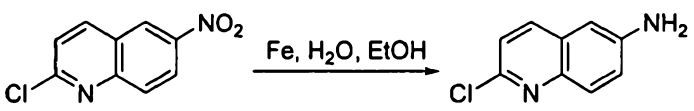
下。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘，之後LC-MS展示一個對應於所需產物之主峰。接著將反應混合物傾入冰水中且以EtOAc萃取(3次)；經$MgSO_4$乾燥合併之有機相，過濾且濃縮，得到褐色固體6-硝基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(8.56 g，91%產率)。

步驟2. 製備2-氯-6-硝基喹啉



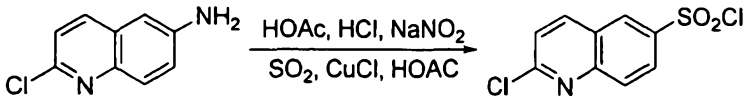
將6-硝基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(12.56 g，65.4 mmol)懸浮於甲苯(200 mL)中，向其中添加DDQ(15.06 g，66.3 mmol)。接著逐滴添加磷醯三氯(30.5 mL，327 mmol)，接著在90℃下加熱反應混合物3小時。接著觀察到深紅色半溶液已變成橙色自由流動之懸浮液，LC-MS證實其含有所需產物。接著在保持溫度低於10℃下將反應混合物緩慢傾入冰水(1 L)中。接著在保持溫度低於10℃下，經由緩慢添加2.5 M氫氧化鈉水溶液將此溶液中和至pH 7。接著以乙酸乙酯萃取此褐色懸浮液。以乙酸乙酯再反萃取水層，且以鹽水洗滌合併之有機層。經$MgSO_4$乾燥所得橙色/褐色溶液，過濾且濃縮，得到褐色/橙色固體，將其在高真空下乾燥隔夜。乾燥物質(2-氯-6-硝基-喹啉)之質量為7.2 g (50%產率)。

步驟3. 製備2-氯喹啉-6-胺



將2-氯-6-硝基-喹啉(12.5 g，59.9 mmol)及氯化銨(9.78 g，183 mmol)懸浮於乙醇(175 mL)及水(50 mL)中。將所得混合物加熱至60℃且逐份添加呈固體狀之鐵粉(15.06 g，270 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物2小時。LC-MS此時展示一個對應於所需產物之主峰。接著濃縮反應混合物以移除大部分乙醇，且以乙酸乙酯稀釋殘餘物且過濾以移出褐色固體。以乙酸乙酯洗滌濾餅。接著經$MgSO_4$乾燥濾液，過濾且濃縮，得到褐色固體。使此物質吸附於二氧化矽上且經由Biotage自動急驟管柱層析(以10%-100%乙酸乙酯/庚烷溶離)純化。彙集且濃縮相關溶離份，得到乳黃色軟絨毛狀固體，在高真空下乾燥，得到6.45 g(60%產率)產物。

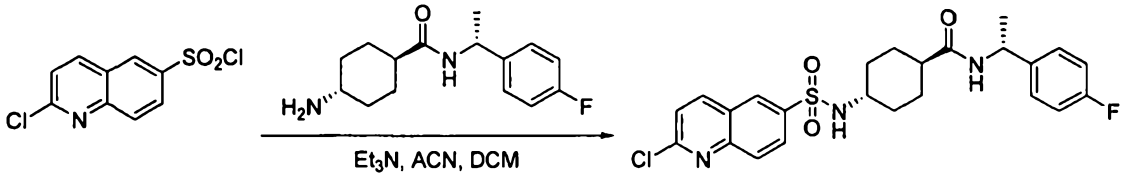
步驟4. 製備2-氯喹啉-6-磺醯氯



將2-氯喹啉-6-胺(6.45 g，36.1 mmol)溶解於乙酸(50 mL)及37%鹽酸(14 mL)中且冷卻至0℃。接著逐滴添加亞硝酸鈉(2.74 g，39.7 mmol)於水(8 mL)中之溶液，接著在0℃下攪拌反應混合物15分鐘。接著將整個反應混合物傾入二氧化硫、氯化銅(II)及乙酸之0℃溶液(1 L，36.1 mmol；如對於實例11所述製備之溶液)中。使反應混合物升溫至室溫隔夜。LC-MS此時顯示反應已進展至完成。接著濃縮反應混合物，且將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。反萃取水相，且經$MgSO_4$乾燥合併之有機相，過濾且濃縮，得到乳

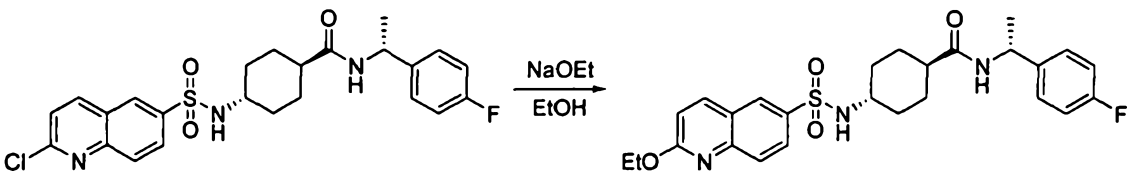
橙色固體，將其在高真空下乾燥，得到8.21 g(87%產率)產物。

步驟5. 製備(1r,4R)-4-(2-氯喹啉-6-磺醯胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



如實例1中所述，使來自先前步驟之磺醯氯(700 mg，2.67 mmol)與(1r,4R)-4-胺基-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺(964 mg，3.2 mmol；如實例1中所述來製備)縮合，得到320 mg標題化合物。

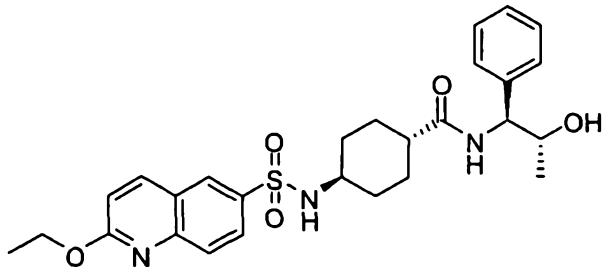
步驟6. 製備(1r,4R)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺



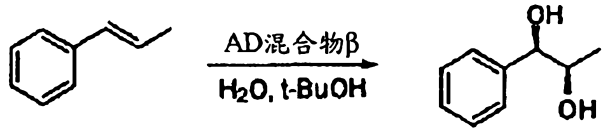
將乙醇(1 mL，無水)及乙氧化鈉(43 μL之21%乙醇溶液)添加至氯喹啉衍生物中。將反應物加熱至60℃隔夜，接著在真空下濃縮。藉由急驟層析使用乙酸乙酯與庚烷之1:1混合物作為溶離劑來純化殘餘物，得到10 mg產物。

實例37

(1r,4S)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)-N-((1S,2R)-2-羥基-1-苯基丙基)環己烷甲醯胺



步驟1. 製備(1R,2R)-1-苯丙烷-1,2-二醇



將AD混合物β(AD Mix beta，Aldrich；12.88 g，9.22 mmol)懸浮於水(50 mL)及第三丁醇(50 mL)中，且將所得漿料冷卻至0℃。接著添加(E)-丙-1-烯基苯(1.203 g，9.22 mmol)且在0℃下攪拌反應混合物(在小心溫度監測下)6小時。接著使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。藉由添加固體亞硫酸鈉(6 g)來淬滅反應。接著添加水，且以乙酸乙酯萃取混合物。以鹽水洗滌有機相，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，得到粗產物，將其藉由急驟層析(Biotage 40 M管柱，以10%-100%乙酸乙酯/庚烷作為溶離劑)純化。合併相關溶離份且濃縮，得到產物(8.48 g，約96%純，約92% de)。

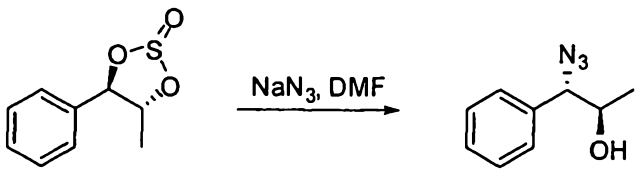
步驟2. 製備(4R,5R)-4-甲基-5-苯基-[1,3,2]二氧雜硫雜環戊烷2-氧化物



將來自先前步驟之二醇(4.86 g，31.9 mmol)溶解於三乙胺(15 mL，108 mmol)及DCM(75 mL)中且冷卻至0℃。接著逐滴添加亞硫醯氯(3.5 mL，47.9 mmol)(氣體劇烈逸

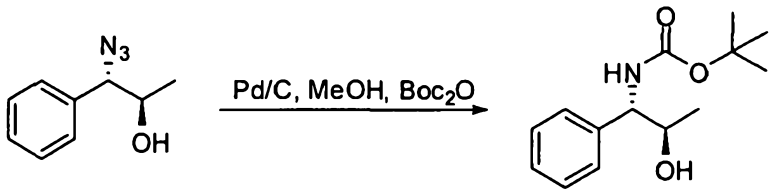
出)。在0℃下繼續攪拌45分鐘，之後濃縮混合物。將殘餘物分配於冷水與乙醚之間，且以1 N鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機相，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，得到呈褐色油狀之粗產物。在高真空下再乾燥，得到5.029 g褐色油狀物。

步驟3. 製備(1S,2R)-1-疊氮基-1-苯基丙-2-醇



將來自先前步驟之產物(2.51 g，12.66 mmol)溶解於DMF中，向其中添加固體疊氮化鈉(3.29 g，50.6 mmol)。接著將混合物加熱至90℃並維持6小時，接著冷卻且傾入水中且以乙醚萃取(3次)。以鹽水洗滌合併之有機相，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，得到呈黃色油狀之粗產物(3.5 g)，其原樣用於下一步驟中。

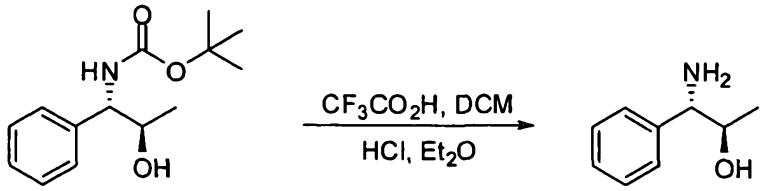
步驟4. 製備(1S,2R)-2-羥基-1-苯基丙基胺基甲酸第三丁酯



將來自先前步驟之產物(2.244 g，12.66 mmol)溶解於甲醇(100 mL)中，向其中添加二碳酸二第三丁酯(5.88 mL，25.3 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物5分鐘，接著以氮氣吹洗。接著添加鈀/碳(0.658 g，6.18 mmol)，且在氫氣氛圍下攪拌混合物隔夜。接著經由矽藻土過濾混合物且

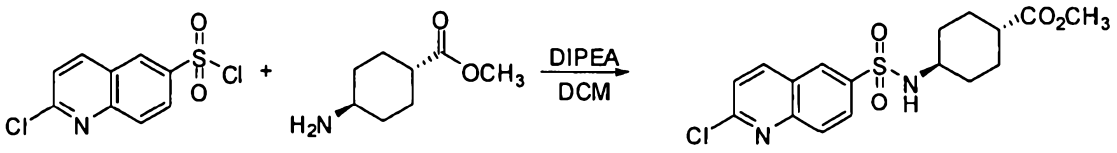
濃縮，得到澄清油狀物，其在靜置時固化。藉由矽膠急驟層析(Biotage管柱，以10%-100%乙酸乙酯/庚烷作為溶離劑)純化產物。合併相關溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之產物。以此規模運作此反應兩次後，乾燥物質之質量為4.15 g。

步驟5. 製備(1S,2R)-1-胺基-1-苯基丙-2-醇



將多次運作先前反應所得之產物(7.85 g，31.2 mmol)溶解於DCM(25 mL)中，向其中添加三氟乙酸(25 mL，324 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘，之後將其在真空下濃縮。將殘餘物溶解於乙醚(50 mL)中，向其中添加2 M氯化氫之乙醚溶液(30 mL)。形成白色沈澱物，且在室溫下攪拌所得懸浮液1小時。過濾混合物，且以乙醚洗滌固體且在高真空下乾燥，得到5.7 g白色粉末。

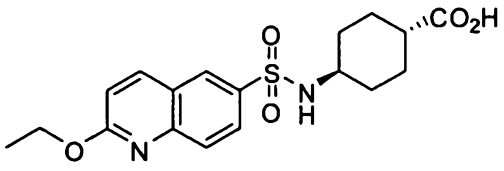
步驟6. 製備(1r,4r)-4-(2-氯喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲酸甲酯



以DIPEA(3.08 g，4.16 mL，23.84 mmol)處理(1r,4r)-4-胺基環己烷甲酸甲酯鹽酸鹽(2.032 g，10.49 mmol)於DCM(25 mL)中之懸浮液，接著添加2-氯喹啉-6-磺醯氯(2.5 g，9.54 mmol；如實例36中所述來製備)。在室溫下攪拌所

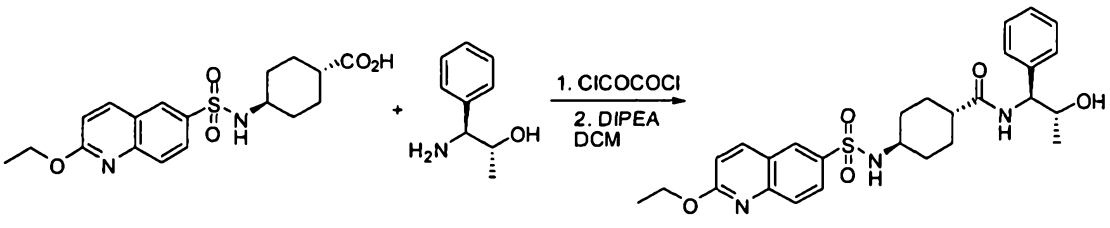
得混合物隔夜，接著在真空下濃縮。以1 N鹽酸水溶液處理殘餘物且以乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌有機相，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，得到紅色粉末，將其以乙醚濕磨，且過濾，得到2.3 g產物。

步驟7. 製備(1r,4r)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲酸



將鈉(2.88 g，125 mmol)溶解於乙醇(150 mL)中，接著添加來自先前步驟之酯(4.8 g，12.54 mmol；來自多次製備)。在45℃下攪拌混合物隔夜，接著添加2 mL水。持續攪拌以使皂化完成。3小時之後，在真空下濃縮混合物且添加200 mL水。以1 N鹽酸水溶液酸化殘餘物且以乙酸乙酯萃取。乾燥($MgSO_4$)有機相且濃縮，得到呈棕褐色固體狀之產物(3.6 g)。

步驟8. 製備(1r,4S)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)-N-((1S,2R)-2-羥基-1-苯基丙基)環己烷甲醯胺

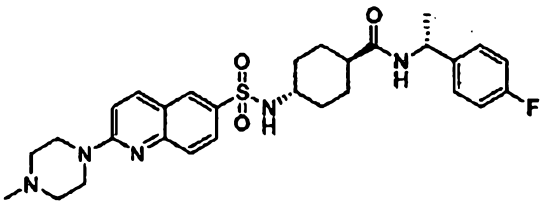


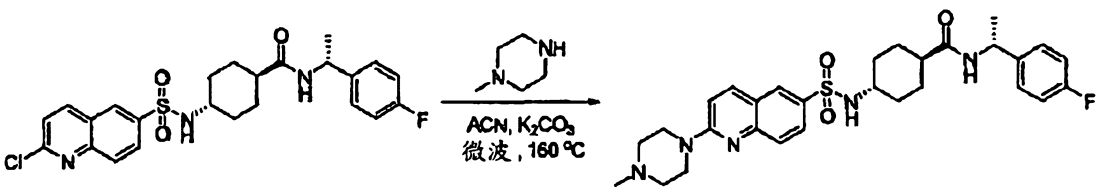
以乙二醯氯(495 μL，0.991 mmol)及DMF(1滴)處理來自先前步驟之酸(250 mg，0.661 mmol)於DCM中之混合物且在35℃下攪拌直至形成澄清溶液為止。在真空下濃縮混合

物，得到280 mg黃色固體。將此添加至(1S,2R)-1-胺基-1-苯基丙-2-醇(鹽酸鹽；124 mg，0.661 mmol)之DCM溶液中，向其中添加DIPEA(85 mg，115 μL，0.661 mmol)。繼續攪拌1小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，得到呈白色固體狀之產物(150 mg)。

實例38

(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



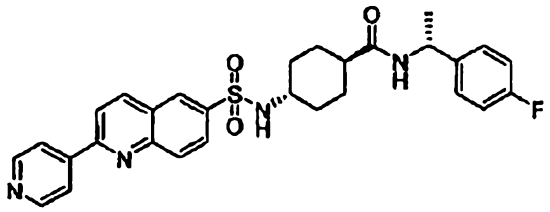


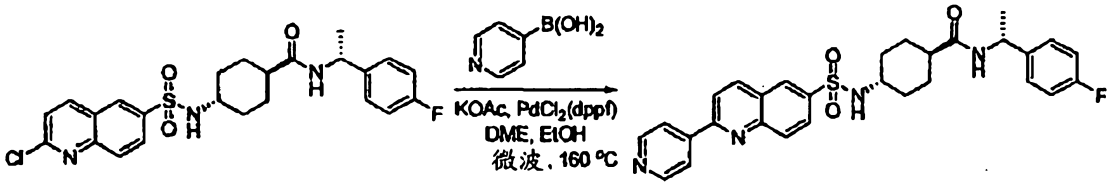
將(1r,4R)-4-(2-氯喹啉-6-磺醯胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺(100 mg，0.204 mmol)及碳酸鉀(85 mg，0.612 mmol)添加至乾燥微波小瓶中，接著向此添加乙腈(5 mL)，接著添加N-甲基哌嗪(0.068 mL，0.612 mmol)。接著在160℃下在微波反應器中加熱小瓶40分鐘。LC-MS此時展示95%所需產物。接著過濾及反應混合物濃縮，得到橙色油狀物。使此物質吸附於二氧化矽上且經由Biotage自動急驟管柱層析(12 M，以2-20% EtOAc/MeOH

溶離)純化。彙集及濃縮相關溶離份，得到灰白色泡沫，將其在高真空下乾燥，得到57.50 mg(50%產率)產物。

實例39

(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(吡啶-4-基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

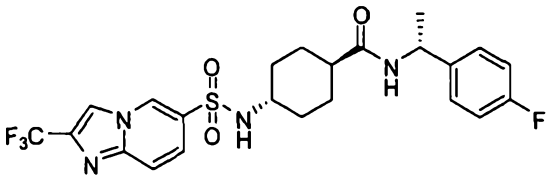




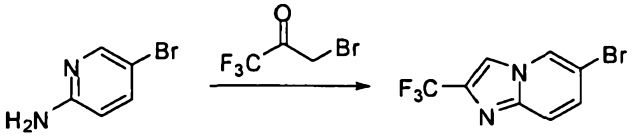
將(1r,4R)-4-(2-氯喹啉-6-磺醯胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺(100 mg，0.204 mmol)、4吡啶酮酸(37.6 mg，0.306 mmol)、乙酸鉀(70.1 mg，0.714 mmol)及$PdCl_2$(dppf)(14.93 mg，0.020 mmol)添加至乾燥微波小瓶中，接著向此添加DME(3 mL)，接著添加EtOH(2 mL)。接著將小瓶蓋上蓋子且密封，且在微波中在160℃下加熱反應混合物10分鐘。LC-MS此時展示一個對應於所需產物之主峰。接著過濾反應混合物，且濃縮濾液。使殘餘物吸附於二氧化矽上且經由Biotage自動急驟管柱層析(12 M，以2-20% EtOAc/MeOH溶離)純化。彙集及濃縮相關溶離份，得到灰白色泡沫，將其在高真空下乾燥，得到27.38 mg(25%產率)產物。

實例40

(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

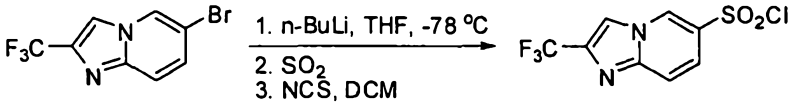


步驟1. 製備6-溴-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶



將5-溴吡啶-2-胺(2 g，11.56 mmol)、3-溴-1,1,1-三氟丙-2-酮(1.44 mL，2.65 g，13.87 mmol)及碳酸鉀(2.4 g，17.34 mmol)及15 mL乙醇之混合物在微波小瓶中加熱至120℃歷時30分鐘。濃縮混合物，且使殘餘物在DCM與水之間分配。濃縮有機相且藉由使用MBTE/庚烷作為溶離劑之矽膠急驟層析純化。分離出呈灰白色固體狀之產物。

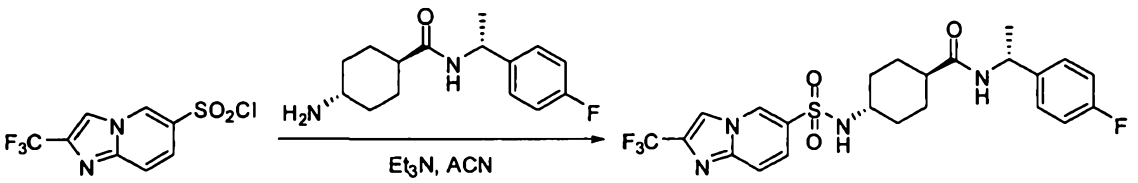
步驟2. 製備2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺醯氯



在-78℃下將正丁基鋰(495 μL，1.6 M於己烷中)添加至先前步驟之產物(200 mg，0.75 mmol)之THF(4 mL)溶液中。攪拌混合物45分鐘，之後將二氧化硫鼓泡於溶液中歷時約2分鐘。接著使混合物升溫至室溫，且繼續攪拌2小時。在真空下移除溶劑，且以DCM/庚烷混合物濕磨殘餘物，提供淺綠色固體。將此物質溶解於DCM(3 mL)中且添

加N-氯丁二醯亞胺(119.7 mg，0.9 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘且在真空下濃縮。藉由急驟層析(MBTE/庚烷)純化殘餘物，得到66 mg灰白色固體。

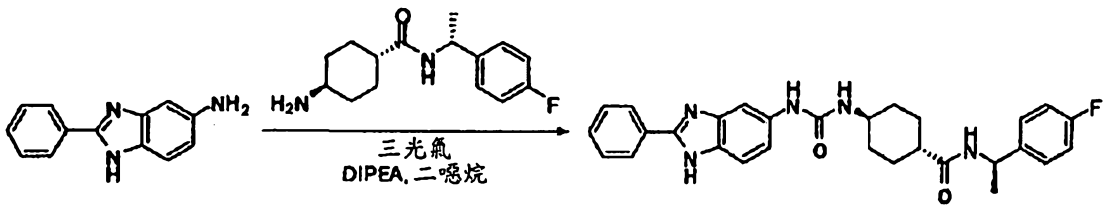
步驟3. 製備(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺



將(1r,4R)-4-胺基-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺(74 mg，0.28 mmol)之乙腈溶液添加至先前步驟之磺醯氯(66 mg，0.23 mmol)及三乙胺(71 μL，0.51 mmol)於乙腈(1 mL)中之混合物中。在0℃下攪拌混合物15分鐘，接著在室溫下隔夜。在真空下濃縮反應混合物，且藉由HPLC純化殘餘物，得到4.6 mg標題化合物。

實例41

(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(3-(2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)脲基)環己烷甲醯胺



向2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-胺(0.1 g，0.478 mmol)於二噁烷(5 mL)及DIPEA(0.167 mL，0.124 g，0.956 mmol)中之懸浮液中添加三光氣(0.284 g，0.956 mmol)。將反應液加熱至50℃歷時1小時，之後添加(1r,4R)-4-胺基-N-((R)-1-

(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺(144 mg，0.478 mmol)及DIPEA於二噁烷中之懸浮液。攪拌反應混合物1小時，接著在真空下濃縮。藉由急驟層析(Biotage 25 M管柱，以2-20%乙酸乙酯/甲醇作為溶離劑)純化殘餘物。藉由HPLC進一步純化所得物質，得到產物。

下表中之化合物係藉由對應於標記「製備方法」之章節中所示之合成流程的標記「合成流程」之行中所示之方法製備。

實例	合成流程	HPLC 滯留時間	HPLC 方法	MS	NMR	名稱
1	1	10.60分鐘	E	557.2797 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, MeOD) d ppm 1.15-1.49 (m, 7 H) 1.62-1.86 (m, 4 H) 2.02-2.18 (m, 1 H) 2.95-3.07 (m, 1 H) 7.13-7.19 (m, 1 H) 7.20-7.29 (m, 4 H) 7.69-7.82 (m, 3 H) 7.91-7.96 (m, 1 H) 7.99-8.05 (m, 1 H) 8.10-8.17 (m, 2 H) 8.26 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
2	2	11.92	E	575.2346 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) d ppm 1.05-1.32 (m, 7 H) 1.38 (t, *J*=7.20 Hz, 3 H) 1.54-1.69 (m, 4 H) 1.93-2.08 (m, 1 H) 2.81-2.96 (m, 1 H) 4.40 (q, *J*=7.24 Hz, 2 H) 4.81 (五重峰, *J*=7.26 Hz, 1 H) 7.11-7.32 (m, 5 H) 7.62 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H) 7.69 (dd, *J*=8.46, 1.64 Hz, 1 H) 7.72-7.83 (m, 1H) 8.02-8.15 (m, 2 H) 8.40-8.51 (m, 1 H) 8.80 (t, *J*=1.52 Hz, 1 H)	3-(5-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-苯基乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)苯甲酸乙酯
3	2	6.49	D	514 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.09 (t, J=7.01 Hz, 5 H) 1.26 (d, J=6.95 Hz, 4 H) 1.60 (br. s., 4 H) 2.09 (br. s., 3 H) 2.23 (br. s., 1 H) 2.85 (br. s., 1 H) 3.38 (d, J=6.95 Hz, 2 H) 4.81 (br. s., 1 H) 4.99 (br. s., 1 H) 7.06-7.14 (m, 1 H) 7.26 (br. s., 2 H) 7.61 (br. s., 1 H) 7.71 (br. s., 1 H) 7.77 (s, 1 H) 8.05 (s, 2 H) 9.31 (br. s., 1 H) 10.18 (br. s., 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
4	3	7.616	D	535.36 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.08-1.21 (m, 3 H) 1.26 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.56-1.68 (m, 2 H) 1.62 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 1.99 (dd, J=19.83, 3.41 Hz, 1 H) 2.88 (dt, J=7.39, 3.76 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 4.82 (qd, J=7.24, 7.07 Hz, 1 H) 7.05-7.13 (m, 2 H) 7.26 (dd, J=8.59, 5.56 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.59-7.62 (m, 1 H) 7.60 (d, J=2.78 Hz, 2 H) 7.77 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.81-7.86 (m, 1 H) 7.88 (dd, J=6.69, 3.16 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=1.26 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

5	3	6.475	D	473.33 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.09-1.23 (m, 4 H) 1.26 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.60 (br. s., 4 H) 1.98 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 2.69 (s, 3 H) 2.86 (br. s., 1 H) 3.86 (s, 3 H) 4.82 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.06-7.12 (m, 1 H) 7.09 (t, J=8.84 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=8.59, 5.56 Hz, 2 H) 7.64 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.78-7.89 (m, 2 H) 8.03-8.09 (m, 2 H)	(1*r*,4*R*)-4-(1,2-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
6	2	6.656	D	529.33 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.05-1.23 (m, 4 H) 1.26 (d, J=6.95 Hz, 3 H) 1.62 (d, J=9.60 Hz, 3 H) 1.58 (d, J=1.64 Hz, 2 H) 1.89 (td, J=12.13, 8.08 Hz, 2 H) 1.96-2.04 (m, 1 H) 2.00 (d, J=2.27 Hz, 2 H) 2.86 (ddd, J=7.14, 3.85, 3.66 Hz, 1 H) 3.28-3.37 (m, 1 H) 3.50 (td, J=11.62, 2.02 Hz, 2 H) 3.98 (dt, J=9.57, 2.10 Hz, 2 H) 4.76-4.86 (m, J=7.28, 7.28, 7.17, 6.95 Hz, 1 H) 7.04-7.13 (m, 1 H) 7.09 (t, J=8.84 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=8.65, 5.62 Hz, 2 H) 7.70 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 7.78 (q, J=8.46 Hz, 1 H) 7.74-7.82 (m, 1 H) 8.03 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=7.96 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
7	4	1.37	A1	470 (M+H+)	1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.11 (d, 6 H), 1.12-1.18 (m, 4 H), 1.57-1.62 (m, 2 H), 1.74-1.78 (m, 2 H), 2.03-2.08 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.85-2.95 (m, 1 H), 4.78-4.83 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.72 (br s, 1 H), 7.78 (d, 2 H), 7.98 (br s, 1 H), 8.13 (d, 2 H), 10.25 (s, 1 H), 13.20 (br s, 1 H)	(1*r*,4*r*)-*N*-異丙基-*N*-甲基-4-(2-(苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
8	5	1.55	A1	499 (M+H+)		4-(2-(4-乙醯胺基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-異丁酯

9	6	1.19	E	593.31 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
10	6	8.704	D	578.36 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0.98-1.32 (m, 7 H) 1.58 (br. s., 4 H) 1.97 (br. s., 1 H) 2.08 (s, 1 H) 2.80 (br. s., 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.72-4.89 (m, 1 H) 6.62 (dd, *J*=3.09, 0.69 Hz, 1 H) 7.03-7.16 (m, 1 H) 7.19-7.31 (m, 2 H) 7.39 (d, *J*=7.20 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=3.16 Hz, 1 H) 7.54-7.66 (m, 2 H) 7.98-8.14 (m, 2 H)	*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
11	19	9.856	D	522.16 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.11-1.21 (m, 3H), 1.26 (d, 4H), 1.64 (br.s., 4H), 1.99 (br.s., 1H), 2.95 (br.s., 1H), 4.81 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.26 (dd, 2H), 7.64-7.73 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.21-8.28 (m, 3H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-苯基苯并[*d*]噁唑-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
12	7	5.815	G	458.24 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, MeOD) d ppm 1.06-1.46 (m, 7 H) 1.61-1.82 (m, 3 H) 2.07 (tt, J=11.94, 3.41 Hz, 1 H) 2.76-3.05 (m, 2 H) 4.90 (q, J=6.95 Hz, 2 H) 6.61 (dd, J=3.22, 0.82 Hz, 1 H) 6.93-7.05 (m, 2 H) 7.19-7.32 (m, 2 H) 7.35-7.45 (m, 1 H) 7.48-7.55 (m, 1 H) 7.55-7.63 (m, 1 H) 8.12 (d, J=1.39 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
13	8	13.65	E	502.2174 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 1.03-1.42 (m, 7 H) 1.60-1.78 (m, 4 H) 1.87-2.04 (m, 1 H) 2.90-3.09 (m, 1 H) 4.80-4.92 (m,1 H) 5.42 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 6.62 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 6.98 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 7.13-7.32 (m, 5 H) 7.34-7.42 (m, 1 H) 7.44-7.64 (m, 4 H) 7.74-7.81 (m, 2 H) 8.08-8.13 (m, 1 H) 10.17 (br. s., 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺

14	9	1.36	H	534.3 (M+)	1H NMR (400 MHz, MeOD) d ppm 0.73-0.91 (m, 2H) 1.17-1.30 (m, 2 H) 1.31-1.40 (d, 3H) 1.65-1.77 (m, 4 H) 2.05-2.09 (m, 1 H) 2.93-2.98 (m., 1 H) 3.35 (s, 1H) 3.81 (s, 3H) 6.69(s, 1 H) 6.99 (t, 2 H) 7.26 (dd, 2 H) 7.44-7.46 (m, 1H) 7.47 (t, 2H) 7.57-7.59 (m, 2H) 7.69 (dd, 1 H) 8.13 (d, 1 H) 8.22 (d, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
15	9	1.29	H	560.3 (M+)	1H NMR (400 MHz, MeOD) d ppm 0.39 (s, 1H) 1.42 (s, 3H) 1.57 (s, 3H) 1.60-1.77 (m, 4H) 1.99-2.18 (m, 4H) 2.38 (s, 1H) 2.61 (t, 1H) 3.35 (t, 1H) 3.74 (s, 1H) 4.18 (s, 3H) 5.10-5.12 (m, 1H) 7.06 (s, 1 H) 7.59-7.61 (m, 1H) 7.64 (t, 1H) 7.69-7.71 (m, 2H) 7.84-7.86 (m, 1H) 7.91 (t, 2H) 7.94-7.97 (m, 3H) 8.08 (dd, 2 H) 8.38-8.40 (m, 1H) 8.52 (d, 1H)	(1*r*,4*S*)-*N*-((*S*)-2-羥基-2-甲基-1-苯基丙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
16	13	8.565	D	444.19 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
17	18	8.491	D	473 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, *J*=7.14 Hz, 2 H) 1.07-1.20 (m, 1 H) 1.26 (d, *J*=7.07 Hz, 4 H) 1.62 (d, *J*=10.48 Hz, 4 H) 1.93-2.05 (m, 1 H) 2.30 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 2.91 (d, *J*=2.65 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 4.82 (qd, *J*=7.28, 7.07 Hz, 1 H) 7.05-7.14 (m, 2 H) 7.26 (dd, *J*=8.46, 5.56 Hz, 2 H) 7.48 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J*=7.96 Hz, 1 H) 8.33 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H) 8.65 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(1,3-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

18	10	13.91	E	520.2056 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 1.03-1.33 (m, 7 H) 1.54-1.71 (m, 4 H) 1.92-2.03 (m, 1 H) 2.80-2.93 (m, 1 H) 4.76-4.86 (m, *J*=7.45, 7.45, 7.33, 7.07 Hz, 1 H) 7.02-7.13 (m, 3 H) 7.22-7.29 (m, 2 H) 7.35-7.47 (m, 2 H) 7.48-7.55 (m, 3 H) 7.69 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H)7.90 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 8.08 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 11.99 (s, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
19	11	10.61	E	503.2128 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 1.07-1.31 (m, 4 H) 1.36 (d, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.59-1.72 (m, 4 H) 2.01-2.12 (m, 1 H) 2.79-2.93 (m, 1 H) 4.92 (五重峰, *J*=7.14 Hz, 1 H) 7.04 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H) 7.34-7.46 (m, 2 H) 7.47-7.59 (m, 5 H) 7.69 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.34Hz, 1 H) 8.09 (br. s., 1 H) 8.34 (d, *J*=6.32 Hz, 1 H) 8.61 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H) 12.02 (s, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(吡啶-2-基)乙基)環己烷甲醯胺
20	12	12.83	E	534.22391 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 1.04-1.33 (m, 7 H) 1.53-1.72 (m, 4 H) 1.94-2.06 (m, 1 H) 2.82-3.00 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.76-4.88 (m, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 7.05-7.13 (m, 2 H) 7.22-7.30 (m, 2 H) 7.45-7.60 (m, 5 H) 7.61-7.68 (m, 2 H) 7.74 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.09 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
21	12 + 14	12.27	E	583.17716 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d3*) d ppm 1.13-1.45 (m, 4 H) 1.57-1.76 (m, 4 H) 2.21-3.31 (m, 8 H) 3.60-4.32 (m, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 5.58 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.53-7.63 (m, 5 H) 7.65 (dd, *J*=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H)	3-氯-1-甲基-2-苯基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

22	12	14.85	E	488.2577 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 0.66-0.81 (m, 5 H) 0.89-1.09 (m, 5 H) 1.11-1.44 (m, 4 H) 1.44-1.72 (m, 4 H) 2.12-4.22 (m, 11 H) 3.86 (s, 3 H) 5.41 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 6.19-6.21 (m, 1 H) 7.42-7.47 (m, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H)	2-環丙基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
23	12 + 16	12.49	E	471.2056 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 1.07-1.44 (m, 8 H) 1.57-1.73 (m, 4 H) 1.80-2.50 (m, 2 H) 3.00-3.12 (m, 1 H) 3.39-3.49 (m, 4 H) 3.50-3.60 (m, 4 H) 3.91 (s, 3 H) 5.58 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.62-7.74 (m, 2 H) 7.99 (s, 1 H)	3-氰基-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
24	20	14.2	E	460.2275 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 0.73-0.79 (m, 2 H) 0.98-1.08 (m, 2 H) 1.16 (s, 3 H) 1.27-1.71 (m, 7 H) 3.02-3.13 (m, 1 H) 3.46-3.57 (m, 8 H) 3.86 (s, 3 H) 5.43 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 7.39-7.48 (m, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.80-7.87 (m, 1 H)	2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
25	12 + 14	15.66	E	630.2398 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 0.65-1.03 (m, 6 H) 1.13-1.75 (m, 8 H) 2.15-4.23 (m, 10 H) 2.69 (t, *J*=7.71 Hz, 2 H) 3.01 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 5.58 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.43-7.53 (m, 4 H) 7.57-7.67 (m, 1 H) 7.72 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 8.00-8.06 (m, 1 H)	3-(4-(3-氯-6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
26	15				1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06-1.20 (m, 3 H) 1.26 (d, *J*=7.07 Hz, 4 H) 1.60 (br. s., 4 H) 1.92-2.04 (m, 1 H) 2.84 (br. s., 1 H) 4.81 (t, *J*=7.33 Hz, 1 H) 7.09 (t, *J*=8.91 Hz, 2 H) 7.22-7.29 (m, 2 H) 7.55 (dd, *J*=9.92, 7.89 Hz, 1 H) 7.51-7.58 (m, 1 H) 7.66 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 8.07 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 11.85 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(3-氯-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

27	11+35	11.65	E	648.2804 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) d ppm 0.91-1.02 (m, 6 H) 1.06-1.33 (m, 7 H) 1.54-1.72 (br, 4 H) 1.94-2.06 (m, 1 H) 2.13-2.27 (m, 1 H) 2.85 (br. s., 1 H) 3.96-4.06 (m, 1 H) 4.75-4.87 (m, 1 H) 5.25-5.38 (m, 2 H) 7.04-7.14 (m, 3 H) 7.22-7.29 (m, 2 H) 7.44 (dd, *J*=8.46, 1.64 Hz, 1 H)7.53 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.70 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.96 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 8.11 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 8.47 (br.s., 2 H) 12.15 (br. s., 1 H)	2-胺基-3-甲基丁酸(*S*)-4-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯甲酯
28	12 + 14	15.34	E	628.2233 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) d ppm 0.16-0.35 (m, 2 H) 0.40-0.50 (m, 2 H) 1.08-1.73 (m, 10 H) 2.37-2.47 (m, 2 H) 2.83-2.99 (m, 1 H) 2.88 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 3.11-3.86 (m, 7 H) 3.74 (s, 3 H) 7.40-7.54 (m, 4 H) 7.60-7.65 (m, 2 H) 7.70 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H)	3-(4-(3-氯-6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
29	12	14.49	E	596.279 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) d ppm 0.60-0.75 (m, 3 H) 0.85-1.00 (m, 3 H) 1.03-1.71 (m, 8 H) 2.05-2.26 (m, 1 H) 2.36-2.97 (m, 6 H) 3.08-4.13 (m, 7 H) 3.81 (s, 3 H) 6.65 (s, 1 H) 7.39 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.47-7.56 (m, 4 H) 7.70 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H)	3-(4-(6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
30	11	15.27	E	540.2508 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 1.04-1.76 (m, 11 H) 2.29-2.42 (m, 1 H) 2.89 (t, *J*=6.69 Hz, 2 H) 2.98-3.10 (m, *J*=11.32, 7.57, 7.57, 3.82, 3.82 Hz, 1 H) 3.17-4.46 (m, 7 H) 3.30 (s, 3 H) 3.62 (t, *J*=6.69 Hz, 2 H) 5.50 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H) 7.37 (d,*J*=8.08 Hz, 2 H) 7.50 (dd, *J*=8.46, 1.64 Hz, 1 H) 7.68-7.76 (m, 3 H) 7.71-7.76 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 10.13 (br. s., 1 H)	2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

31	11 + 14	16.58	E	574.2115 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 1.03-1.73 (m, 11 H) 2.27-2.43 (m, 1 H) 2.81-4.48 (m, 7 H) 2.92 (t, *J*=6.69 Hz, 2 H) 2.99-3.11 (m, 1 H) 3.31 (s, 3 H) 3.63 (t, *J*=6.57 Hz, 2 H) 5.58 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 7.39-7.46 (m, 2 H) 7.57-7.64 (m, 1 H) 7.71 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.79-7.84 (m, 2 H) 7.92-7.96 (m, 1 H) 10.19 (s, 1 H)	3-氯-2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
32	12 + 17	14.83	E	474.2406 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 0.69-0.84 (m, 2 H) 1.04-1.73 (m, 14 H) 2.31-2.40 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.96-3.09 (m, 1 H)3.20-3.54 (m, 3 H) 3.60 (d, *J*=11.37 Hz, 1 H) 3.72-4.44 (m, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 5.42 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.46 (dd, *J*=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.58 (d,*J*=8.34 Hz, 1 H) 7.82 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H)	2-環丙基-1,3-二甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
33	22	6.155	D	462.1 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.07-1.25 (m, 1 H) 1.15 (d, J=15.79 Hz, 2 H) 1.28 (d, J=6.95 Hz, 4 H) 1.68 (br. s., 4 H) 1.99 (s, 1 H) 2.79 (br. s., 1 H) 3.17 (br. s., 2 H) 3.34-3.39 (m, 2 H) 4.84 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 6.04 (s, 1 H) 6.82 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=8.91 Hz, 2 H) 7.08-7.15 (m, 1 H) 7.28 (dd, J=8.65, 5.62 Hz, 2 H) 7.62 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.10 (d, J=7.96 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
34	22	6.443	D	490.1 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.28 (d, J=6.95 Hz, 4 H) 1.08-1.31 (m, 3 H) 1.61 (br. s., 1 H) 1.70 (d, J=15.28 Hz, 3 H) 1.95-2.05 (m, 1 H) 2.79 (s, 4 H) 3.07 (d, J=0.88 Hz, 3 H) 3.23 (t, J=4.86 Hz, 2 H) 3.54 (t, J=4.86 Hz, 2 H) 4.84 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.07-7.14 (m, 1 H) 7.10 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 7.28 (t, J=8.08 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=8.72 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=1.89, 0.88 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=7.96 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(1,4-二甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

35	23	10.82	E	479 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]噻嗪-7-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
36	21				1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 1.14-1.22 (m, 2 H) 1.26 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.40 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.62 (d, J=9.73 Hz, 4 H) 1.99 (s, 1 H) 2.92 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.50 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.82 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.09 (t, J=8.91 Hz, 2 H) 7.26 (dd, J=8.46, 5.68 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=1.89 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=8.84 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
37	21			512.2 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-羥基-1-苯基丙基)環己烷甲醯胺
38	21	6.293	D	554 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.15 (d, J=14.02 Hz, 3 H) 1.20 (br. s., 1 H) 1.26 (d, J=6.95 Hz, 3 H) 1.60 (br. s., 4 H) 1.92-2.04 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.42 (t, J=4.80 Hz, 4 H) 2.89 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 3.75 (d, J=4.80 Hz, 4 H) 4.77-4.86 (m,1 H) 7.04-7.13 (m, 1 H) 7.09 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.25 (dd, J=8.53, 5.62 Hz, 2 H) 7.36 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.97 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=8.91, 2.21 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=2.15 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

39	21	7.008	D	533 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.14 (br. s., 1 H) 1.18 (d, J=7.20 Hz, 2 H) 1.25 (d, J=6.95 Hz, 4 H) 1.63 (br. s., 4 H) 1.99 (s, 1 H) 2.98 (br. s., 1 H) 4.81 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.05-7.12 (m, 1 H) 7.08 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.22-7.30 (m, 2 H) 7.91 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.13 (dd, J=8.91, 2.08 Hz, 1 H) 8.24-8.33 (m, 3 H) 8.42 (d, J=8.72 Hz, 1 H) 8.60 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.77-8.87 (m, 3 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(吡啶-4-基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
40	37					(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
41				500.22 (M+H+)		(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(3-(2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)脲基)環己烷甲醯胺
42	1	1.37	H	490.13691 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-氯喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
43	1	12.38	E	464.2 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基吡咯啶-1-羰基)環己基)喹啉-3-磺醯胺
44	1	12.1	E	456.1 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(1-(3-氟苯基)乙基)-4-(喹啉-3-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
45	1					(1r,4r)-4-(喹啉-3-磺醯胺基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)環己烷甲醯胺
46	1					(1r,4R)-4-(喹啉-3-磺醯胺基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)環己烷甲醯胺
47	1					N-((1r,4r)-4-(4-甲基-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)喹啉-3-磺醯胺

48	1					N-((1r,4r)-4-(2-(三氟甲基)吡咯啶-1-羰基)環己基)喹啉-3-磺醯胺
49	21	1.39	H	486.18686 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-甲氧基喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
50	21					(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
51	21	1.49	H	526.21896 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-環丁氧基喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
52	24	1.29	H	539 (M+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-苯基噻唑并[4,5-*b*]吡啶-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
53	21	1.28	H	499.21829 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(二甲胺基)喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
54	21	1.08	H	472.17052 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-羥基喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
55	1	11.81	E	438.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)-4-(喹啉-3-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
56	1	12.46	E	452.3 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-苯基丙基)-4-(喹啉-3-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
57	1	12.83	E	472.1 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氯苯基)乙基)-4-(喹啉-3-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
58	1	12.06	E	456.1 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-氟苯基)乙基)-4-(喹啉-3-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

59	1	13.51	E	478.2 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基哌啶-1-羰基)環己基)喹啉-3-磺醯胺
60	1	13.87	E	579.3 (M+H+)		3-苯基-4-((1*r*,4*r*)-4-(喹啉-3-磺醯胺基)環己羰基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯
61	1	8.97	E	479.2 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)喹啉-3-磺醯胺
62	1					(1r,4r)-N-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-4-(喹啉-3-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
63	37					(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
64	21	1.27	H	528.1975 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(氧雜環丁-3-基氧基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
65	37					(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
66	1	12.4	E	473.9 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(1-(3,4-二氟苯基)乙基)-4-(喹啉-3-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
67	1	12.34	E	473.9 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-4-(喹啉-3-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
68	21	1.28	H	530.2139 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
69	21	0.97	H	543.24467 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(2-(二甲胺基)乙氧基)喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

70	37	1.32	H	535.21862 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(3-甲基-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
71	21	1.28	H	482.19272 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-乙烯基喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
72	21	1.19	H	470.19226 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-甲基喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
73	21	1.36	H	558.20734 (M+H+)		2-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)喹啉-2-基氧基)乙酸乙酯
74	21	1.27	H	484.20783 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-乙基喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
75	25	1.46	H	553 (M+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-鄰甲苯基噻唑并[5,4-*b*]吡啶-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
76	25	1.42	H	537 (M+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-鄰甲苯基噁唑并[5,4-*b*]吡啶-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
77	21	1.35	H	488.2391 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-乙基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
78	21	0.96	H	530.17642 (M+H+)		2-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)喹啉-2-基氧基)乙酸

79	37	1.3	H	521.20315 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
80	21	1.3	H	544.22903 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基氧基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
81	21					(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
82	21	1.19	H	483 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(吡啶-2-基)乙基)環己烷甲醯胺
83	21	1.06	H	511 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(氧雜環丁-3-基氧基)喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(吡啶-2-基)乙基)環己烷甲醯胺
84	1	1.33	H	579 (M+H+)		3-苯基-4-((1*r*,4*S*)-4-(喹啉-3-磺醯胺基)環己羰基)哌嗪-1-甲酸(*S*)-第三丁酯
85	1	0.96	H	479 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)喹啉-3-磺醯胺
86	9					1-甲基-2-苯基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-5-磺醯胺
87	9					1-甲基-2-苯基-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-5-磺醯胺
88	7 + 16					(1*r*,4*R*)-4-(3-氰基-1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

89	7 + 16					(1*r*,4*S*)-4-(3-氰基-1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)-*N*-((*S*)-2-羥基-2-甲基-1-苯基丙基)環己烷甲醯胺
90	9					1-((1*r*,4*r*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己羰基)-6-苯基哌啶-3-甲酸
91	9					1-((1*r*,4*r*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己羰基)-6-苯基哌啶-3-甲酸
92	9					1-((1*r*,4*r*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己羰基)-6-苯基哌啶-3-甲酸
93	9					1-((1*r*,4*r*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己羰基)-6-苯基哌啶-3-甲酸
94	9					3-((1*r*,4*R*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-3-苯基丙酸(*R*)-第三丁酯
95	9					(*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-3-苯基丙酸
96	1	14.17	E	481 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-*N*-((*S*)-2-羥基-2-甲基-1-苯基丙基)-4-(萘-2-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
97	9					(*S*)-2,2-二甲基-3-((1*r*,4*S*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-3-苯基丙酸

98	5				1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.11-1.28 (m, 4 H) 1.66 (br. s., 2 H) 1.77 (br. s., 2 H) 2.15 (ddd, J=11.62, 8.08, 3.28 Hz, 1 H) 2.92 (dd, J=10.74, 3.66 Hz, 1 H) 3.53 (s, 3 H) 7.53-7.63 (m, 4 H) 7.68 (br. s., 2 H) 8.07 (br. s., 1 H) 8.20 (dd, J=8.21, 1.39 Hz, 2 H) 13.32 (br. s., 1 H)	4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-甲酯
99	5	8.171	D	490.2 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.12-1.31 (m, 4 H) 1.63 (br. s., 2 H) 1.80 (br. s., 2 H) 2.22 (t, J=11.49 Hz, 1 H) 2.93 (ddd, J=7.17, 3.92, 3.69 Hz, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 7.27-7.37 (m, 2 H) 7.31 (d, J=7.83 Hz, 3 H) 7.53-7.74 (m, 6 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.20 (d, J=6.69 Hz, 1 H) 13.35 (br. s., 1 H	4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-苯甲酯
100	5	8.235	D	520.19 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.21 (s, 3 H) 1.27 (br. s., 1 H) 1.62 (br. s., 2 H) 1.80 (br. s., 2 H) 2.22 (br. s., 1 H) 2.90 (br. s., 1 H) 3.86 (s, 3 H) 5.02 (s, 2 H) 7.14 (d, J=8.72 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.27-7.36 (m, 2 H) 7.31 (d, J=8.08 Hz, 3 H) 7.56-7.68 (m, 3 H) 7.58 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=8.72 Hz, 2 H) 13.19 (s, 1 H)	4-(2-(4-甲氧基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-苯甲酯
101	5			548.19 (M+H+)		4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)環己烷羰氧基)甲基)苯甲酸甲酯
102	8	13.62	E	520 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (br. s., 3 H) 1.25 (d, *J*=6.95 Hz, 4 H) 1.61 (d, *J*=5.43 Hz, 4 H) 1.91-2.04 (m, 1 H) 2.84 (br. s., 1 H) 4.81 (t, *J*=7.26 Hz, 1 H) 7.10 (q, *J*=8.76 Hz, 3 H) 7.25 (dd, *J*=8.46, 5.68 Hz, 2 H) 7.34-7.43 (m, 1 H) 7.38 (d, *J*=9.73 Hz, 1 H) 7.50 (t, *J*=7.71 Hz, 2 H) 7.54 (s, 2 H) 7.89 (d, *J*=7.45 Hz, 2 H) 8.07 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 12.02 (s, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-苯基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

103	2	11.15	E	653.48 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.18-1.24 (m, 4 H) 1.43 (s, 9 H) 1.53 (br. s., 2 H) 1.61 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 2.40 (br. s., 2 H) 2.88 (br. s., 1 H) 3.30 (d, J=6.19 Hz, 3 H) 3.30 (br. s., 1 H) 3.36 (d, J=4.42 Hz, 2 H) 3.44 (br. s., 2 H) 3.48 (d, J=5.18 Hz, 8 H) 7.12 (dd, J=9.03, 2.21 Hz, 2 H) 7.56-7.65 (m, 3 H) 8.06 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.99-8.08 (m, 1 H) 13.04 (d, J=18.19 Hz, 1 H)	4-(4-(5-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯
104	2	7.2	E	553.23 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.23 (br. s., 4 H) 1.50-1.67 (m, 4 H) 2.41 (br. s., 1 H) 2.91 (br. s., 1 H) 3.24 (br. s., 4 H) 3.36 (d, J=4.04 Hz, 2 H) 3.42 (br. s., 2 H) 3.48 (d, J=5.68 Hz, 4 H) 3.66 (br. s., 1 H) 3.65 (d, J=4.80 Hz, 3 H) 7.26 (d, J=8.97 Hz, 2 H) 7.80-7.91 (m, 1 H) 7.84 (d, J=3.79 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.25 (d, J=8.72 Hz, 2 H) 9.21 (br. s., 2 H)	*N*-((1*r*,4*r*)-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
105	1	8.651	D	456.35 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.09-1.31 (m, 3 H) 1.26 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.66 (br. s., 1 H) 1.63 (d, J=8.46 Hz, 3 H) 1.80 (br. s., 1 H) 2.00 (t, J=11.68 Hz, 1 H) 3.05 (dd, J=7.45, 3.79 Hz, 1 H) 4.82 (dq, J=7.64, 7.43 Hz, 1 H) 7.05-7.15 (m, 2 H) 7.22-7.30 (m, 1 H) 7.26 (dd, J=8.65, 5.62 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=15.03, 1.01 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.96 (ddd, J=8.43, 6.98, 1.39 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.25 (d, J=7.71 Hz, 1 H) 8.89 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 9.21 (d, J=2.27 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(喹啉-3-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

106	1	8.235	D	488.43 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 (br. s., 1 H) 1.17 (d, *J*=6.82 Hz, 2 H) 1.27 (d, *J*=6.82 Hz, 4 H) 1.63 (br. s., 4 H) 1.99 (s, 2 H) 2.19 (br. s., 2 H) 2.83 (br. s., 1 H) 3.20 (br. s., 2 H) 4.16 (br. s., 2 H) 4.83 (br. s., 1 H) 7.11 (d, *J*=8.97 Hz, 2 H) 7.27 (dd, *J*=8.46, 5.56 Hz, 2 H) 7.48 (br. s., 1 H) 7.62 (br. s., 2 H) 8.12 (br. s., 2 H)	(1*r*,4*R*)-4-(1-乙醯基吲哚啉-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
107	2				1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.13 (dd, J=13.20, 11.56 Hz, 3 H) 1.21-1.29 (m, 1 H) 1.26 (d, J=6.95 Hz, 3 H) 1.60 (br. s., 4 H) 1.98 (d, J=2.91 Hz, 1 H) 2.88 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 4.81 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 7.06-7.13 (m, 1 H) 7.09 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.21-7.29 (m, 1 H) 7.26 (dd, J=8.53, 5.62 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=1.64 Hz, 1 H) 7.82-7.87 (m, 1 H) 8.09 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
108	2			529.41 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-((*S*)-哌嗪-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
109	3				1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.07-1.25 (m, 4 H) 1.26 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.60 (t, J=10.36 Hz, 4 H) 1.98 (t, J=11.49 Hz, 1 H) 2.87 (td, J=7.33, 3.54 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.82 (qd, J=7.24, 7.07 Hz, 1 H) 7.06-7.12 (m, 1 H) 7.09 (t, J=8.97 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=8.59, 5.56 Hz, 2 H) 7.61 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.78-7.88 (m, 2 H) 8.05 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

110	1	7.605	D	474 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.15 (br. s., 5 H) 1.27 (d, J=6.95 Hz, 4 H) 1.63 (br. s., 4 H) 2.00 (br. s., 1 H) 2.84 (br. s., 1 H) 2.95 (t, J=7.52 Hz, 2 H) 4.83 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 7.10 (t, J=8.91 Hz, 2 H) 7.27 (dd, J=8.53, 5.62 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.54-7.63 (m, 1 H) 7.58 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=7.96 Hz, 1 H) 10.44 (s, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
111	1	7.115	D	456 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.19 (br. s., 1 H) 1.17 (d, J=7.20 Hz, 2 H) 1.25 (d, J=6.95 Hz, 4 H) 1.63 (br. s., 4 H) 1.99 (s, 1 H) 2.96 (br. s., 1 H) 4.80 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.09 (t, J=8.84 Hz, 2 H) 7.25 (dd, J=8.53, 5.62 Hz, 2 H) 7.69 (dd, J=8.34, 4.17 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.20 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=1.89 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 9.05 (dd, J=4.23, 1.58 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
112	1	7.701	D	476 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.09-1.23 (m, 4 H) 1.25 (d, J=2.53 Hz, 3 H) 1.24 (br. s., 1 H) 1.65 (br. s., 3 H) 1.95-2.05 (m, 1 H) 2.85 (d, J=10.86 Hz, 1 H) 3.14 (dd, J=7.45, 4.42 Hz, 1 H) 3.62 (dd, J=6.44, 3.92 Hz, 1 H) 4.85 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 7.08 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.46, 5.68 Hz, 2 H) 7.36 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.57 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 10.94 (s, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

113	1				1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.08-1.21 (m, 3 H) 1.26 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.63 (d, J=10.11 Hz, 4 H) 1.99 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 2.96 (dt, J=7.39, 3.76 Hz, 1 H) 4.82 (qd, J=7.24, 7.07 Hz, 1 H) 7.05-7.13 (m, 1 H) 7.09 (t, J=8.84 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=8.59, 5.56 Hz, 2 H) 7.75 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=8.59, 1.77 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.71 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 9.61 (s, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(苯并[*d*]噻唑-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
114	2	6.83	D	515 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.12 (br. s., 3 H) 1.19 (br. s., 2 H) 1.26 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.60 (br. s., 4 H) 1.98 (qd, J=6.86, 6.69 Hz, 3 H) 2.16-2.25 (m, 1 H) 2.21 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 2.32-2.42 (m, 2 H) 2.84 (br. s., 1 H) 4.83 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 5.18 (dd, J=7.71, 5.94 Hz, 1 H) 7.06-7.13 (m, 1 H) 7.09 (t, J=8.97 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=8.34, 5.56 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.64-7.72 (m, 1 H) 7.67 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.05 (d, J=7.83 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-((*S*)-四氫呋喃-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
115	1			484 (M+H+)		N-((1R,4r)-4-((R)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)-2-苯基-1H-吲哚-6-甲醯胺
116	15				1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02-1.16 (m, 1 H) 1.08 (d, *J*=7.45 Hz, 20 H) 1.25 (d, *J*=6.95 Hz, 4 H) 1.55 (dd, *J*=9.47, 3.03 Hz, 3 H) 1.59 (br. s., 1 H) 1.71-1.83 (m, *J*=7.48, 7.48, 7.48, 7.48, 7.48, 7.33 Hz, 3 H) 1.92-2.01 (m, 1 H) 2.76 (br. s., 1 H) 4.80 (qd, *J*=7.22, 7.01 Hz, 1 H) 7.06-7.13 (m, 2 H) 7.25 (dd, *J*=8.72, 5.56 Hz, 2 H) 7.63 (d, *J*=1.14 Hz, 1 H) 7.70 (t, *J*=7.89 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.08 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(3-氟-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

117	2	6.97	D	515 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.16 (s, 2 H) 1.11 (d, J=14.02 Hz, 1 H) 1.24-1.28 (m, 1 H) 1.26 (d, J=6.95 Hz, 3 H) 1.60 (br. s., 4 H) 1.93-2.03 (m, J=6.88, 6.88, 6.88, 6.88 Hz, 2 H) 1.99 (s, 2 H) 2.20 (dd, J=12.69, 6.13 Hz, 1 H) 2.31-2.41 (m, 1 H) 2.34 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 2.83 (br. s., 1 H) 3.88 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 4.82 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 5.13 (br. s., 1 H) 7.06-7.12 (m, 1 H) 7.09 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.22-7.29 (m, 1 H) 7.26 (dd, J=8.53, 5.62 Hz, 2 H) 7.60 (s, 2 H) 7.89 (s, 1 H) 8.07 (d, J=7.96 Hz, 1 H) 12.79 (d, J=8.46 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-((*R*)-四氫呋喃-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
118	2			550 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-((*S*)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
119	1	14.7	E	445 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.07-1.23 (m, 3 H) 1.27 (d, J=6.95 Hz, 4 H) 1.57-1.69 (m, 4 H) 1.96-2.10 (m, J=7.45, 7.45, 7.45, 7.45 Hz, 2 H) 1.96-2.10 (m, 1 H) 2.84 (dd, J=11.12, 3.79 Hz, 1 H) 2.92 (t, J=7.45 Hz, 4 H) 4.83 (qd, J=7.24, 7.07 Hz, 1 H) 7.07-7.15 (m, 2 H) 7.27 (dd, J=8.53, 5.62 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=7.83, 1.64 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.09 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(2,3-二氫-1*H*-茚-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

120	19				1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.17 (d, J=9.09 Hz, 2 H) 1.13 (br. s., 1 H) 1.26 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.59 (br. s., 1 H) 1.65 (br. s., 3 H) 2.00 (d, J=2.91 Hz, 1 H) 2.96 (d, J=3.92 Hz, 1 H) 4.82 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.09 (t, J=8.91 Hz, 2 H) 7.23-7.29 (m, 2 H) 7.59-7.67 (m, 3 H) 7.79 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=8.59, 1.77 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=7.96 Hz, 1 H) 8.14 (dd, J=7.58, 1.89 Hz, 2 H) 8.23 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=1.64 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-苯基苯并[*d*]噻唑-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
121	1	8.096	D	509.38 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.82 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 0.90 (d, J=6.69 Hz, 3 H) 0.99-1.17 (m, 6 H) 1.23 (d, J=12.51 Hz, 2 H) 1.62 (br. s., 9 H) 1.89-1.97 (m, 1 H) 2.89 (br. s., 1 H) 3.50 (dt, J=8.53, 6.85 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.58 (td, J=11.46, 8.53 Hz, 3 H) 7.53-7.63 (m, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.20 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 13.34 (d, J=15.66 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-環己基乙基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
122	1	8.715	D	476 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.07-1.19 (m, 1 H) 1.14 (t, J=12.00 Hz, 1 H) 1.21-1.32 (m, 1 H) 1.28 (d, J=6.95 Hz, 4 H) 1.60-1.73 (m, 2 H) 1.68 (t, J=8.21 Hz, 3 H) 1.97-2.05 (m, 1 H) 2.82 (ddd, J=14.84, 7.33, 7.14 Hz, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.54 (t, J=4.48 Hz, 2 H) 4.23 (t, J=4.55 Hz, 2 H) 4.84 (qd, J=7.26, 7.01 Hz, 1 H) 7.08-7.15 (m, 3 H) 7.28 (dd, J=8.53, 5.62 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

123	1	8.715	D	463 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.16 (dd, J=14.59, 10.04 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.64 (br. s., 4 H) 1.95-2.05 (m, 1 H) 2.82 (dd, J=7.26, 3.60 Hz, 1 H) 4.31 (d, J=13.01 Hz, 1 H) 4.31 (d, J=3.16 Hz, 3 H) 4.84 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 7.00-7.05 (m, 1 H) 7.07-7.14 (m, 1 H) 7.11 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.24-7.30 (m, 4 H) 7.50 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=7.96 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
124	15	9.48	D	492.1524 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (d, *J*=15.54 Hz, 3 H) 1.26 (d, *J*=7.07 Hz, 4 H) 1.59 (br. s., 4 H) 1.92-2.03 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.83 (br. s., 1 H) 4.82 (t, *J*=7.39 Hz, 1 H) 7.09 (t, *J*=8.91 Hz, 2 H) 7.22-7.31 (m, 2 H) 7.42 (dd, *J*=7.96, 3.66 Hz, 2 H) 7.55 (dd, *J*=8.59, 1.77 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=1.39 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J*=7.96 Hz, 1 H) 12.13 (s, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(2-氯-3-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
125	1	6.539	D	467.13 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.99 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 1.18 (t, J=7.14 Hz, 5 H) 1.44 (dd, J=4.93, 3.41 Hz, 1 H) 1.53-1.66 (m, 3 H) 1.59 (d, J=9.47 Hz, 2 H) 1.73-1.91 (m, 3 H) 2.89 (br. s., 1 H) 3.17-3.25 (m, 1 H) 3.40-3.47 (m, 1 H) 7.53-7.62 (m, 1 H) 7.58 (ddd, J=7.99, 3.28, 3.13 Hz, 3 H) 7.66 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.20 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 13.35 (d, J=14.27 Hz, 1 H)	*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-甲基吡咯啶-1-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺

126	2	8.224	D	579.3 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.17 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.26 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.64 (br. s., 4 H) 1.99 (s, 1 H) 2.90 (d, J=5.94 Hz, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.67 (t, J=5.24 Hz, 2 H) 4.51 (t, J=5.18 Hz, 2 H) 4.82 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 7.06-7.12 (m, 1 H) 7.09 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=8.53, 5.49 Hz, 2 H) 7.60 (dd, J=5.68, 2.40 Hz, 3 H) 7.57-7.62 (m, 1 H) 7.74 (dd, J=8.59, 1.77 Hz, 1 H) 7.85 (ddd, J=3.98, 2.65, 1.58 Hz, 2 H) 7.89 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=1.39 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=7.96 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
127	23	6.976	D	477.1 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.16 (d, J=2.91 Hz, 1 H) 1.14 (br. s., 1 H) 1.21-1.34 (m, 1 H) 1.28 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.67 (br. s., 4 H) 2.01 (t, J=11.81 Hz, 1 H) 2.81 (dd, J=7.45, 3.54 Hz, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.54 (t, J=4.48 Hz, 2 H) 4.22 (t, J=4.48 Hz, 2 H) 4.84 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 7.08-7.15 (m, 3 H) 7.28 (dd, J=8.59, 5.56 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=6.95 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
128	22	6.773	D	504.2 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.63-1.80 (m, 3 H) 1.83 (d, J=6.95 Hz, 4 H) 2.14-2.32 (m, 4 H) 2.41-2.50 (m, J=6.32, 6.06, 5.94, 5.94 Hz, 2 H) 2.57 (td, J=11.72, 3.22 Hz, 1 H) 3.31 (s, 3 H) 3.41 (dd, J=11.05, 7.26 Hz, 1 H) 3.64 (s, 3 H) 3.76 (t, J=6.44 Hz, 2 H) 4.16-4.22 (m, 1 H) 4.19 (d, J=5.68 Hz, 1 H) 5.39 (qd, J=7.24, 7.07 Hz, 1 H) 7.62-7.69 (m, 3 H) 7.83 (dd, J=8.59, 5.56 Hz, 2 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.39 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.69 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(1,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]二氮呼-8-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
129	30			436 (M+H+)		1,4-二甲基-N-((1R,4r)-4-((R)-2-甲基吡咯啶-1-羰基)環己基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-磺醯胺

130	22	6.432	D	476 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.07-1.23 (m, 2 H) 1.23-1.33 (m, 2 H) 1.29 (t, J=3.54 Hz, 3 H) 1.62 (br. s., 1 H) 1.68 (br. s., 2 H) 1.71 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 1.96-2.06 (m, 1 H) 2.79 (s, 4 H) 3.14 (t, J=4.80 Hz, 2 H) 3.46 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 4.84 (qd, J=7.24, 7.07 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.07-7.14 (m, 1 H) 7.11 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.23-7.31 (m, 1 H) 7.27 (td, J=8.56, 6.25 Hz, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.68 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=7.96 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
131	23	11.07	D	477 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.15 (br. s., 2 H) 1.22-1.35 (m, 1 H) 1.28 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.62 (br. s., 1 H) 1.65-1.74 (m, 3 H) 2.01 (t, J=11.81 Hz, 1 H) 2.84-2.94 (m, 4 H) 3.32 (br. s., 2 H) 4.44 (br. s., 1 H) 4.42 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 4.84 (t, J=7.26 Hz, 1 H) 7.07-7.14 (m, 1 H) 7.11 (t, J=8.84 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.59, 5.68 Hz, 2 H) 7.57 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
132	22	6.997	D	516 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.49 (dd, J=3.47, 2.34 Hz, 2 H) 0.83 (dd, J=6.51, 1.96 Hz, 2 H) 1.17 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.25-1.34 (m, 1 H) 1.28 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.60-1.76 (m, 4 H) 2.01 (t, J=3.28 Hz, 1 H) 2.22-2.30 (m, J=6.55, 6.55, 3.66, 3.32 Hz, 1 H) 2.76-2.86 (m, 1 H) 3.06 (s, 3 H) 3.26 (t, J=4.93 Hz, 2 H) 3.49 (t, J=4.93 Hz, 2 H) 4.84 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 7.07-7.15 (m, 2 H) 7.20 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.53, 5.62 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(1-環丙基-4-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

133	30	8.139	D	489 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.05-1.25 (m, 4 H) 1.27 (d, J=6.95 Hz, 3 H) 1.60 (d, J=2.65 Hz, 1 H) 1.66 (br. s., 2 H) 1.69 (d, J=3.41 Hz, 1 H) 2.00 (dd, J=14.72, 8.53 Hz, 1 H) 2.76 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 2.73 (d, J=0.63 Hz, 1 H) 2.81 (s, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 3.26 (t, J=4.86 Hz, 1 H) 3.40 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 4.79-4.87 (m, J=7.26, 7.26, 7.26, 7.26 Hz, 1 H) 6.47 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.01 (dd, J=8.34, 2.02 Hz, 1 H) 7.07-7.18 (m, 3 H) 7.24-7.31 (m, 1 H) 7.27 (dd, J=8.53, 5.62 Hz, 2 H) 8.11 (d, J=7.96 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(1,4-二甲基-1,2,3,4-四氫喹喏啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
134	22	7.435	D	544.3 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.12 (br. s., 1 H) 1.17 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.95 Hz, 6 H) 1.23 (br. s., 1 H) 1.65 (br. s., 6 H) 1.99-2.05 (m, 1 H) 2.33 (d, J=1.64 Hz, 2 H) 2.60-2.72 (m, 4 H) 2.80 (dd, J=10.99, 3.92 Hz, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.15 (ddd, J=11.37, 8.27, 3.35 Hz, 1 H) 4.84 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.07-7.14 (m, 1 H) 7.10 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.25-7.33 (m, 3 H) 7.82 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=7.96 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(5,10-二甲基-5,5a,6,7,8,9,9a,10-八氫吡啶并[3,2-*b*]喹喏啉-3-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
135	22	7.328	D	558.2 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.06-1.24 (m, 3 H) 1.28 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.60 (br. s., 1 H) 1.67 (br. s., 2 H) 1.70 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 2.00 (td, J=11.65, 3.09 Hz, 1 H) 2.81 (dd, J=10.99, 4.04 Hz, 1 H) 3.07 (s, 3 H) 3.48 (s, 4 H) 4.16 (q, J=9.64 Hz, 2 H) 4.83 (qd, J=7.24, 7.07 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.07-7.14 (m, 1 H) 7.10 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=7.83, 6.06 Hz, 3 H) 7.83 (d, J=1.89 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(4-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

136	11				1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.25 (br. s., 1 H) 1.32 (d, *J*=0.88 Hz, 1 H) 1.58 (br. s., 1 H) 1.65 (br. s., 3 H) 1.76 (br. s., 2 H) 2.05 (br. s., 2 H) 2.41 (t, *J*=11.49 Hz, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.89 (s, 2 H) 3.21 (d, *J*=7.20 Hz, 1 H) 3.52 (br. s., 2 H) 3.64 (br. s., 2 H) 3.71 (br. s., 3 H) 4.41 (d, *J*=6.95 Hz, 1 H) 6.77 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=6.69 Hz, 1 H) 7.66 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H)	*N*-((1*r*,4*r*)-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-2-鄰甲苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
137	11				1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.65 (d, *J*=8.59 Hz, 3 H) 1.79 (br. s., 3 H) 1.95-2.03 (m, 2 H) 2.06 (br. s., 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.43 (s, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 3.27 (br. s., 1 H) 3.50 (br. s., 1 H) 3.57 (s, 2 H) 4.20 (d, *J*=7.20 Hz, 1 H) 4.23 (s, 1 H) 6.74 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H) 7.35-7.41 (m, 3 H) 7.64 (dd, *J*=8.40, 1.45 Hz, 1 H) 7.56-7.66 (m, 1 H) 7.78 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 8.19 (br. s., 1 H) 9.14 (br. s., 1 H)	*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-甲基吡咯啶-1-羰基)環己基)-2-鄰甲苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
138	18	8.491	D	459.1 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (br. s., 3 H) 1.26 (d, *J*=7.07 Hz, 4 H) 1.61 (br. s., 4 H) 1.99 (br. s., 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.79 (br. s., 1H) 4.81 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H) 7.09 (t, *J*=8.91 Hz, 2 H) 7.26 (dd, *J*=8.53, 5.62 Hz, 2 H) 7.44 (s, 1 H) 7.58 (d, *J*=7.20 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J*=7.96 Hz, 1 H) 8.31 (d, *J*=1.89 Hz, 1 H) 8.60 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H) 11.86 (s, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(3-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

139	22	7.413	D	544 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.14-1.35 (m, 3 H) 1.28 (d, J=6.95 Hz, 8 H) 1.62-1.84 (m, 7 H) 2.03 (t, J=11.68 Hz, 1 H) 2.35 (br. s., 1 H) 2.33 (dd, J=3.60, 1.71 Hz, 1 H) 2.76 (s, 4 H) 2.85 (d, J=10.61 Hz, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 3.26 (d, J=2.40 Hz, 1 H) 3.57-3.63 (m, J=6.35, 4.09, 1.99, 1.99, 1.99 Hz, 1 H) 4.84 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 6.97 (d, J=1.64 Hz, 1 H) 7.07-7.14 (m, 1 H) 7.11 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.59, 5.56 Hz, 2 H) 7.60 (br. s., 1 H) 7.71 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=7.96 Hz, 1 H)	(1*R*,4*R*)-4-((5a*R*,9a*R*)-5,10-二甲基-5,5a,6,7,8,9,9a,10-八氫吡啶并[3,2-*b*]喹喏啉-3-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
140	26	7.051	D	471 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.20 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 1.26 (d, J=6.82 Hz, 5 H) 1.65 (br. s., 4 H) 2.00 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 2.80 (s, 3 H) 3.07 (br. s., 1 H) 4.83 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.08 (t, J=8.84 Hz, 2 H) 7.23-7.28 (m, 2 H) 7.66 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 8.07 (dd, J=7.71, 4.67 Hz, 2 H) 8.91 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 9.09 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 9.38 (d, J=2.53 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(5-甲基-1,8-萘啶-3-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
141	22	7.04	D	504.2 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.16 (d, J=6.44 Hz, 8 H) 1.13 (d, J=3.92 Hz, 1 H) 1.28 (d, J=7.07 Hz, 5 H) 1.65 (br. s., 2 H) 1.75 (d, J=4.04 Hz, 2 H) 2.03 (t, J=3.28 Hz, 1 H) 2.85 (dd, J=7.07, 3.79 Hz, 1 H) 3.16 (t, J=4.86 Hz, 2 H) 3.95 (dt, J=13.14, 6.57 Hz, 2 H) 4.84 (qd, J=7.26, 7.01 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=1.39 Hz, 1 H) 7.08-7.14 (m, 1 H) 7.11 (t, J=8.97 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.46, 5.56 Hz, 2 H) 7.53 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=1.89 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.28 (br. s., 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-異丙基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

142	22	6.155	D	476.2 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.17 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.68 (br. s., 4 H) 1.99-2.05 (m, 1 H) 2.79 (d, J=4.17 Hz, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.27 (br. s., 2 H) 3.43 (t, J=4.74 Hz, 2 H) 4.84 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 6.81 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=9.09, 4.55 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.25-7.31 (m, 1 H) 7.71 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(4-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
143	22	7.563	D	546 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.12 (dd, J=10.80, 6.63 Hz, 14 H) 1.24 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 1.28 (d, J=6.95 Hz, 4 H) 1.64 (t, J=12.32 Hz, 2 H) 1.67 (br. s., 1 H) 1.73 (d, J=3.92 Hz, 1 H) 1.97-2.06 (m, 1 H) 2.80 (dd, J=11.05, 4.11 Hz, 1 H) 3.10 (t, J=4.80 Hz, 2 H) 3.40 (t, J=4.80 Hz, 2 H) 3.89 (dt, J=13.11, 6.52 Hz, 1 H) 4.83 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 5.03-5.12 (m, J=6.79, 6.79, 6.79, 6.79 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.07-7.14 (m, 1 H) 7.10 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=5.43, 3.28 Hz, 2 H) 7.25-7.30 (m, 1 H) 7.73 (d, J=1.89 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=7.96 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(1,4-二異丙基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
144	1				1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.10-1.22 (m, J=18.62, 9.54, 9.23, 9.23 Hz, 1 H) 1.10-1.22 (m, 1 H) 1.36 (s, 6 H) 1.41-1.60 (m, 2 H) 1.45 (d, J=6.95 Hz, 3 H) 1.80-2.00 (m, 4 H) 1.85 (dq, J=7.07, 6.82 Hz, 3 H) 2.82 (t, J=6.69 Hz, 2 H) 2.99-3.09 (m, J=11.35, 7.46, 7.46, 3.79 Hz, 1 H) 4.24 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 5.03-5.11 (m, J=7.11, 7.11, 7.11, 7.11 Hz, 1 H) 5.57 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.00 (t, J=8.65 Hz, 2 H) 7.22-7.26 (m, 2 H) 7.55 (dd, J=8.59, 2.27 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=2.15 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(2,2-二甲基口克烷-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

145	27	6.347	D	475.3 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.08-1.22 (m, 1 H) 1.15 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 1.22-1.33 (m, 1 H) 1.28 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.62 (br. s., 1 H) 1.68 (br. s., 2 H) 1.71 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 1.82-1.89 (m, 2 H) 2.01 (t, J=11.81 Hz, 1 H) 2.74 (t, J=6.13 Hz, 2 H) 2.82 (dd, J=11.05, 3.85 Hz, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.44 (t, J=5.62 Hz, 2 H) 4.83 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.07-7.14 (m, 1 H) 7.11 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.24-7.31 (m, 2 H) 7.36 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=2.40 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(8-甲基-5,6,7,8-四氫-1,8-口奈啶-3-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
146	1	8.427	D	401.2 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.99 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 1.05 (d, J=6.44 Hz, 1 H) 1.13-1.27 (m, 4 H) 1.44 (dd, J=4.99, 3.35 Hz, 1 H) 1.56 (t, J=7.14 Hz, 2 H) 1.63 (br. s., 2 H) 1.70-1.92 (m, 3 H) 2.17 (td, J=11.27, 8.27 Hz, 1 H) 2.96 (br. s., 1 H) 3.20 (dt, J=8.78, 6.60 Hz, 1 H) 3.36-3.46 (m, 1 H) 3.91 (td, J=6.57, 2.65 Hz, 1 H) 7.68 (td, J=7.86, 1.45 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.86 (t, J=1.96 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=8.72 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=7.71 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H)	*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-甲基吡咯啶-1-羰基)環己基)萘-2-磺醯胺
147	1			455.1 (M+H+)		(1s,4S)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(萘-2-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

148	28	9.024	D	474.3 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.27 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.08-1.30 (m, 3 H) 1.61 (d, J=2.40 Hz, 1 H) 1.67 (br. s., 2 H) 1.70 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 1.84-1.91 (m, 1 H) 1.88 (d, J=6.19 Hz, 1 H) 1.95-2.05 (m, 1 H) 2.70-2.88 (m, 6 H) 3.26 (s, 1 H) 3.24 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 4.83 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 6.88-6.93 (m, 1 H) 6.90 (t, J=1.83 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.07-7.14 (m, 1 H) 7.10 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.27 (dd, J=8.59, 5.56 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
149	29	10.31	E	461 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.04-1.25 (m, 3 H) 1.16 (d, J=11.75 Hz, 1 H) 1.28 (d, J=6.95 Hz, 3 H) 1.65 (d, J=7.96 Hz, 3 H) 1.68 (br. s., 1 H) 2.00 (t, J=11.68 Hz, 1 H) 2.74 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 3.19 (d, J=2.53 Hz, 2 H) 3.26 (d, J=2.40 Hz, 2 H) 4.84 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 6.38 (d, J=7.96 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 7.02 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=8.91 Hz, 2 H) 7.28 (dd, J=8.40, 5.62 Hz, 2 H) 8.10 (d, J=7.96 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
150	31	11.57	E	462 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.11 (d, J=11.62 Hz, 1 H) 1.16-1.32 (m, 1 H) 1.28 (d, J=6.95 Hz, 5 H) 1.59-1.71 (m, 1 H) 1.65 (d, J=8.08 Hz, 3 H) 2.00 (t, J=11.75 Hz, 1 H) 2.79 (dd, J=11.05, 3.85 Hz, 1 H) 3.30 (br. s., 2 H) 4.17 (t, J=4.17 Hz, 2 H) 4.84 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 6.76 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 6.89 (dd, J=8.34, 2.15 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=8.91 Hz, 2 H) 7.25-7.35 (m, 1 H) 7.28 (dd, J=8.53, 5.62 Hz, 2 H) 8.11 (d, J=7.96 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

151	28	7.467	D	460.2 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.07-1.32 (m, 2 H) 1.28 (d, J=6.95 Hz, 5 H) 1.67 (t, J=13.20 Hz, 2 H) 1.60-1.73 (m, 2 H) 1.74-1.82 (m, J=6.00, 5.78, 5.67, 5.67 Hz, 2 H) 2.01 (t, J=11.62 Hz, 1 H) 2.69 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 2.81 (dd, J=10.93, 3.85 Hz, 1 H) 3.21 (br. s., 1 H) 3.19 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 4.84 (qd, J=7.24, 7.07 Hz, 1 H) 6.81 (dd, J=7.71, 1.52 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=8.84 Hz, 2 H) 7.28 (dd, J=8.65, 5.62 Hz, 2 H) 7.37 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
152	28	8.224	D	460.2 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.28 (d, J=6.95 Hz, 4 H) 1.07-1.30 (m, 3 H) 1.58-1.70 (m, 2 H) 1.65 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 1.73-1.82 (m, 1 H) 1.78 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 1.95-2.05 (m, 1 H) 2.68 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 2.73 (br. s., 1 H) 3.24 (br. s., 1 H) 3.21 (d, J=5.68 Hz, 1 H) 4.84 (qd, J=7.24, 7.07 Hz, 1 H) 6.46 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.01-7.15 (m, 3 H) 7.22-7.32 (m, 4 H) 8.10 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
153	22	7.093	D	504 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.91 (s, 6 H) 1.10-1.33 (m, 7 H) 1.68 (br. s., 4 H) 2.01 (br. s., 1 H) 2.87 (d, J=3.79 Hz, 3 H) 3.02 (d, J=4.29 Hz, 2 H) 4.85 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 5.45-5.51 (m, 1 H) 6.40-6.47 (m, 1 H) 7.03 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.08-7.15 (m, 2 H) 7.23-7.39 (m, 1 H) 7.28 (dd, J=8.72, 5.56 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]二氮呯-8-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
154	22			504 (M+H+)		(1s,4S)-4-(3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮呯-8-磺醯胺基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

155	32	11.55	E	493 (M+H+)	(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(4-(三氘甲基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺	(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(3-側氧基-4-(三氘甲基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
156	32	11.57	E	490 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.16 (d, J=11.75 Hz, 2 H) 1.21-1.33 (m, 1 H) 1.27 (d, J=6.95 Hz, 4 H) 1.61 (br. s., 1 H) 1.67 (br. s., 2 H) 1.69 (d, J=3.66 Hz, 1 H) 2.01 (t, J=11.75 Hz, 1 H) 2.88 (dd, J=10.93, 3.85 Hz, 1 H) 3.30 (s, 3 H) 4.77 (s, 2 H) 4.83 (qd, J=7.26, 7.01 Hz, 1 H) 7.07-7.17 (m, 3 H) 7.27 (dd, J=8.53, 5.62 Hz, 2 H) 7.43-7.50 (m, 2 H) 7.60 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
157	32	12.42	E	476 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.07-1.31 (m, 3 H) 1.28 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.59-1.71 (m, 2 H) 1.66 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 1.95-2.06 (m, 1 H) 2.81 (ddd, J=10.99, 7.39, 3.47 Hz, 1 H) 2.86 (s, 3 H) 3.29 (d, J=4.42 Hz, 1 H) 3.28 (br. s., 1 H) 4.30 (br. s., 1 H) 4.28 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 4.84 (qd, J=7.26, 7.01 Hz, 1 H) 6.79 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 6.98-7.04 (m, 2 H) 7.07-7.14 (m, 1 H) 7.11 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.65, 5.62 Hz, 2 H) 7.37 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
158	32	12.39	E	479 (M+H+)	(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2,2,3,3-四氘-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺	(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(4-(三氘甲基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

159	28	5.6	D	457.3 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.32 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.10-1.33 (m, 3 H) 1.63-1.73 (m, 4 H) 1.84-1.91 (m, 1 H) 1.88 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 2.07 (dd, J=14.78, 8.59 Hz, 1 H) 2.73 (d, J=12.63 Hz, 1 H) 2.73 (s, 1 H) 2.83 (dd, J=7.33, 3.79 Hz, 1 H) 2.86 (s, 3 H) 3.26 (s, 1 H) 3.24 (d, J=5.68 Hz, 1 H) 4.87 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 6.88-6.94 (m, 2 H) 7.04 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.20-7.27 (m, 2 H) 7.42 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.72 (td, J=7.71, 1.77 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=7.96 Hz, 1 H) 8.48 (d, J=4.04 Hz, 1 H)	(1*r*,4*r*)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-磺醯胺基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)乙基)環己烷甲醯胺
160	28	5.525	D	457.3 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.10-1.34 (m, 7 H) 1.61 (br. s., 1 H) 1.67 (br. s., 2 H) 1.70 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 1.84-1.91 (m, 1 H) 1.88 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 1.99-2.05 (m, 1 H) 2.73 (d, J=12.63 Hz, 2 H) 2.78-2.88 (m, 1 H) 2.86 (s, 3 H) 3.26 (s, 1 H) 3.24 (d, J=5.68 Hz, 1 H) 4.87 (t, J=7.26 Hz, 1 H) 6.88-6.93 (m, 2 H) 7.03 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.32 (dd, J=7.83, 4.80 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=6.95 Hz, 1 H) 7.64 (dt, J=7.86, 1.94 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.41 (dd, J=4.74, 1.58 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=2.15 Hz, 1 H)	(1*r*,4*r*)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-磺醯胺基)-*N*-(1-(吡啶-3-基)乙基)環己烷甲醯胺
161	28	5.515	D	457.3 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.15 (dd, J=10.80, 9.28 Hz, 3 H) 1.26 (br. s., 1 H) 1.29 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.63-1.73 (m, 4 H) 1.84-1.91 (m, 1 H) 1.88 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 2.04 (br. s., 1 H) 2.73 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 2.86 (s, 4 H) 3.26 (s, 1 H) 3.24 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 4.81 (t, J=7.26 Hz, 1 H) 6.89-6.93 (m, 1 H) 6.90 (t, J=1.83 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=6.06 Hz, 2 H) 7.43 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=2.91 Hz, 1 H)	(1*r*,4*r*)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-磺醯胺基)-*N*-(1-(吡啶-4-基)乙基)環己烷甲醯胺

162	22	7.072	D	516.3 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.17 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.09-1.19 (m, 1 H) 1.22-1.35 (m, 2 H) 1.28 (d, J=6.95 Hz, 5 H) 1.65 (br. s., 2 H) 1.68 (d, J=2.91 Hz, 4 H) 1.86-2.05 (m, 3 H) 2.66 (ddd, J=11.21, 7.93, 3.73 Hz, 1 H) 2.79 (dt, J=7.42, 3.81 Hz, 1 H) 2.87-2.94 (m, 1 H) 4.84 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 6.03 (s, 1 H) 6.85 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 7.08-7.15 (m, 1 H) 7.23-7.32 (m, 1 H) 7.27 (d, J=7.20 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*S*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-((5a*S*,9a*S*)-5,5a,6,7,8,9,9a,10-八氫吡啶并[3,2-*b*]喹喏啉-3-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
163	1			445.2 (M+H+)		(R)-1-((1r,4R)-4-(萘-2-磺醯胺基)環己羰基)哌啶-3-甲酸
164	28	9.301	F	532.3 (M+H+)		2-(7-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基)乙酸甲酯
165	1			470 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(3-甲基喹啉-8-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
166	28	8.736	F	518.2 (M+H+)		2-(7-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基)乙酸
167	28	10.539	F	516.3 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
168	28	8.245	F	474.3 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
169	28	8.928	F	474.3 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

170	28	9.557	F	488.4 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-((*S*)-2-乙基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
171	28	9.557	F	488.4 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-((*R*)-2-乙基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
172	22	6.352	F	476.3 (M+H+)		(1*R*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-((*R*)-2-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
173	28	9.643	F	581.3 (M+H+)		3-苯基-4-((1*r*,4*r*)-4-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺基)環己羰基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯
174	28	9.003	F	583.2 (M+H+)		3-苯基-4-((1*r*,4*r*)-4-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-磺醯胺基)環己羰基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯
175	28	5.952	F	483.2 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺
176	28	5.493	F	483.2 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-磺醯胺
177	28	8.203	F	484.4 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-苯基嗎啉-4-羰基)環己基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺
178	28	7.467	F	484.4 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-苯基嗎啉-4-羰基)環己基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-磺醯胺
179	28	10.475	F	651.5 (M+H+)		3-苯基-4-((1*r*,4*r*)-4-(2-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺基)環己羰基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

180	22	8.053	F	647.3 (M+H+)		4-((1*r*,4*r*)-4-(1,4-二甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)環己羰基)-3-苯基哌嗪-1-甲酸苯甲酯
181	22	7.808	F	619.3 (M+H+)		3-苯基-4-((1*r*,4*r*)-4-(1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)環己羰基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯
182	28	7.061	F	551.2 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-2-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺
183	22	6.53	E	513.2 (M+H+)		1,4-二甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺
184	29			667.2 (M+H+)		(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
185	29			571.2 (M+H+)		(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
186	22	5.92	E	485.2 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺
187	28	7.371	F	551.2 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-2-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-磺醯胺

188	28	6.923	F	474.1 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(6-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
189	23	13.53	E	569 (M+H+)		4-((*S*)-2-苯甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]噻嗪-7-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
190	23	13.51	E	569 (M+H+)		4-((*R*)-2-苯甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]噻嗪-7-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
191	22	6.18	E	485.2 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺
192	23	8.52	E	502 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]噻嗪-7-磺醯胺
193	23	12.26	E	503 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-苯基嗎啉-4-羰基)環己基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]噻嗪-7-磺醯胺
194	22	5.771	F	486.1 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-苯基嗎啉-4-羰基)環己基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺
195	33	8.043	E	502.1 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(4,4-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

196	33	8.907	D	488.4 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
197	22	6.389	F	476.1 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-甲基-4-(1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
198	29			462 (M+H+)		(1s,4S)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
119	22	9.02	E	466 (M+H+)		(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2,2,3,3-四氘-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
200	22	11.67	E	562 (M+H+)		7-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-3,4-二氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-1(2*H*)-甲酸異丁酯
201	21	6.859	D	529 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(2-甲氧基乙胺基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
202	21	9.397	D	532.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-苯基喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
203	21	6.464	D	543 (M+H+)		3-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)喹啉-2-基胺基)丙酸
204	21	14.06	E	523 (M+H+)		2-乙氧基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)喹啉-6-磺醯胺

205	21	15.06	E	498 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*S*)-2-羥基-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
206	21	15.84	E	526 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*S*)-2-羥基-2-甲基-1-苯基丙基)環己烷甲醯胺
207	21	8.331	D	557.3 (M+H+)		6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-*N*-(2-甲氧基乙基)喹啉-2-甲醯胺
208	22	14.32	E	640 (M+H+)		7-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-3,4-二氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-1(2*H*)-甲酸2-(苯甲氧基)乙酯
209	22	12.41	E	554 (M+H+)		7-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-3,4-二氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-1(2*H*)-甲酸乙酯
210	22	14.74	E	588 (M+H+)		7-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-3,4-二氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-1(2*H*)-甲酸環己酯
211	21	17.43	E	482 (M+H+)		3-((1*r*,4*R*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-3-苯基丙酸(*R*)-第三丁酯
212	33	11.051	D	588 (M+H+)		7-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-4,4-二甲基-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-甲酸異丁酯

213	21	6.848	D	541 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(N-嗎啉基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
214	29	11.2	D	661.1 (M+H+)		6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-2,3-二氫喹喏啉-1,4-二甲酸二異丁酯
215	21	6.219	D	542.1 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(2-(二甲胺基)乙胺基)喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
216	21	7.2	D	539.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(哌啶-1-基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
217	29	9.365	D	561 (M+H+)		7-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-3,4-二氫喹喏啉-1(2*H*)-甲酸異丁酯
218	21	7.072	D	533.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(吡啶-3-基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
219	21	6.827	D	528.2 (M+H+)		3-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)喹啉-2-基)丙酸
220	22	8.363	D	560 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-(4-甲基戊醯基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
221	29	8.107	D	519.2 (M+H+)		7-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-3,4-二氫喹喏啉-1(2*H*)-甲酸甲酯

222	22	6.987	D	520 (M+H+)		7-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-3,4-二氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-1(2*H*)-甲酸甲酯
223	33	7.381	F	474.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
224	28	9.163	F	532 (M+H+)		7-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-甲酸甲酯
225	28	8.309	D	518.2 (M+H+)		7-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-甲酸
226	1	15.72	E	493 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(9*H*-芴-2-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
227	21	7.211	D	561.3 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
228	21	13.92	E	526 (M+H+)		(*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-3-苯基丙酸
229	21	7.093	D	547.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
230	21	7.488	D	533.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(吡啶-2-基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

231	21	10.208	D	514.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-甲基環己烷甲醯胺
232	21	8.053	D	640.3 (M+H+)		4-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)喹啉-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯
233	22	13.31	E	610 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(1-(2-(苯甲氧基)乙醯基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
234	21	12.89	E	523 (M+H+)		2-乙氧基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)喹啉-6-磺醯胺
235	21	15.56	E	605 (M+H+)		4-((1*r*,4*R*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)環己羰基)哌嗪-1,3-二甲酸(*R*)-1-第三丁酯3-甲酯
236	21	11.99	E	505(-C_4H_9) (M+H+)		1-((1*r*,4*R*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)環己羰基)哌嗪-2-甲酸(*R*)-甲酯
237	21	6.347	D	566.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
238	21	6.229	D	540.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(哌嗪-1-基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
239	22	7.659	D	532.1 (M+H+)		*N*-乙基-7-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-3,4-二氫喹喏啉-1(2*H*)-甲醯胺

240	1	17.3	E	616 (M+H+)		4-((1*r*,4*S*)-4-(9*H*-芴-2-磺醯胺基)環己羰基)-3-苯基哌嗪-1-甲酸(*S*)-第三丁酯
241	1	14.51	E	568 (M+H+)		4-((1*r*,4*S*)-4-(2,3-二氫-1*H*-茚-5-磺醯胺基)環己羰基)-3-苯基哌嗪-1-甲酸(*S*)-第三丁酯
242	21	6.731	D	598.2 (M+H+)		4-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)喹啉-2-基)哌嗪-2-甲酸甲酯
243	1	15.91	E	495 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(二苯并[*b*,*d*]呋喃-2-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
244	1	13.38	E	516 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-9*H*-芴-2-磺醯胺
245	1	12	E	468 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-2,3-二氫-1*H*-茚-5-磺醯胺
246	21			491.1 (M+H+)		(R)-1-((1r,4R)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)環己羰基)哌嗪-2-甲酸
247	21	6.763	D	578.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(3-(哌嗪-1-基)丙-1-炔基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
248	21	7.147	D	608.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
249	21	8.736	D	576.2 (M+H+)		3-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)喹啉-2-基)苯甲酸

250	28	8.309	D	518 (M+H+)		(*S*)-7-(*N*-((1*R*,4*S*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-甲酸
251	28	8.309	D	518 (M+H+)		(*R*)-7-(*N*-((1*R*,4*R*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-甲酸
252	21			454.2 (M+H+)		4-(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲酸(1r,4r)-甲酯
253	21	6.645	D	587 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-4-(2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)喹啉-6-磺醯胺基)-*N*-(2-羥基-2-甲基-1-苯基丙基)環己烷甲醯胺
254	21	5.685	D	584 (M+H+)		2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)喹啉-6-磺醯胺
255	1	17.25	E	618 (M+H+)		4-((1*r*,4*S*)-4-(di苯并[*b*,*d*]呋喃-2-磺醯胺基)環己羰基)-3-苯基哌嗪-1-甲酸(*S*)-第三丁酯
256	1	13.26	E	518 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)二苯并[*b*,*d*]呋喃-2-磺醯胺
257	21	5.611	D	584 (M+H+)		2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)喹啉-6-磺醯胺
258	21	5.771	D	580.4 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-2-羥基-2-甲基-1-苯基丙基)-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

259	21			577.2 (M+H+)		2-(4-甲基哌嗪-1-基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)喹啉-6-磺醯胺
260	21			544.3 (M+H+)		N-((1S,4r)-4-((S)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-磺醯胺
261	21			551.3 (M+H+)		2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)喹啉-6-磺醯胺
262	22			514.3 (M+H+)		4-(1,2,3,4-四氫-吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-磺醯胺基)-金剛烷-1-甲酸[(R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-醯胺
263	1			618.3 (M+H+)		4-((1*r*,4*S*)-4-(二苯并[*b*,*d*]呋喃-3-磺醯胺基)環己羰基)-3-苯基哌嗪-1-甲酸(*S*)-第三丁酯
264	1			518.1 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)二苯并[*b*,*d*]呋喃-3-磺醯胺
265	1			440 (M+H+)		4-(二苯并呋喃-2-磺醯胺基)-金剛烷-1-甲酸甲酯
266	21+37			597.4 (M+H+)		(*S*)-((*S*)-2-((1*r*,4*S*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-2-苯基乙基)2-胺基-3-甲基丁酸酯
267	1			402.1 (M+H+)		4-((二苯并[b,d]呋喃-2-磺醯胺基)甲基)環己烷甲酸(1r,4r)-甲酯
268	21+36			690.3 (M+H+)		磷酸二第三丁酯(*S*)-2-((1*r*,4*S*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-2-苯基乙酯

269	21+36			578.1 (M+H+)		磷酸二氫(S)-2-((1r,4S)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-2-苯基乙酯
270	22			488.4 (M+H+)		(*R*)-*N*-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-(1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*b*]吡嗪-7-磺醯胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺
271	21+35			611.3 (M+H+)		(*S*)-((1*S*,2*S*)-1-((1*r*,4*S*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-1-苯基丙-2-基)2-胺基-3-甲基丁酸酯
272	21+35			611.2 (M+H+)		(*S*)-((*S*)-2-((1*r*,4*S*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-2-苯基乙基)3-甲基-2-(甲胺基)丁酸酯
273	21+35			645.1 (M+H+)		(*S*)-((*S*)-2-((1*r*,4*S*)-4-(2-乙氧基喹啉-6-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-2-苯基乙基)2-胺基-3-苯基丙酸酯
274	1	17.78	E	557.1814 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*S*)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
275	2	11.35	E	561.2146 (M+H+)		4-(5-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-苯基乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)苯甲酸甲酯
276	2	10.87	E	521.2004 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(4-氟苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
277	2	9.36	E	467.2114 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺

278	2	10.28	E	547.202 (M+H+)		4-(5-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-苯基乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)苯甲酸
279	2	10.32	E	547.2015 (M+H+)		3-(5-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-苯基乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)苯甲酸
280	2	9.43	E	504.2076 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)-4-(2-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
281	2	9.65	E	504.2065 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)-4-(2-(吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
282	11	13.9	E	502.217 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
283	8	6.93	E	504.2072 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-4-(2-(吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)-*N*-(1-(吡啶-4-基)乙基)環己烷甲醯胺
284	8	9.96	E	503.2121 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 1.00-1.34 (m, 7 H) 1.52-1.70 (m, 4 H) 1.91-2.06 (m, 1 H) 2.76-2.93 (m, 1 H) 4.73-4.87 (m, 1 H) 7.12-7.32 (m, 6 H) 7.39-7.47 (m, 1 H) 7.50-7.55 (m, 1 H) 7.57 (d, *J*=1.01 Hz, 2 H) 7.99-8.13 (m, 1 H) 8.17-8.31 (m, 1 H) 8.49-8.59 (m, 1 H) 9.03-9.21 (m, 1 H) 12.15 (br. s., 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)-4-(2-(吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
285	8	10.15	E	521.2029 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

286	8	8.73	E	455.2126 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-第二丁基-4-(2-(吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
287	8	8.73	E	455.2119 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-第二丁基-4-(2-(吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
288	8	8.89	E	455.2123 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-異丙基-*N*-甲基-4-(2-(吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
289	8	9.37	E	469.2276 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-3-甲基丁-2-基)-4-(2-(吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
290	10	12.93	E	484.2064 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 0.78-0.88 (m, 2 H) 0.98-1.05 (m, 2 H) 1.06-1.30 (m, 4 H) 1.26 (d, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.52-1.68 (m, 4 H) 1.92-2.02 (m, 1 H) 2.03-2.13 (m, 1 H) 2.74-2.88 (m, 1 H) 4.72-4.90 (m, 1 H) 6.17-6.25 (m, 1 H) 7.03-7.15 (m, 2 H) 7.21-7.30 (m, 2 H) 7.31-7.43 (m, 2 H) 7.50 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.67-7.73 (m, 1 H) 8.08 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 11.35 (br. s., 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(2-環丙基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
291	10	14.22	E	554.1669 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 1.05-1.32 (m, 4 H) 1.26 (d, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.55-1.72 (m, 4 H) 1.92-2.05 (m, 1 H) 2.79-2.94 (m, 1 H) 4.74-4.88 (m, 1 H) 6.98 (dd, *J*=2.27, 1.01 Hz, 1 H) 7.03-7.14 (m, 2 H) 7.21-7.30 (m, 2 H) 7.40-7.57 (m, 4 H) 7.64 (dd, *J*=7.96, 1.39 Hz, 1 H) 7.72-7.79 (m, 2 H) 7.87-7.91 (m, 1 H) 8.08 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 11.93 (br. s., 1 H)	(1*r*,4*R*)-4-(2-(2-氯苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺

292	10	14.16	E	534.224 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 1.05-1.30 (m, 4 H) 1.26 (d, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.54-1.72 (m, 4 H) 1.94-2.04 (m, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.78-2.94 (m, 1 H) 4.71-4.92 (m, 1 H) 6.70-6.75 (m, 1 H) 7.04-7.15 (m, 2 H) 7.22-7.29 (m, 2 H) 7.31-7.40 (m, 3 H) 7.45 (dd, *J*=8.34, 1.52 Hz, 1 H)7.49 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 7.54-7.60 (m, 1 H) 7.71 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.85-7.88 (m, 1 H) 8.08 (d, j=8.08 Hz, 1 H) 11.77 (br. s., 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-鄰甲苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
293	10	15.35	E	550.2185 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(2-甲氧基苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
294	10	9.4	E	467.2102 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-環丙基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(吡啶-2-基)乙基)環己烷甲醯胺
295	10	15.05	E	586.115 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(2,6-二氯苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
296	10	12.57	E	549.2105 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 1.03-1.34 (m, 7 H) 1.63 (br. s., 4 H) 1.98 (br. s., 1 H) 2.79-2.94 (m, 1 H) 4.55 (d, *J*=5.81 Hz, 2 H) 4.75-4.87 (m, 1 H) 5.27 (t, *J*=5.68 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H) 7.04-7.12 (m, 2 H) 7.21-7.29 (m, 2 H) 7.40-7.47 (m, 3 H) 7.49 (d, *J*=7.33 Hz, 1H) 7.68 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.81-7.89 (m, 3 H) 8.07 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 11.96 (s, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(4-(羥甲基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
297	10	14.83	E	563.2272 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

298	10	15.57	E	547.2316 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(2,5-二甲基苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
299	10	13.19	E	549.21 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(2-(羥甲基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
300	10	14.56	E	591.2206 (M+H+)		4-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)-3-甲基苯甲酸甲酯
301	10	12.85	E	577.2046 (M+H+)		4-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)-3-甲基苯甲酸
302	10	12.7	E	563.2256 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 1.05-1.33 (m, 7 H) 1.64 (br, 4 H) 1.93-2.05 (m, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.80-2.94 (m, 1 H) 4.54 (s, 2 H) 4.77-4.88 (m, 1 H) 6.70 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H) 7.06-7.14 (m, 2 H) 7.21-7.35 (m, 4 H) 7.39-7.60 (m, 4 H) 7.41-7.58 (m, 3 H) 7.71 (d, *J*=8.34 Hz,1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.09 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 11.74 (br. s., 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(4-(羥甲基)-2-甲基苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
303	10	14.36	E	499.2319 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-異丁基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
304	10	14.62	E	511.2316 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-環戊基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
305	10	10.97	E	487.1951 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(2-羥乙基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

306	10	12.07	E	565.1722 (M+H+)		甲烷磺酸2-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)乙酯
307	10	13.49	E	545.20182 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.00-1.36 (m, 9 H) 1.51-1.75 (m, 4 H) 1.99 (br. s., 1 H) 2.87 (br. s., 1 H) 4.67-4.93 (m, 1 H) 6.99-7.14 (m, 2 H) 7.18-7.34 (m, 3 H) 7.49 (dd, J=8.46, 1.64 Hz, 1 H) 7.54-7.68 (m, 2 H) 7.76-7.98 (m, 3 H) 7.96-8.16 (m, 2 H)	(1*r*,4*R*)-4-(2-(2-氟基苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
308	11				1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) d ppm 1.12-1.31 (m, 4 H) 1.48-1.73 (m, 4 H) 2.35-2.49 (m, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.80-2.92 (m, 1 H) 3.25-3.56 (m, 8 H) 4.54 (s, 2 H) 5.27 (br. s., 1 H) 6.70 (s, 1 H) 7.25-7.34 (m, 2 H) 7.40-7.48 (m, 1 H) 7.54 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 11.74 (br. s., 1 H)	2-(4-(羥甲基)-2-甲基苯基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
309	11	14.07	E	687.321 (M+H+)		4-((1*r*,4*S*)-4-(2-(4-(羥甲基)-2-甲基苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己羰基)-3-苯基哌嗪-1-甲酸(*S*)-第三丁酯
310	11	12.6	E	611.29038 (M+H+)		4-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(羥甲基)-2-甲基苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己羰基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯
311	11	12.52	E	588.25271 (M+H+)		2-(4-(羥甲基)-2-甲基苯基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-苯基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
312	11	8.96	E	511.23902 (M+H+)		2-(4-(羥甲基)-2-甲基苯基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

313	11	10.09	E	587.26931 (M+H+)		2-(4-(羥甲基)-2-甲基苯基)-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
314	11	11.93	E	510.24365 (M+H+)		2-(4-(羥甲基)-2-甲基苯基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(哌啶-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
315	12	13.02	E	578.24929 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(4-(羥甲基)-2-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
316	10	11.34	E	502.2184 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(2-羥丙基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
317	11	9.6	E	579.22732 (M+H+)		2-(4-(羥甲基)-2-甲基苯基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
318	12	9.98	E	593.24279 (M+H+)		2-(4-(羥甲基)-2-甲基苯基)-1-甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
319	10	11.23	E	502.21868 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.93-1.33 (m, 9 H) 1.61 (d, J=9.73 Hz, 4 H) 1.71-1.90 (m, 2 H) 1.98 (br. s., 1 H) 2.80 (t, J=7.64 Hz, 3 H) 3.47 (t, J=5.87 Hz, 2 H) 4.81 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 6.97-7.16 (m, 2 H) 7.18-7.29 (m, 2 H) 7.37 (dd, J=8.27, 1.58 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 8.07 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(3-羥丙基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
320	11	10.75	E	549.21606 (M+H+)		2-鄰甲苯基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

321	11	14.15	E	548.22025 (M+H+)		2-鄰甲苯基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(三氟甲基)吡啶-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
322	11	15.2	E	657.3116 (M+H+)		3-苯基-4-((1*r*,4*S*)-4-(2-鄰甲苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己羰基)哌嗪-1-甲酸(*S*)-第三丁酯
323	11	9.93	E	535.20098 (M+H+)		2-苯基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
324	12	9.48	E	549.21682 (M+H+)		1-甲基-2-苯基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
325	11	9.7	E	557.2604 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.03-1.48 (m, 6 H) 1.54-1.88 (m, 5 H) 2.84-3.05 (m, 4 H) 3.35 (s, 3 H) 3.41-3.54 (m, 2 H) 3.62-3.79 (m, 1 H) 3.87-4.05 (m, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 7.21 (br. s., 3 H) 7.36 (m, 7 H) 7.53-7.62 (m, 1 H) 7.72 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H)	*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-2-鄰甲苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
326	11	14.48	E	558.24347 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-苯基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-鄰甲苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
327	11	14.48	E	558.2442 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.17-1.45 (m, 5 H) 1.51-1.77 (m, 4 H) 2.79-3.00 (m, 1 H) 3.04-3.14 (m, 1 H) 3.17 (s, 3 H) 3.38-3.47 (m, 1 H) 3.54-3.89 (m, 3 H) 4.11 (q, J=5.31 Hz, 1 H) 4.37 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 5.42 (br. s., 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.13-7.42 (m, 8 H) 7.42-7.51 (m, 1 H) 7.53-7.62 (m, 2 H) 7.72 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.88 (br. s., 1 H)	*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-苯基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-鄰甲苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

328	11	15.36	E	711.28333 (M+H+)		3-苯基-4-((1*r*,4*S*)-4-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己羰基)哌嗪-1-甲酸(*S*)-第三丁酯
329	10	14.05	E	588.19567 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
330	11	14.32	E	602.19258 (M+H+)		2-(2-(三氟甲基)苯基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(三氟甲基)哌啶-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
331	12				1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 1.11-1.73 (m, 8 H) 2.31-4.12 (m, 10 H) 3.83 (s, 3 H) 6.71 (d, *J*=0.76 Hz, 1 H) 7.46-7.59 (m, 5 H) 7.62-7.68 (m, 2 H) 7.73 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H)	1-甲基-2-苯基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
332	12				1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 1.11-1.73 (m, 8 H) 2.31-4.12 (m, 10 H) 3.83 (s, 3 H) 6.71 (d, *J*=0.76 Hz, 1 H) 7.46-7.59 (m, 5 H) 7.62-7.68 (m, 2 H) 7.73 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H)	1-甲基-2-苯基-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
333	11	12.58	E	611.23154 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
334	11	12.77	E	487.15025 (M+H+)		2-(2-(三氟甲基)苯基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
335	11	15.12	E	542.24871 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-苯基吡咯啶-1-羰基)環己基)-2-鄰甲苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

336	12	11.94	E	512.22167 (M+H+)		2-(4-(羥甲基)苯基)-1-甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
337	12				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 1.14-1.45 (m, 4 H) 1.54-1.74 (m, 4 H) 1.75-3.23 (m, 8 H) 3.34 (t, *J*=5.94 Hz, 1 H) 3.59-4.30 (m, 2 H) 3.81-3.83 (m, 3 H) 4.67 (d, *J*=5.81 Hz, 2 H) 5.51 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 7.47-7.61 (m, 5 H) 7.69-7.76 (m, 1 H) 7.96-8.00 (m, 1 H)	2-(4-(羥甲基)苯基)-1-甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
338	12				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 1.15-1.47 (m, 4 H) 1.57-1.76 (m, 4 H) 1.76-1.81 (m, 1 H) 1.86-3.24 (m, 8 H) 3.33 (t, *J*=5.94 Hz, 1 H) 3.60-4.29 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.68 (d, *J*=5.81 Hz, 1 H) 5.50 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 7.48-7.62 (m, 5 H) 7.74 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H)	2-(4-(羥甲基)苯基)-1-甲基-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
339	12	13.35	E	593.24151 (M+H+)		2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1-甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
340	11	14.4	E	582.26368 (M+H+)		1-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己羰基)哌啶-2-甲酸乙酯
341	12	14.68	E	596.28 (M+H+)		1-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己羰基)哌啶-2-甲酸乙酯
342	11	13.92	E	549.21537 (M+H+)		2-鄰甲苯基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

343	11	13.96	E	549.21501 (M+H+)		2-鄰甲苯基-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
344	12	14.11	E	567.20497 (M+H+)		2-(4-氟苯基)-1-甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
345	12	19.75	E	570.2429 (M+H+)		1-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己羰基)哌啶-3-甲酸乙酯
346	12	17.22	E	542.2125 (M+H+)		1-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己羰基)哌啶-3-甲酸
347	12	13	E	525.2172 (M+H+)		2-(4-(羥甲基)苯基)-1-甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-側氧基哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
348	11	15.24	E	553.18931 (M+H+)		2-(4-氟苯基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
349	12	15.4	E	484.22686 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-乙基-4-(2-(4-(羥甲基)苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-甲基環己烷甲醯胺
350	12 + 14	17.21	E	629.19759 (M+H+)		3-氯-2-(4-氟苯基)-1-異丙基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
351	12	14.28	E	560.22186 (M+H+)		2-((1*r*,4*S*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-2-苯乙酸(*S*)-甲酯

352	12	13.78	E	560.2585 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.94 (s, 3 H) 1.03 (s, 3 H) 1.07-1.35 (m, 5 H) 1.39-1.55 (m, 1 H) 1.58-1.73 (m, 2 H) 2.04-2.24 (m, 1 H) 2.82-2.97 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.41 (s, 1 H) 4.65 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 7.10-7.35 (m, 5 H) 7.42-7.59 (m, 5 H) 7.61-7.68 (m, 2 H) 7.73 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=9.47 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H)	(1*r*,4*S*)-*N*-((*S*)-2-羥基-2-甲基-1-苯基丙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
353	12	13	E	532.22639 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-*N*-((*S*)-2-羥基-1-苯基乙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
354	12	13.07	E	571.23831 (M+H+)		1-甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-5-側氧基-2-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
355	12				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 0.71-0.78 (m, 2 H) 0.95 (s, 3 H) 0.99-1.08 (m, 2 H) 1.08-1.39 (m, 7 H) 1.52-1.79 (m, 4 H)1.93-2.02 (m, 1 H) 2.08-2.12 (m, 1 H) 2.74 (s, 1 H) 2.93-3.06 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.63 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 5.39 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 6.19 (s, 1H) 6.84 (d, *J*=9.50 Hz, 1 H) 7.19-7.31 (m, 5 H) 7.40-7.46 (m, 1 H) 7.56 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H)	(1*r*,4*S*)-4-(2-環丙基-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*S*)-2-羥基-2-甲基-1-苯基丙基)環己烷甲醯胺
356	12	10.47	E	513.21578 (M+H+)		2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
357	12	14.11	E	566.26839 (M+H+)		3-(4-(1-甲基-6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(哌啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸甲酯
358	11	12.09	E	538.23719 (M+H+)		3-(4-(6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(哌啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸

359	12	12.49	E	552.25324 (M+H+)		3-(4-(1-甲基-6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(哌啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
360	12 + 14	14.81	E	600.23031 (M+H+)		3-(4-(3-氯-1-甲基-6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(哌啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸甲酯
361	12 + 14				1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 1.11-1.73 (m, 14 H) 2.36 (t, *J*=7.83 Hz, 2 H) 2.38-2.43 (m, 1 H) 2.87 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.91-2.98 (m, 1 H) 3.31-3.39 (m, 4 H) 3.74 (s, 3 H) 7.39-7.53 (m, 4 H) 7.59-7.73 (m, 3 H) 8.01-8.08 (m, 1 H)	3-(4-(3-氯-1-甲基-6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(哌啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
362	12 + 14	13.48	E	547.17488 (M+H+)		3-氯-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
363	12 + 14	14.6	E	480.17171 (M+H+)		3-氯-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
364	12	15.08	E	540.2536 (M+H+)		3-(4-(6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(乙基(甲基)胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸甲酯
365	12	15.46	E	526.2383 (M+H+)		3-(4-(6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(乙基(甲基)胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
366	12 + 14	14.52	E	560.1992 (M+H+)		3-(4-(3-氯-6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(乙基(甲基)胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
367	12 + 14	15.98	E	574.2145 (M+H+)		3-(4-(3-氯-6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(乙基(甲基)胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸甲酯

368	12	15.59	E	502.275 (M+H+)		2-環丙基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-羥丙-2-基)哌啶-1-羰基)環己基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
369	12	15.75	E	584.2583 (M+H+)		3-(6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)丙酸乙酯
370	12	14.02	E	556.2274 (M+H+)		3-(6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)丙酸
371	12 + 14	16.8	E	618.2193 (M+H+)		3-(3-氯-6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)丙酸乙酯
372	12 + 14	14.48	E	590.1885 (M+H+)		3-(3-氯-6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)丙酸
373	11 + 14	16.95	E	500.1762 (M+H+)		3-氯-2-苯基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(哌啶-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
374	12 + 14	16.96	E	515 (M+H+)		3-氯-1-甲基-2-苯基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(哌啶-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
375	11	15.29	E	466.2153 (M+H+)		2-苯基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(哌啶-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
376	12	15.78	E	480.2313 (M+H+)		1-甲基-2-苯基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(哌啶-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
377	12	14.88	E	510.2417 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-4-(2-環丙基-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*S*)-2-甲氧基-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺

378	12	15.64	E	538.2727 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-羥丙-2-基)吡啶-1-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
379	20	16	E	471 (M+H+)		1-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲酸4-甲氧基苯甲酯
380	12 + 16	11.62	E	538.2061 (M+H+)		3-氰基-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
381	12 + 16	14.01	E	469.2205 (M+H+)		3-氰基-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(吡啶-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
382	12 + 16				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 0.93-1.74 (m, 21 H) 1.99-4.78 (m, 6 H) 3.90 (s, 3 H) 5.58 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 7.59-7.75 (m, 2 H) 7.99 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H)	3-氰基-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-甲基吡啶-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
383	11 + 14	16.42	E	558.2183 (M+H+)		3-氯-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-羥丙-2-基)吡啶-1-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
384	12 + 14	16.48	E	572.235 (M+H+)		3-氯-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-羥丙-2-基)吡啶-1-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
385	20	11.64	E	420.2 (M+H+)		1-甲基-*N*-(4-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-5-磺醯胺
386	12	16.91	E	646.2753 (M+H+)		3-(4-(6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸甲酯

387	12	15.81	E	632.257 (M+H+)		3-(4-(6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
388	20	15.25	E	393.3 (M+H+)		1-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲酸異丙酯
389	12 + 16				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 1.02-1.45 (m, 8 H) 1.58-1.73 (m, 4 H) 1.75-2.66 (m, 6 H) 2.94-3.66 (m, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.52-4.79 (m, 1 H) 5.57 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 7.63-7.75 (m, 2 H) 7.99 (s, 1 H)	3-氰基-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(三氟甲基)吡咯啶-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
390	12 + 16	15.87	E	511.2741 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-第三丁基吡咯啶-1-羰基)環己基)-3-氰基-2-環丙基-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
391	20	14.15	E	379.2 (M+H+)		1-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲酸乙酯
392	12	15.64	E	632.2646 (M+H+)		3-(4-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
393	12	15.64	E	632.2621 (M+H+)		3-(4-(6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸

394	12				1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.92 (d, 3 H), 1.07 (d, 3 H), 1.10-1.13 (m, 4 H), 1.47-1.58 (m, 2 H), 1.60-1.66 (m, 2 H), 2.30-2.42 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H, 旋轉異構體), 2.76 (s, 3 H, 旋轉異構體), 2.81-2.92 (m, 1 H), 4.05-4.11 (m, 1 H, 旋轉異構體), 4.53-4.60 (m, 1 H, 旋轉異構體), 7.18 (br s, 1 H), 7.41-7.45 (m, 1 H), 7.47-7.50 (d, 1 H), 7.57-7.68 (m, 3 H), 7.76 (s, 1 H), 10.50 (br s, 1 H), 12.50 (br s, 1 H)	3-(4-(6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-第三丁基吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸甲酯
395	12	16.44	E	594.3019 (M+H+)		3-(4-(6-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-第三丁基吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
396	12	16.19	E	566.267 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) d ppm 0.64-0.88 (m, 2 H) 0.96 (s, 3 H) 1.15-1.21 (m, 2 H) 1.25 (s, 3 H) 1.32-1.45 (m, 3 H) 1.67-2.15 (m, 6 H) 2.85-3.20 (m, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.25 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 4.85 (d, *J*=9.22 Hz, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 7.01-7.17 (m, 2 H) 7.19-7.30 (m, 5 H) 7.39-7.66 (m, 2 H) 7.85 (s, 1 H)	3-((1*r*,4*S*)-4-(2-環丙基-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-2,2-二甲基-3-苯基丙酸(*S*)-甲酯
397	12				1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 1.03-1.73 (m, 8 H) 1.78-2.07 (m, 4 H) 2.36 (t, *J*=7.83 Hz, 2 H) 2.26-2.39 (m, 1 H) 2.85 (t, *J*=7.83 Hz, 2 H) 2.88-3.01 (m, 1 H) 3.45-3.66 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.63-5.05 (m, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.48-7.57 (m, 4 H) 7.71 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H)	3-(4-(1-甲基-6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(三氟甲基)吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
398	20	16.61	E	455.2 (M+H+)		1-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲酸(*R*)-1-苯基乙酯

399	12	16.73	E	594.3023 (M+H+)		3-(4-(6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-第三丁基吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
400	12				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 0.80-0.88 (m, 9 H) 1.08-2.22 (m, 12 H) 2.30-2.42 (m, 1 H) 2.68 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.97 (t, *J*=7.83 Hz, 2 H) 3.02-3.14 (m, 1 H) 3.26-3.36 (m, 1 H) 3.56-3.67 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.05-4.13 (m, 1 H) 5.47 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.41(d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.49-7.58 (m, 3 H) 7.72 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.95-8.01 (m, 1 H)	3-(4-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-第三丁基吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
401	12 + 16	13.03	E	485.2216 (M+H+)		3-氰基-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
402	12	14.71	E	496.2259 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
403	12	15.38	E	538.2623 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d ppm 0.69-0.95 (m, 1 H) 1.08-1.30 (m, 10 H) 1.32-1.44 (m, 2 H) 1.63-1.77 (m, 2 H) 1.86-2.06 (m, 3 H) 2.22-2.48 (m, 2 H) 2.63-2.96 (m, 1 H) 3.03-3.23 (m, 1 H) 3.75-3.80 (m, 1H) 3.83 (s, 3 H) 4.26 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 4.51-4.79 (m, 1 H) 6.63 (s, 2 H) 7.38-7.62 (m, 7 H) 7.72 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H)	*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-(2-羥丙-2-基)哌啶-1-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

404	12	15.37	E	538.2724 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d ppm 1.13-1.3 (m, 6 H) 1.37-1.49 (m, 5 H) 1.5-1.73 (m, 4 H) 1.81-2.00 (m, 3 H) 2.24-2.51 (m, 2 H) 2.64-2.99 (m, 1 H) 3.11 (qd, J=7.28, 4.93 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.8-4.2 (m, 1 H) 4.35 (br. s., 1 H) 4.57-4.75 (m, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.37-7.53 (m, 6 H) 7.58 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H)	*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-(2-羥丙-2-基)哌啶-1-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
405	12	16.33	E	494.2471 (M+H+)		1-甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-甲基哌啶-1-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
406	12	13.18	E	521.2603 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(4-環丙基哌嗪-1-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
407	12	16.67	E	602.2722 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d ppm 1.07 (s, 3 H) 1.10-1.23 (m, 2 H) 1.29 (s, 3 H) 1.32-1.49 (m, 2 H) 1.73-2.12 (m, 4 H) 3.00-3.26 (m, 1 H) 3.63 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 4.29 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 4.85 (d, J=9.22 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.08-7.18 (m, 3 H) 7.19-7.25 (m, 3 H) 7.43-7.64 (m, 7 H) 7.71 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H)	2,2-二甲基-3-((1*r*,4*S*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-3-苯基丙酸(*S*)-甲酯
408	12	15.42	E	510.2427 (M+H+)		*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
409	12	14.91	E	552.2505 (M+H+)		(*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(2-環丙基-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-2,2-二甲基-3-苯基丙酸

410	12				1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 0.86-1.71 (m, 17 H) 2.24-2.40 (m, 3 H) 2.42-4.74 (m, 6 H) 3.81 (s, 3 H) 6.64 (s, 1 H) 7.37 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.46-7.59 (m, 4 H) 7.70 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=0.51 Hz, 1 H)	3-(4-(1-甲基-6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-甲基哌啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
411	12	15.86	E	588.2 (M+H+)		(*S*)-2,2-二甲基-3-((1*r*,4*S*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己基甲醯胺基)-3-苯基丙酸
412	12	13.25	E	509.2568 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2,4-二甲基哌嗪-1-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
413	12 + 16	12.73	E	485.2203 (M+H+)		3-氰基-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
414	12 + 16	12.73	E	485.2201 (M+H+)		3-氰基-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
415	12 + 16				1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 0.87-1.73 (m, 17 H) 2.25-2.43 (m, 3 H) 2.82-3.07 (m, 3 H) 3.10-4.77 (m, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 7.49 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.60 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.70-7.79 (m, 2 H) 7.86 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H)	3-(4-(3-氰基-1-甲基-6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-甲基哌啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
416	12 + 16				1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d ppm 0.88-1.73 (m, 17 H) 2.29-2.46 (m, 3 H) 2.80-3.05 (m, 3 H) 3.19-4.74 (m, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 7.40-7.53 (m, 4 H) 7.58-7.66 (m, 2 H) 7.70 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H)	3-(4-(3-氟-1-甲基-6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-甲基哌啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸

417	12 + 16				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 1.03-1.43 (m, 14 H) 1.54-1.72 (m, 4 H) 1.85-2.48 (m, 3 H) 2.64 (dd, *J*=13.14, 10.86 Hz, 1 H) 2.97-3.10 (m, 1 H) 3.31-3.49 (m, 2 H) 3.69 (d, *J*=13.14 Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.26 (d, *J*=13.39 Hz, 1 H) 5.59 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.63-7.74 (m, 2 H) 7.98-8.01 (m, 1 H)	3-氟基-2-環丙基-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
418	12 + 16	13.32	E	499.2393 (M+H+)		3-氟基-2-環丙基-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-羰基)環己基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
419	12	15.48	E	510.2407 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d ppm 1.19 (dd, J=13.71, 6.25 Hz, 6 H) 1.63-1.72 (m, 2 H) 1.89-2.04 (m, 3 H) 2.20-2.41 (m, 2 H) 2.68-2.82 (m, 2 H) 3.12 (dd, J=11.24, 4.04 Hz, 1 H) 3.48 (dd, J=6.51, 4.36 Hz, 3 H) 3.52-3.61 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.26-4.47 (m, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 7.41-7.56 (m, 6 H) 7.56-7.62 (m, 1 H) 7.72 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H)	*N*-((1*R*,4*r*)-4-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
420	12	15.54	E	538.2354 (M+H+)		1-((1*r*,4*R*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己羰基)吡咯啶-2-甲酸(*R*)-乙酯
421	12 + 16				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 1.01-1.74 (m, 15 H) 2.02-2.15 (m, 1 H) 2.28-2.41 (m, 1 H) 2.81-4.44 (m, 8 H) 3.90 (s, 3 H) 5.57 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.57-7.76 (m, 2 H) 7.95-8.03 (m, 1 H)	3-氟基-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
422	12	13.7	E	460.2277 (M+H+)		2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
423	12	15.9	E	546.1 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-*N*-((*S*)-2-甲氧基-1-苯基乙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

424	12	16.45	E	538.2736 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2,2-二乙基嗎啉-4-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
425	12	14.97	E	496.2268 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 二氯甲烷-d2) d ppm 0.93-1.25 (m, 6 H) 1.49 (s, 3 H) 1.80 (m, 2 H) 2.12-2.25 (m, 1 H) 2.78-2.91 (m, 1 H) 2.92-3.09 (m, 1 H) 3.19-3.34 (m, 2 H) 3.40 (d, J=11.12 Hz, 1 H) 3.54 (d, J=11.24 Hz, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 4.29-4.45 (m, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 7.31-7.50 (m, 7 H) 7.60-7.69 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H)	1-甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
426	12 + 14	15.23	E	494.1878 (M+H+)		3-氯-2-環丙基-1-甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
427	12				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 1.02-1.75 (m, 11 H) 2.30-2.44 (m, 1 H) 2.68 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.78-4.46 (m, 8 H) 3.01 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 5.49 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.50-7.59 (m, 3 H) 7.72 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.95-8.01 (m, 1 H)	3-(4-(1-甲基-6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
428	12 + 14				1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) d ppm 0.96-1.75 (m, 11 H) 2.24-2.41 (m, 3 H) 2.78-3.00 (m, 3 H) 3.12-4.39 (m, 7 H) 3.75 (s, 3 H) 7.40-7.53 (m, 4 H) 7.60-7.67 (m, 2 H) 7.72 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H)	3-(4-(3-氯-1-甲基-6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
429	12 + 16	15.66	E	619.2946 (M+H+)		3-(4-(6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-第三丁基吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-3-氰基-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸

430	12 + 16				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 0.77-0.94 (m, 9 H) 1.11-2.26 (m, 12 H) 1.22-1.23 (m, 1 H) 2.31-2.44 (m, 1 H) 2.71 (t,*J*=7.83 Hz, 2 H) 3.02 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 3.06-3.14 (m, 1 H) 3.30-3.37 (m, 1 H) 3.55-3.68 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 3.97-4.13 (m, 1 H) 5.62 (d,*J*=7.58 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.60 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.77 (dd, *J*=8.34, 1.26 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.08-8.14 (m, 1 H)	3-(4-(6-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-第三丁基吡咯啶-1-羰基)環己基)胺磺醯基)-3-氰基-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
431	12	15.32	E	559.2482 (M+H+)		1-甲基-2-苯基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
432	12	14.42	E	496.2266 (M+H+)		*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
433	12	13.88	E	482.2 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-羥基吡咯啶-1-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
434	12	15.99	E	524.2575 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.64 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 0.73 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 0.89 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 0.92-1.00 (d, J=6.57, 1 H) 1.10-1.34 (m, 4 H) 1.55-1.65 (m, 4 H) 2.11-2.15 (m, 1 H) 2.92 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 3.11-3.28 (m, 4 H) 3.59 (s, 1 H) 3.69-3.79 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.85-3.95 (m, 1 H) 4.03-4.17 (m, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 7.44-7.60 (m, 5 H) 7.61-7.68 (m, 2 H) 7.73 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H)	*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
435	12	14.79	E	510.2427 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-(2-氧氮雜環庚烷-3-基)環己烷甲醯胺

436	12	14.3	E	526.2369 (M+H+)		2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
437	12				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 1.07-1.77 (m, 11 H) 2.31-2.45 (m, 1 H) 2.81-4.46 (m, 8 H) 3.42 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 4.54 (s, 2 H) 5.51 (d, *J*=7.58 Hz, 2 H) 6.73 (s, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.54-7.66 (m, 3 H) 7.75 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.97-8.03 (m, 1 H)	2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1-甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
438	12				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 0.61-1.03 (m, 6 H) 1.11-1.73 (m, 9 H) 2.13-4.24 (m, 9 H) 3.39 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 5.46 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.45-7.60 (m, 5 H) 7.71 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H)	*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
439	12	16.19	E	574.2735 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 二氯甲烷-d2) d ppm 0.72 (s, 3 H) 0.97 (s, 3 H) 1.10-1.30 (m, 2 H) 1.31-1.53 (m, 2 H) 1.69-1.97 (m, 5 H) 2.05 (tt, J=12.03, 3.51 Hz, 1 H) 3.01-3.23 (m, 2 H) 3.35-3.50 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.42 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 4.83 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.86 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.18-7.41 (m, 5 H) 7.43-7.65 (m, 6 H) 7.76 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H)	(1*r*,4*S*)-*N*-((*S*)-3-羥基-2,2-二甲基-1-苯基丙基)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
440	12				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 0.97-1.82 (m, 11 H) 2.28-2.42 (m, 1 H) 2.80-4.47 (m, 8 H) 3.80 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 5.50 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.61 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 7.01-7.19 (m, 2 H) 7.47-7.61 (m, 3 H) 7.70 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.92-8.02 (m, 1 H)	2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

441	12				1H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*3) d ppm 0.63-1.01 (m, 6 H) 1.09-1.74 (m, 8 H) 2.24-3.38 (m, 6 H) 3.47-4.23 (m, 4 H) 3.78 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 5.49 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.58 (d, *J*=0.76 Hz, 1 H) 7.03-7.10 (m, 2 H) 7.47-7.55 (m, 3 H) 7.68 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.92-7.96 (m, 1H)	*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
442	12	15.32	E	510.2425 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, 二氯甲烷-d2) d ppm 1.03 (s, 3 H) 1.09 (s, 3 H) 1.29-1.51 (m, 5 H) 1.51-1.68 (m, 2 H) 1.72-1.88 (m, 2 H) 2.10-2.38 (m, 1 H) 2.91-3.06 (m, 1 H) 3.11 (s, 1 H) 3.23 (s, 1 H) 3.28 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 3.34 (s, 1 H) 3.38 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 4.32 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 7.32-7.54 (m, 6 H) 7.59-7.71 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H)	*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2,2-二甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
443	12	15.36	E	524.2579 (M+H+)		*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(2-羥丙-2-基)吡咯啶-1-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
444	12	14.74	E	540.2524 (M+H+)		2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1-甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
445	11	14.58	E	526.2351 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-環丙基-2-羥乙基)-4-(2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
446	12	13.18	E	460.2246 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-環丙基-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-環丙基-2-羥乙基)環己烷甲醯胺
447	12	16.13	E	598.4 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

448	12	15.22	E	570.3 (M+H+)		2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-甲基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
449	12	14.83	E	570.3 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-*N*-((*S*)-1-環丙基-2-羥乙基)-4-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
450	12	15.54	E	584.3 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2,2-二甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
451	12	15.78	E	598.4 (M+H+)		*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(2-羥丙-2-基)吡咯啶-1-羰基)環己基)-2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
452	12	16.4	E	608.3 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
453	12	15.8	E	582.3 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)環己烷甲醯胺
454	12	16.2	E	552.2514 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
455	12	15.45	E	552.252 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

456	12	15.81	E	566.2681 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
457	12	16.18	E	580.2839 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
458	12	14.88	E	486.2431 (M+H+)		2-環丙基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
459	12	15.55	E	470.2475 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-4-(2-環丙基-1-甲基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-(雙環丙基甲基)環己烷甲醯胺
460	11	16.18	E	568.2821 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
461	11 + 14	17.38	E	602.2436 (M+H+)		3-氟-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
462	11	14.94	E	482.3 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
463	11	15.93	E	510.2 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
464	11	15.27	E	496.3 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2,2-二甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

465	11	15.52	E	510.4 (M+H+)		*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(2-羥丙-2-基)吡咯啶-1-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
466	11	14.48	E	509.3 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(2-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-(2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
467	11 + 14	16.05	E	516.3, 518.2 (M+H+)		3-氯-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
468	11 + 14	16.93	E	544.3, 546.3 (M+H+)		3-氯-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-異丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
469	11 + 14	16.37	E	530.3, 532.2 (M+H+)		3-氯-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2,2-二甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
470	11	15.48	E	566.2665 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
471	11 + 14	16.74	E	600.2277 (M+H+)		3-氯-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
472	11	15.21	E	508.1 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
473	12	15.77	E	608.2775 (M+H+)		3-(4-(6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸甲酯

474	11 + 14	16.39	E	542.1, 544.0 (M+H+)		3-氯-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
475	11	14.86	E	496.1 (M+H+)		*N*-((1*R*,4*r*)-4-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
476	12	14.51	E	594.262 (M+H+)		3-(4-(6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
477	11 + 14	16.19	E	530.1, 532.0 (M+H+)		3-氯-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
478	11 + 14	17.26	E	594.3, 596.3 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-4-(3-氯-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)-*N*-((*S*)-3-羥基-2,2-二甲基-1-苯基丙基)環己烷甲醯胺
479	12	15.99	E	522.4 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
480	11 + 14	16.86	E	586.2123 (M+H+)		3-氯-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
481	11	15.75	E	522.2402 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-鄰甲苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
482	11	15.04	E	496.225 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-鄰甲苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺

483	11	15.59	E	593.5 (M+H+)		6-((1*r*,4*r*)-4-(1-甲基-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺基)環己羰基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯
484	12+17	17.26	E	594.3, 596.3 (M+H+)		3-(4-(6-(*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1,3-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)苯基)丙酸
485	11 + 14	15.71	E	600.3, 602.3 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羰基)環己基)-3-氯-2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
486	12	15.33	E	510.1 (M+H+)		1-乙基-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-吲哚-6-磺醯胺
487	34	14.08	E	558.1 (M+H+)		3-(5-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)丙酸乙酯
488	5			436.2 (M+H+)		4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
489	5			450.1 (M+H+)		4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸第三丁酯
490	1			469.2 (M+H+)		N-苯基-4-(2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲醯胺
491	5			450.1 (M+H+)		4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸丁酯
492	5			466.1 (M+H+)		4-(2-(2-甲氧基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
493	1			437.1 (M+H+)		4-(2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-6-基磺醯基氧基)苯甲酸丙酯

494	5			478.1 (M+H+)		4-(2-(3-乙醯基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
495	5	2.03	A1	478 (M+H+)		4-(2-(4-乙醯基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
496	5			454.1 (M+H+)		4-(2-(3-氟苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
497	5	2.8	A2	466 (M+H+)		4-(2-(4-甲氧基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
498	5	2.5	A2	493 (M+H+)		4-(2-(4-乙醯胺基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
499	5			454.1 (M+H+)		4-(2-(4-氟苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
500	5			466.1 (M+H+)		4-(2-(3-甲氧基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
501	5			450.1 (M+H+)		4-(2-間甲苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
502	5			454.1 (M+H+)		4-(2-(2-氟苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
503	5	2.57	A2	452 (M+H+)		4-(2-(4-羥苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
504	5			450.1 (M+H+)		4-(2-對甲苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
505	5			494.1 (M+H+)		4-(2-(4-異丙氧基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
506	5			478.1 (M+H+)		4-(2-(4-異丙基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
507	1			528.1 (M+H+)		4-(2-(4-苯氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯

508	5			479.1 (M+H+)		4-(2-(4-(二甲胺基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
509	5	2.87	A2	480 (M+H+)		4-(6-(*N*-(4-(異丙氧基羰基)苯基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)苯甲酸
510	5			443 (M+H+)		4-(2-(噻唑-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
511	5			452 (M+H+)		4-(2-(3-羥苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
512	5			492.1 (M+H+)		4-(2-(4-第三丁基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
513	6			474.1 (M+H+)		N-(4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-6-磺醯胺
514	5	2.98	A2	514 (M+H+)		4-(2-(4-(甲磺醯基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
515	2			437.1 (M+H+)		4-(2-(吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
516	5			496.1 (M+H+)		4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
517	5	2.65	A2	480 (M+H+)		4-(2-(4-(1-羥乙基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
518	6			494 (M+H+)		2-苯基-N-(4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-磺醯胺
519	6			500.1 (M+H+)		N-(4-(5-環己基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-6-磺醯胺

520	6			462 (M+H+)		N-(4-(5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-6-磺醯胺
521	5	1.74	A1	451 (M+H+)		4-(2-(苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
522	5	1.78	A1	469 (M+H+)		4-(2-(4-氟苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
523	5	1.77	A1	481 (M+H+)		4-(2-(4-甲氧基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
524	5	1.49	C	481 (M+H+)		4-(2-(3-甲氧基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
525	5	1.58	C	476 (M+H+)		4-(2-(3-氟基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
526	5	1.52	C	509 (M+H+)		4-(2-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
527	4	1.63	C	509 (M+H+)		4-(2-(苯并[*c*][1,2,5]噻二唑-5-基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
528	5	1.5	C	530 (M+H+)		4-(2-(4-胺磺醯基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
529	5	1.61	C	485 (M+H+)		4-(2-(4-氯苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
530	5	1.58	C	511 (M+H+)		4-(2-(3,5-二甲氧基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯

531	5	1.52	C	511 (M+H+)		4-(2-(3,4-二甲氧基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
532	5	1.52	C	536 (M+H+)		4-(2-(4-(N-嗎啉基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
533	5	1.6	C	487 (M+H+)		4-(2-(2,3-二氟苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
534	5	1.52	C	538 (M+H+)		4-(2-(4-(乙氧基羰基胺基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
535	5	1.6	C	469 (M+H+)		4-(2-(3-氟苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
536	5	1.6	C	465 (M+H+)		4-(2-(間甲苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
537	5	1.46	C	522 (M+H+)		4-(2-(4-(二乙胺基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
538	5	1.66	C	496 (M+H+)		4-(2-(3-硝基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
539	5	1.47	C	537 (M+H+)		4-(2-(6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
540	5			479.1 (M+H+)		4-(2-(2,6-二甲基苯基胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
541	5	1.56	C	493 (M+H+)		4-(2-(3-乙醯基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯

542	5	1.65	C	503 (M+H+)		4-(2-(3-氯-4-氟苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
543	5	1.55	C	541 (M+H+)		4-(2-(3,4,5-三甲氧基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
544	5	1.55	C	564 (M+H+)		4-(2-(4-氯-3-胺磺醯基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
545	5	1.57	C	517 (M+H+)		4-(2-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
546	5	1.57	C	469 (M+H+)		4-(2-(2-氟苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
547	5	1.64	C	485 (M+H+)		4-(2-(3-氯苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
548	5	1.6	C	493 (M+H+)		4-(2-(4-乙醯基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
549	5	1.58	C	550 (M+H+)		4-(2-(3-(2-側氧基噻唑-3(2*H*)-基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
550	5	1.73	C	496 (M+H+)		4-(2-(4-硝基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
551	5	1.48	C	494 (M+H+)		4-(2-(4-(二甲胺基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
552	5	1.66	C	476 (M+H+)		4-(2-(4-氰基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯

553	5	1.52	C	495 (M+H+)		4-(2-(3-(1-羥乙基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
554	4	1.63	A1	457 (M+H+)		4-(2-(苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-異丙酯
555	5	1.67	A1	487 (M+H+)		4-(2-(4-甲氧基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-異丙酯
556	5	1.58	A1	486 (M+H+)		4-(2-(4-(1-羥乙基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-異丙酯
557	5	1.35	A1	540 (M+H+)		4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲酸(1*r*,4*r*)-異丙酯
558	5	1.54	A1	493 (M+H+)		4-(2-(4-((二甲胺基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
559	5	1.54	A1	478 (M+H+)		4-(2-(4-((甲胺基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
560	5	1.72	A1	555 (M+H+)		4-(2-(4-((苯甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
561	5	1.54	A1	548 (M+H+)		4-(2-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯

562	5	1.58	A1	535 (M+H+)		4-(2-(4-((N-嗎啉基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
563	5	1.78	A1	615 (M+H+)		4-(2-(4-((3,4-二甲氧基苯甲基胺基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)苯甲酸異丙酯
564	2	1.16	A1	553 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-異丙基-*N*-甲基-4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
565	2	1.16	A1	553 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-甲基-4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-丙基環己烷甲醯胺
566	4	1.38	A1	470 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-甲基-4-(2-(苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-丙基環己烷甲醯胺
567	2	2.58	B1	539 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-乙基-*N*-甲基-4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
568	4	2.26	B2	456 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-乙基-*N*-甲基-4-(2-(苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
569	4	1.58	A1	518 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
570	4	1.63	A1	543 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(3-氯基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺

571	4	1.36	A1	604 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
572	4	1.61	A1	560 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(4-乙醯基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
573	2	1.51	A1	547 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(4-(1-羥乙基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
574	4	1.52	A1	603 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(4-(N-嗎啉基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
575	2	1.32	A1	601 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
576	2	1.32	A1	615 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
577	2	1.33	A1	602 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(4-((N-嗎啉基)甲基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
578	1	1.74	A1	517 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-甲基-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺

579	2	1.33	A1	519 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-*N*-((*S*)-2-羥基-1-苯基乙基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
580	1			503 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*S*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
581	1	1.61	A1	515 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-(1-苯基環丙基)環己烷甲醯胺
582	1	1.73	A1	517 (M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.21 (br. s., 1 H) 1.18 (d, J=7.20 Hz, 4 H) 1.53 (br. s., 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.38 (br. s., 1 H) 2.47 (br. s., 4 H) 2.88 (br. s., 1 H) 3.31 (br. s., 4 H) 3.37 (br. s., 2 H) 3.38-3.44 (m, 2 H) 3.48 (d, J=5.05 Hz, 4 H) 7.10 (dd, J=9.09, 2.78 Hz, 2 H) 7.55-7.65 (m, 3 H) 8.03 (dd, J=8.97, 1.52 Hz, 2 H) 13.02 (d, J=18.32 Hz, 1 H)	(1*r*,4*r*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-(2-苯基丙-2-基)環己烷甲醯胺
583	2	0.93	A1	567 (M+H+)		2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
584	4	1.1	A1	484 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
585	6	4.898	F	480.23 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
586	6			466.14 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺

587	1	8.85	E	564.35 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
588	6	10.97	E	565.24 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-(N-嗎啉基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
589	6	10.46	E	551.24 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-(N-嗎啉基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
590	6			558.19 (M+H+)		*N*-(4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
591	6	9.53	E	558.19 (M+H+)		*N*-(4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-(4-(N-嗎啉基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
592	6	9.99	E	572.23 (M+H+)		*N*-(4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
593	6	11.55	E	559.18 (M+H+)		*N*-(4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-(4-(N-嗎啉基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
594	6	10.14	E	511.19 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-甲氧基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
595	6	9.84	E	481.2 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺

596	6	10.7	E	525.22 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-甲氧基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
597	6	4.95	F	495.23 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
598	6	8.64	E	579.28 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
599	6	9.63	E	566.26 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-(N-嗎啉基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
600	6	10.22	E	580.25 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-(N-嗎啉基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
601	6	無資料		475.16 (M+H+)		*N*-(4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-(苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
602	6	10.81	E	505.17 (M+H+)		*N*-(4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-(4-甲氧基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
603	6	10.36	E	560.21 (M+H+)		*N*-(4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-(4-(N-嗎啉基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
604	6	11.34	E	519.19 (M+H+)		*N*-(4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-(4-甲氧基苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺

605	6	9.37	E	573.3 (M+H+)		*N*-(4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
606	4	7.861	D	616.35 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
607	6			498.3 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-氟苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
608	6	4.88	F	538.35 (M+H+)		3-(5-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)苯甲酸甲酯
609	6			514.14 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-氟苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
610	6			524.3 (M+H+)		3-(5-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)苯甲酸
611	1	10.997	D	521.31 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
612	1	9.845	D	510.3 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-*N*-((*S*)-2-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
613	6			404.2 (M+H+)		N-((1r,4r)-4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-磺醯胺

614	2	4.038	F	441.24 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-苯基乙基)環己烷甲醯胺
615	6			418.24 (M+H+)		N-((1r,4r)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-磺醯胺
616	1	7.616	D	515.31 (M+H+)		2-苯基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羰基)環己基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
617	1	6.763	D	544.33 (M+H+)		2-苯基-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(4-苯基哌嗪-1-羰基)環己基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
618	1	7.744	D	495.31 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-環己基-*N*-甲基-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
619	1	7.552	D	503.29 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-苯甲基-*N*-甲基-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
620	1	6.517	D	497.31 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2,6-二甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
621	1			443.17 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(2-羥乙基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
622	1	6.336	D	539.21 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(1,5-二氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷-9-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺

623	1	7.563	D	501.17 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(異吲哚啉-2-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
624	1	8.416	D	521.25 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(十氫異喹啉-2-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
625	1	8.043	D	495.35 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(環丙基甲基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-丙基環己烷甲醯胺
626	1	8.107	D	495.35 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3,5-二甲基哌啶-1-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
627	1			564.45 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(4-(環己基甲基)哌嗪-1-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
628	1	5.39	G	503.29 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-苯乙基-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
629	1			455.3 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-異丁基-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
630	1	5.401	G	469.33 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-異戊基-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
631	1			470.29 (M+H+)		(1r,4r)-N-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

632	1	5.388	G	481.32 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-環己基-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
633	1			455.19 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-丁基-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
634	1			457.23 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(2-甲氧基乙基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
635	1	4.491	G	439.18 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-環丙基-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
636	1			529.23 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)環己烷甲醯胺
637	1	4.855	G	453.22 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(環丙基甲基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
638	1	5.546	G	515.22 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(2,3-二氫-1*H*-茚-2-基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
639	1	5.69	G	495.25 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(環己基甲基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
640	1	4.433	G	490.17 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-(吡啶-3-基甲基)環己烷甲醯胺
641	1	5.931	G	509.33 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(環庚基甲基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

642	1			471.27 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(3-甲氧基丙基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
643	1	4.498	G	504.25 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-(2-(吡啶-3-基)乙基)環己烷甲醯胺
644	1	無資料		525.26 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(3,5-二氟苯甲基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
645	1			525.26 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(萘-1-基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
646	1			511.21 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-(3,5-二氟苯基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
647	6	9.109	D	526.26 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-(喹啉-6-基)環己烷甲醯胺
648	1			543.26 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷甲醯胺
649	1	8.853	D	476.23 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)-*N*-(吡啶-3-基)環己烷甲醯胺
650	1	10.389	D	469.25 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
651	6			444.24 (M+H+)		N-((1r,4r)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-環丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-磺醯胺

652	6	9.525	D	538.26 (M+H+)		4-(5-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)苯甲酸甲酯
653	6			481.23 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
654	6	8.651	D	496.23 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(吡啶-3-基胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
655	6	6.411	D	564.37 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
656	6	7.189	D	524.25 (M+H+)		4-(5-(*N*-((1*r*,4*r*)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)苯甲酸
657	6			508.23 (M+H+)		1-苯甲基-N-((1r,4r)-4-(5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-磺醯胺
658	1			424.15 (M+H+)		2-甲基-N-((1r,4r)-4-(嗎啉-4-羰基)環己基)苯并[d]噻唑-6-磺醯胺
659	1			462.22 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[*d*]噁唑-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
660	1			476.22 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

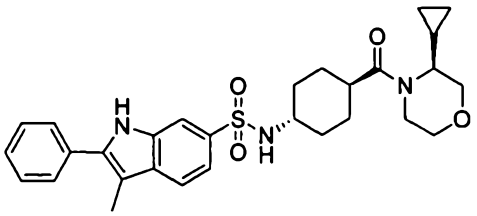
661	1			449.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)環己烷甲醯胺
662	1			485.27 (M+H+)		N-((1R,4r)-4-((R)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
663	2	6.315	D	459.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
664	1	6.24	D	497.24 (M+H+)		*N*-((1*R*,4*r*)-4-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
665	1	7.605	D	495.27 (M+H+)		*N*-((1*S*,4*r*)-4-((3*S*,5*S*)-3,5-二甲基哌啶-1-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
666	1	7.787	D	495.27 (M+H+)		*N*-((1*R*,4*r*)-4-((3*S*,5*R*)-3,5-二甲基哌啶-1-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺
667	2	7.029	D	531.26 (M+H+)		2-(5-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)乙酸乙酯
668	2	6.528	D	503.37 (M+H+)		2-(5-(*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)乙酸
669	1	6.155	D	497.2 (M+H+)		*N*-((1*r*,4*r*)-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)環己基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺

670	7	7.776	D	456.23 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-*N*-((*S*)-2-羥基-1-苯基乙基)-4-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
671	7			456.23 (M+H+)		(1r,4R)-N-((R)-2-羥基-1-苯基乙基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
672	7	6.923	D	447.24 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-4-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)-*N*-((*S*)-2-氧氮雜環庚烷-3-基)環己烷甲醯胺
673	7	10.64	E	470.16 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-3-羥基-1-苯基丙基)-4-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
674	7	8.928	D	470.16 (M+H+)		(1*r*,4*S*)-*N*-((*S*)-2-甲氧基-1-苯基乙基)-4-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
675	1	6.795	D	499.33 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-異丙基-*N*-(2-甲氧基乙基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
676	1	7.957	D	539.37 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-*N*-環己基-*N*-(2-甲氧基乙基)-4-(2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
677	1			455.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(萘-2-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
678	1			455.2 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(萘-1-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
679	7	8.704	D	484.13 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-3-甲氧基-1-苯基丙基)-4-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺

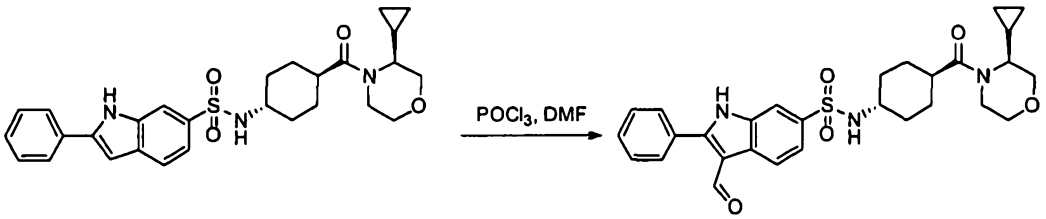
680	1			438.14 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-4-(萘-2-磺醯胺基)-*N*-(1-(吡啶-3-基)乙基)環己烷甲醯胺
681	1			472.08 (M+H+)		(1*r*,4*r*)-4-(6-氯萘-2-磺醯胺基)-*N*-(1-(吡啶-3-基)乙基)環己烷甲醯胺
682	1			438.14 (M+H+)		(1*r*,4*R*)-4-(萘-2-磺醯胺基)-*N*-((*R*)-1-(吡啶-3-基)乙基)環己烷甲醯胺
683	1			438.14 (M+H+)		(1r,4S)-4-(萘-2-磺醯胺基)-N-((S)-1-(吡啶-3-基)乙基)環己烷甲醯胺
684	1			472.08 (M+H+)		(1r,4R)-4-(6-氯萘-2-磺醯胺基)-N-((R)-1-(吡啶-3-基)乙基)環己烷甲醯胺
685	6			445.13 (M+H+)		N-((1r,4r)-4-(5-環己基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺

實例686

製備N-((1S,4r)-4-((S)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-3-甲基-2-苯基-1H-吲哚-6-磺醯胺

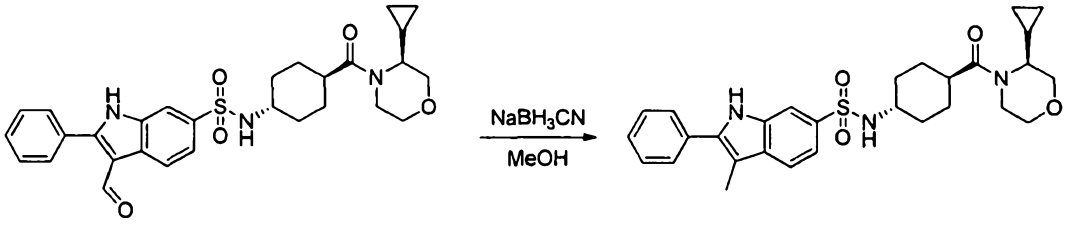


步驟1. 製備N-((1S,4r)-4-((S)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-3-甲醯基-2-苯基-1H-吲哚-6-磺醯胺



在0℃下將氧氯化磷(0.5 mL，823 mg，5.36 mmol)添加至DMF(1.5 mL)中。以一份之方式向此混合物中添加50 mg(0.098 mmol)N-((1S,4r)-4-((S)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1H-吲哚-6-磺醯胺(使用對於流程12所述之程序製備)之1.5 mL DMF溶液。將反應液加熱至45℃歷時45分鐘，接著在攪拌下傾入冰中。向此混合物中添加飽和乙酸鈉溶液，且繼續攪拌30分鐘。接著以乙酸乙酯萃取溶液，且乾燥(Na_2SO_4)有機相且在真空下濃縮，得到粗產物，將其按原樣用於下一步驟中。

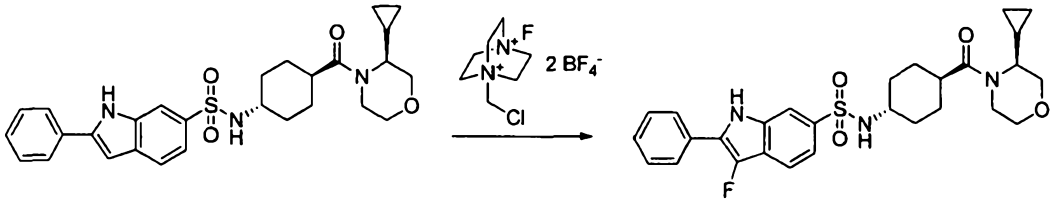
步驟2. 製備N-((1S,4r)-4-((S)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-3-甲基-2-苯基-1H-吲哚-6-磺醯胺



將先前步驟之粗產物溶解於甲醇中，且在攪拌下以一份之方式添加氰基硼氫化鈉。添加1 N鹽酸鹽水溶液以將溶液pH值調節至約3。攪拌所得溶液1小時，之後在真空下濃縮混合物。將殘餘物懸浮於水中且以乙酸乙酯萃取。濃縮有機溶液且藉由HPLC進一步純化，得到8 mg所需產物。

實例687

製備N-((1S,4r)-4-((S)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-3-氟-2-苯基-1H-吲哚-6-磺醯胺



將N-((1S,4r)-4-((S)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-苯基-1H-吲哚-6-磺醯胺(50 mg，0.098 mmol；使用對於流程12所述之程序製備)溶解於DMSO(2 mL)及乙腈(2 mL)中。將溶液冷卻至0℃，且添加0.5當量Selectfluor試劑。添加之後，移除冷卻浴且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。再添加氟化劑(flourinating agent)直至消耗一半起始物質為止。攪拌反應液隔夜，接著使其在乙酸乙酯與水之間分配。以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到粗產物。藉由HPLC純化粗產物，

得到6.1 mg純化產物。

下表中之化合物係藉由對應於標記「製備方法」之章節中所示之合成流程的標記「合成流程」之行中所示之方法製備。

實例	合成流程	HPLC滯留時間	HPLC方法	MS	NMR	名稱
686	12 + 686	15.73	E	521.67 (M+) 522.3 (M+H)+		N-((1S,4r)-4-((S)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-3-甲基-2-苯基-1H-吲哚-6-磺醯胺
687	12 + 687	13.11	E	525.63 (M+)		N-((1S,4r)-4-((S)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-3-氟-2-苯基-1H-吲哚-6-磺醯胺
688	12 + 17	15.46	E	568.28 (M+H)+	1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) d ppm 0.87-1.41 (m, 7 H) 1.42-1.66 (m, 4 H) 2.16 (s, 3 H) 2.22-2.33 (m, 1 H) 2.86 (t, J=6.69 Hz, 2H) 2.93-3.03 (m, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.57 (t, J=6.69 Hz, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 3.20-4.40 (m, 7 H) 5.39 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.29-7.35 (m, 4 H) 7.46 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=1.01 Hz, 1 H)	2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1,3-二甲基-N-((1S,4r)-4-((S)-3-甲基嗎啉-4-羰基)環己基)-1H-吲哚-6-磺醯胺
689	34	12.87	E	515.64 (M+) 516.3 (M+H)+		(1r,4R)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-4-(3-(3-羥丙基)-1-甲基-1H-吲哚-5-磺醯胺基)環己烷甲醯胺
690	34	12.81	E	529.62 (M+) 530.3 (M+H)+		3-(5-(N-((1R,4r)-4-((R)-1-(4-氟苯基)乙基胺甲醯基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1H-吲哚-3-基)丙酸
691	12+17	15.92	E	580.28 (M+H)+		N-((1S,4r)-4-((S)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-3-甲基-1H-吲哚-6-磺醯胺

692	7	12.13	E	445.56 (M+) 446.1 (M+H)+		N-((1S,4r)-4-((S)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-1-甲基-1H-吲哚-5-磺醯胺
693	34	11.57	E	545.69 (M+) 546.3 (M+H)+		3-(5-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1H-吲哚-3-基)丙酸乙酯
694	34	9.83	E	503.65 (M+) 504.3 (M+H)+		N-((1S,4r)-4-((S)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)-3-(3-羥丙基)-1-甲基-1H-吲哚-5-磺醯胺
695	34	9.81	E	517.64 (M+) 518.3 (M+H)+		3-(5-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-環丙基嗎啉-4-羰基)環己基)胺磺醯基)-1-甲基-1H-吲哚-3-基)丙酸

實例528：乙醯基-COA羧酶檢定

可使用以下測試程序證明化合物對乙醯基-COA羧酶之抑制作用。

將編碼人類乙醯基-COA羧酶2(ACC2，基因庫(GenBank)寄存號NM_001093)之胺基酸144至2458之cDNA選殖於pFastBac1(Invitrogen; Carlsbad, CA)之*SalI*及*NotI*位點中。將所得質體用以產生重組ACC2桿狀病毒，根據Bac-to-Bac桿狀病毒表現系統手冊(Invitrogen)中之方案將其擴增及滴定。將經滴定之病毒用以感染在Ex-Cell 420無血清培養基(JRH Biosciences; Lenexa, Kansas)中生長之Sf9細胞。在感染後48小時，收集細胞且儲存在-80℃下直至純化為止。使用硫酸銨沈澱及陰離子交換層析來純化ACC2。

如下進行酶檢定：將30 μL反應緩衝液(100 mM HEPES(pH 7.5)、20 mM $MgCl_2$、20 mM檸檬酸鉀、2 mM DTT)添加至384孔微量滴定盤中，接著添加2 μL測試化合物(或100% DMSO對照物)。將ACC2蛋白(10 μL 50 nM工作溶液)添加至盤中，將其在室溫下培育15分鐘。添加30 μL受質溶液(50 μM乙醯基-CoA、120 μM ATP、2 mM $KHCO_3$)用以起始反應，以6%乙酸(40 μL)淬滅反應。藉由LC/MS/MS，使用經組態而具有四個二元泵(Agilent Technologies; Palo Alto, CA)、雙臂自動取樣器(Leap Technologies; Cary, NC)及一個Quattro Micro三重四極質譜儀(Waters, Milford, MA)(所有均藉由1.5版Aria軟體(Cohesive Technologies; Franklin, MA)運作)之Cohesive

Technologies LX系列多工LC/MS/MS系統偵測ACC催化之丙二醯基-CoA形成。將四個樣本注射(20 μL)於四個Phenosphere NEXT C18 30×2 mm 5 μm管柱(Phenomenex; Torrance, CA)上，其藉由四個各別泵溶離，運作相同梯度，穿過一個出口固定於電噴霧(ESI)源之管柱轉換歧管。以5 mM乙酸銨(pH 4.5)(緩衝液A)及100%乙腈(緩衝液B)經由階段梯度溶離丙二醯基-CoA。將氬氣用作碰撞氣體且經由MRM偵測來監測以下物質：丙二醯基-CoA(853.8>346.9)、內標(A：[^{13}C3]-丙二醯基-CoA，857>350)。此檢定中對丙二醯基-CoA的偵測下限為0.3 μM。

本發明之化合物可例如具有1000 nM以下，尤其100 nM以下，最佳10 nM以下之IC_{50}值。在上述檢定中評估下表中之實例，其結果列於下文中。

實例編號	IC_{50} ACC2(μM)	實例編號	IC_{50} ACC2(μM)
1	0.013	344	0.060
2	0.019	345	0.255
3	0.507	346	0.265
4	0.013	347	0.120
5	0.244	348	0.045
6	0.156	349	0.100
7	0.071	350	0.470
8	0.045	351	0.095
9	0.047	352	<0.01
10	0.115	353	<0.01
11	0.048	354	<0.01
12	0.055	355	<0.01
13	0.065	356	0.560
14	0.010	357	0.120
15	<0.01	358	0.035
16	0.051	359	0.095

17	0.065	360	0.035
18	0.011	361	0.010
19	0.056	362	0.075
20	<0.01	363	0.120
21	<0.01	364	0.140
22	0.070	365	0.410
23	0.150	366	0.015
24	0.230	367	0.030
25	<0.01	368	0.145
26	0.020	369	0.180
27	<0.01	370	0.270
28	<0.01	371	0.115
29	<0.01	372	0.045
30	0.010	373	0.075
31	<0.01	374	0.020
32	0.245	375	0.075
33	0.140	376	0.095
34	0.138	377	0.010
35	0.010	378	0.010
36	0.050	379	0.580
37	0.075	380	0.075
38	0.050	381	0.210
39	0.025	382	0.095
40	34.150	383	<0.01
41	4.635	384	<0.01
42	0.094	385	0.920
43	0.412	386	0.025
44	0.450	387	<0.01
45	>35	388	0.110
46	9.040	389	0.015
47	4.220	390	0.010
48	32.800	391	0.760
49	0.043	392	0.115
50	>35	393	<0.01
51	0.101	394	0.015
52	0.435	395	<0.01
53	0.093	396	0.010
54	0.193	397	<0.01
55	0.134	398	<0.01

56	0.189	399	0.340
57	0.112	400	<0.01
58	0.185	401	0.025
59	0.339	402	0.130
60	0.131	403	0.010
61	0.098	404	<0.01
62	>35	405	0.035
63	>35	406	0.985
64	0.042	407	<0.01
65	0.149	408	0.020
66	0.205	409	<0.01
67	0.240	410	0.020
68	0.070	411	<0.01
69	0.050	412	0.240
70	0.165	413	0.050
71	0.405	414	0.080
72	0.115	415	<0.01
73	0.175	416	<0.01
74	0.160	417	0.080
75	0.095	418	0.065
76	0.590	419	0.035
77	0.050	420	0.720
78	0.470	421	0.050
79	0.115	422	0.285
80	0.040	423	0.040
81	0.095	424	0.050
82	0.845	425	0.030
83	0.855	426	0.055
84	0.045	427	0.015
85	0.143	428	<0.01
86	0.075	429	0.075
87	0.100	430	<0.01
88	0.050	431	0.130
89	0.020	432	0.095
90	0.260	433	0.445
91	0.030	434	0.010
92	<0.01	435	0.020
93	0.545	436	0.020
94	0.075	437	0.040

95	0.030	438	<0.01
96	0.010	439	<0.01
97	<0.01	440	0.020
98	4.300	441	<0.01
99	0.494	442	0.040
100	0.760	443	0.030
101	1.790	444	0.020
102	0.045	445	0.015
103	0.038	446	0.365
104	0.020	447	0.025
105	0.252	448	0.065
106	0.388	449	0.075
107	0.205	450	0.130
108	1.265	451	0.080
109	0.321	452	0.010
110	0.290	453	0.165
111	0.139	454	<0.01
112	0.344	455	<0.01
113	0.212	456	<0.01
114	0.296	457	<0.01
115	29.100	458	0.035
116	0.013	459	0.630
117	0.574	460	<0.01
118	1.750	461	<0.01
119	0.161	462	0.015
120	0.034	463	<0.01
121	0.017	464	0.030
122	0.016	465	0.020
123	0.450	466	0.010
124	0.032	467	<0.01
125	0.058	468	<0.01
126	0.071	469	0.090
127	0.391	470	<0.01
128	0.146	471	<0.01
129	10.400	472	<0.01
130	0.059	473	<0.01
131	0.173	474	<0.01
132	0.068	475	0.015
133	0.046	476	<0.01

134	0.028	477	<0.01
135	0.157	478	<0.01
136	0.187	479	0.010
137	0.162	480	<0.01
138	0.147	481	0.020
139	0.016	482	0.090
140	0.986	483	0.075
141	0.579	484	<0.01
142	0.068	485	0.043
143	0.325	486	0.075
144	0.314	487	0.091
145	0.128	488	1.030
146	0.952	489	1.115
147	>35	490	>138.8
148	0.010	491	1.130
149	0.290	492	1.350
150	0.105	493	>138.8
151	0.047	494	1.890
152	0.060	495	0.990
153	0.440	496	2.335
154	1.990	497	0.762
155	0.175	498	0.495
156	0.183	499	2.115
157	0.038	500	1.490
158	0.020	501	1.655
159	0.345	502	1.280
160	0.080	503	0.819
161	0.340	504	1.735
162	0.125	505	1.775
163	8.520	506	1.950
164	0.350	507	22.150
165	0.675	508	1.380
166	0.910	509	0.678
167	0.205	510	1.805
168	0.040	511	1.049
169	0.110	512	2.285
170	0.090	513	2.885
171	0.289	514	0.838
172	0.212	515	2.860

173	0.075	516	1.210
174	0.045	517	0.247
175	0.120	518	3.580
176	0.105	519	32.000
177	0.090	520	9.345
178	0.055	521	0.239
179	0.433	522	0.320
180	0.138	523	0.463
181	0.115	524	0.360
182	0.685	525	0.166
183	0.135	526	0.178
184	>35	527	0.169
185	>35	528	0.041
186	0.245	529	0.644
187	0.245	530	0.612
188	0.375	531	0.248
189	0.075	532	0.109
190	0.035	533	0.641
191	0.150	534	0.524
192	0.015	535	0.225
193	0.015	536	0.412
194	0.210	537	0.290
195	0.335	538	0.077
196	0.220	539	0.221
197	0.040	540	>138.8
198	>35	541	0.086
199	0.075	542	0.575
200	0.060	543	0.280
201	0.080	544	0.035
202	0.020	545	0.623
203	0.305	546	0.845
204	0.080	547	0.374
205	0.020	548	0.075
206	0.020	549	0.737
207	0.355	550	0.240
208	0.595	551	0.282
209	0.020	552	0.334
210	0.225	553	0.119
211	0.180	554	0.028

212	0.165	555	0.030
213	0.095	556	0.025
214	0.365	557	0.013
215	0.125	558	0.337
216	0.180	559	0.163
217	0.015	560	0.397
218	0.020	561	0.316
219	0.495	562	0.676
220	0.875	563	0.351
221	<0.01	564	0.027
222	0.040	565	0.048
223	0.205	566	0.118
224	0.060	567	0.065
225	0.085	568	0.126
226	0.010	569	<0.01
227	0.015	570	<0.01
228	0.213	571	<0.01
229	0.020	572	<0.01
230	0.060	573	<0.01
231	0.010	574	<0.01
232	0.765	575	<0.01
233	0.965	576	<0.01
234	0.020	577	0.015
235	0.095	578	0.061
236	0.385	579	0.010
237	0.085	580	1.745
238	0.065	581	0.309
239	0.130	582	0.250
240	<0.01	583	0.055
241	0.025	584	0.119
242	0.195	585	0.781
243	0.015	586	1.305
244	<0.01	587	0.294
245	0.035	588	0.267
246	>35	589	0.516
247	0.030	590	0.430
248	0.210	591	1.134
249	0.010	592	0.415
250	0.595	593	1.008

251	0.035	594	0.202
252	>35	595	0.259
253	0.020	596	0.180
254	0.020	597	0.162
255	0.015	598	0.088
256	0.020	599	0.270
257	0.050	600	0.139
258	0.080	601	0.539
259	0.450	602	0.536
260	2.960	603	0.323
261	0.460	604	0.676
262	0.020	605	0.138
263	0.030	606	<0.01
264	0.020	607	1.093
265	0.685	608	0.971
266	0.140	609	1.220
267	>35	610	1.735
268	0.435	611	<0.01
269	25.225	612	0.016
270	0.165	613	39.550
271	0.195	614	0.142
272	0.175	615	11.480
273	0.039	616	0.370
274	4.025	617	0.996
275	0.018	618	0.080
276	<0.01	619	0.558
277	0.080	620	0.058
278	0.066	621	1.525
279	0.100	622	0.411
280	0.012	623	0.560
281	0.011	624	0.246
282	0.018	625	0.080
283	0.256	626	0.078
284	0.014	627	2.055
285	0.012	628	0.408
286	0.342	629	1.755
287	0.196	630	0.781
288	0.400	631	10.350
289	0.234	632	0.145

290	0.028	633	1.170
291	0.017	634	1.680
292	0.012	635	0.256
293	0.038	636	1.715
294	0.279	637	0.372
295	0.475	638	0.125
296	<0.01	639	0.352
297	0.017	640	0.960
298	0.024	641	0.276
299	0.011	642	1.345
300	0.010	643	0.283
301	<0.01	644	0.588
302	<0.01	645	1.060
303	0.575	646	1.345
304	0.180	647	0.726
305	0.060	648	1.840
306	0.050	649	0.387
307	0.010	650	0.304
308	0.060	651	6.355
309	0.020	652	0.869
310	0.062	653	2.030
311	<0.01	654	0.158
312	0.599	655	0.141
313	<0.01	656	0.870
314	0.060	657	>35
315	0.020	658	71.700
316	0.110	659	0.378
317	0.025	660	0.242
318	0.515	661	0.733
319	0.025	662	32.500
320	0.085	663	0.252
321	0.250	664	0.054
322	<0.01	665	0.040
323	0.055	666	0.030
324	0.040	667	0.615
325	<0.01	668	0.124
326	0.325	669	0.362
327	<0.01	670	0.066
328	0.055	671	>35

329	0.120	672	0.639
330	3.605	673	0.138
331	0.025	674	0.771
332	0.025	675	0.105
333	0.065	676	0.023
334	1.420	677	0.010
335	0.025	678	0.433
336	0.035	679	0.110
337	0.020	680	0.240
338	0.015	681	0.142
339	0.030	682	0.144
340	0.255	683	>35
341	0.240	684	0.180
342	0.135	685	>35
343	0.170		

實例529：HCV檢定

使用細胞培養之(HCVcc)基因型2a(JFH-1病毒株)病毒活體外確定化合物對HCV感染之作用。將海腎(renilla)螢光素酶報導基因插入病毒基因組中，其表現處於HCV 5'UTR(JFH-1^{rLuc})之控制下。因此，對HCV感染或複製之抑制作用可藉由細胞中螢光素酶活性之降低來間接量測。在補充有2 mM L-麩醯胺酸、0.1 mM非必需胺基酸及10%熱不活化胎牛血清之杜貝可改良之伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium；DMEM)中培養使HCV活體外感染力較高之特定適應之肝細胞瘤細胞株Huh 7.5。以JFH-1^{rLuc}病毒在MOI=0.01下感染細胞且同時以連續稀釋之化合物處理。72小時之後，使用海腎螢光素酶檢定系統(Promega)量測經化合物處理之細胞中之螢光素酶活性，且將其與未經處理之對照細胞中之螢光素酶活性相比較。產生濃度依賴性抑制曲線，自其計算EC_{50}值，即相對於未

經處理之對照組，螢光素酶活性降低50%時的化合物濃度。同時，藉由使用CellTiter 96® AQueous單溶液細胞增殖檢定(CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay)(Promega)量測經化合物處理之細胞的活力來確定化合物之細胞毒性。CC_{50}表示與未經處理之對照組相比細胞活力降低50%時之化合物濃度。

實例	EC_{50}(μM)	CC_{50}(μM)
25	0.68	>33
28	0.51	>33
29	2.42	>33
30	0.71	>33
31	0.14	24
208	4.74	>16.7
272	14.12	>16.7
431	2.23	>33
458	0.24	>33
459	0.21	26
474	0.029	>67
477	0.04	12
479	1.27	>33
473	0.20	>33
483	0.04	16

可看出本發明之化合物適用作ACC2之抑制劑，因此適用於治療由ACC2介導之疾病及病狀，諸如本文所揭示之代謝失調。

應瞭解，本發明已僅藉由實例之方式加以描述且可在保持於本發明之範疇及精神內的同時作出修改。

201206907

發明專利說明書

C07D	403/04	2006.01
C07D	413/12	2006.01
C07D	215/227	2006.01
C07D	513/04	2006.01
C07D	471/04	2006.01
A61K	31/5377	2006.01
A61K	31/542	2006.01
A61K	31/47	2006.01
A61K	31/4985	2006.01
A61P	3/10.	2006.01
A61P	31/14.	2006.01
A61P	35/00	2006.01

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記

※ 申請案號： 100126860

※ 申請日： 100.7.28 ※IPC 分類：

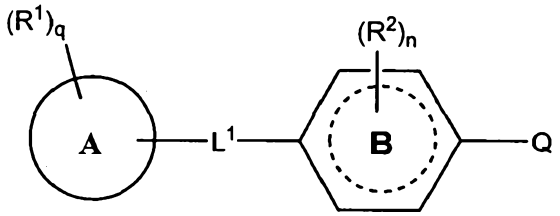
一、發明名稱：（中文/英文）

雙環乙醯基-COA羧酶抑制劑及其用途

BICYCLIC ACETYL-COA CARBOXYLASE INHIBITORS AND USES THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明提供式(I)化合物，

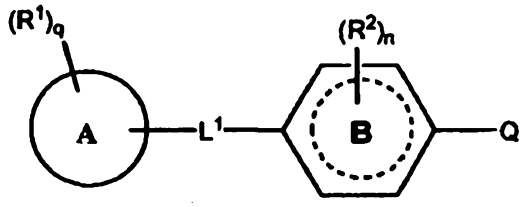


(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數係如本文中所定義。本發明提供一種製造式(I)化合物之方法、其治療用途、與其他藥理活性劑之組合，及醫藥組合物。

三、英文發明摘要：

The present invention provides compounds of formula (I);

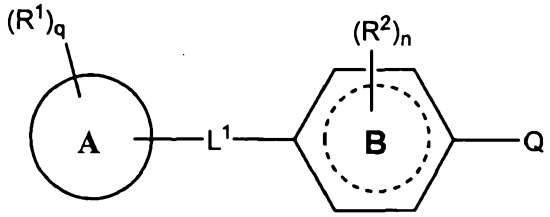


(I)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein the variables are defined as herein. The present invention provides a method for manufacturing the compounds of formula (I), their therapeutic uses, combinations with other of pharmacologically active agents, and a pharmaceutical compositions.

七、申請專利範圍：

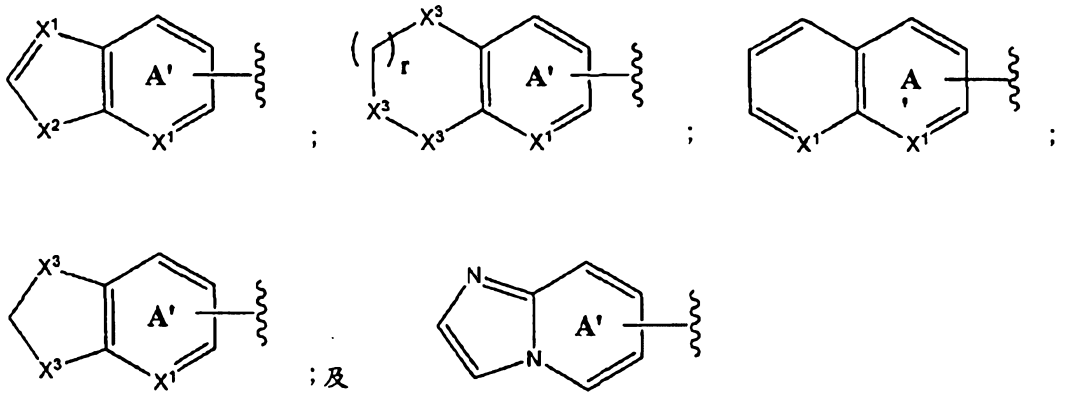
1. 一種式(I)之化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A環為選自由以下組成之群的雙環系統：



其中該符號 ——≋ 表明L^1之連接點於A'環上；且其中R^1可置換A環中任何CH鍵的氫原子；

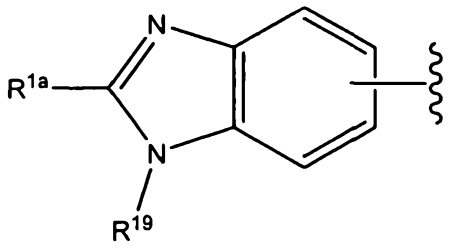
X^1在每次出現時獨立地為CH或N；

X^2為NR^{19}、O或S；

X^3在每次出現時獨立地為NR^{19}、CH_2、O或S；

r為1或2；

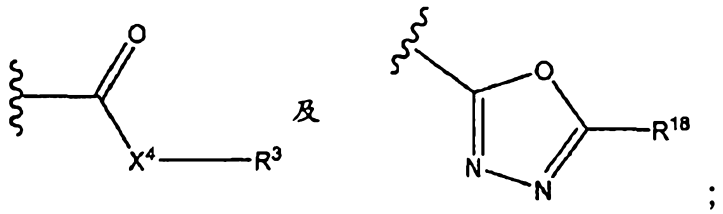
B環為環己基或苯基；其限制條件為當B環為苯基時，A環為



，

其中R^{1a}為氫、苯基、苯基胺基或5員至10員雜芳基，其中R^{1a}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代；且其中當R^{1a}為包含一或多個-NH-之雜芳基時，各-NH-基團之氫可視情況經R^{22}置換；

Q選自由以下組成之群：



；

其中該符號  表明與B環之連接點；

X^4為-NR^4-或-O-；

q及n各獨立地為0、1、2、3或4；

L_1為-$NHSO_2$-、-SO_2NH-、-$NHSO_2NH$-或-NHC(O)NH-；

R^1可置換A環中任何CH鍵之氫原子，且在每次出現時獨立地為氘、羥基、硝基、鹵基、氰基、羧基、甲醯基、C_{1-7}烷基、C_{3-8}碳環基、C_{2-7}烯基、C_{2-7}炔基、C_{1-7}烷氧基、C_{1-7}烷硫基、C_{3-8}環烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基、C_{6-10}芳氧基、胺基、N-C_{1-7}烷基胺基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺基、N-C_{6-10}芳基胺基、3員至10員雜環基、N-(3員至10員雜環基)胺基、(3員至10員雜環基)氧基、5員至10員雜芳基、(5員至10員雜芳基)C_{1-4}烷基、N-(5員

至10員雜芳基)胺基、(5員至10員雜芳基)氧基、C_{1-7}烷醯基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷醯氧基、C_{1-7}烷基醯胺基、C_{6-10}芳基醯胺基、(3員至10員雜環基)醯胺基、胺甲醯基、N-C_{1-7}烷基胺甲醯基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺甲醯基、C_{1-7}烷氧基醯胺基、C_{1-7}烷基脲基及C_{6-10}芳基脲基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代；且其中當R^1包含含有一或多個-NH-之雜環基或雜芳基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{22}置換；或同一碳原子上之兩個R^1一起可形成側氧基(oxo)；或同一碳原子上之兩個R^1連同其所連接之碳一起形成螺C_{3-8}碳環基；或相鄰碳原子上之兩個R^1連同其所連接之碳原子一起可形成稠合C_{3-8}碳環基或苯基，可視情況經一或多個R^{13}取代；及

R^2在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：羥基、氰基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{2-7}烯基、胺基、C_{1-7}烷基胺基、二(C_{1-7}烷基)胺基、C_{1-7}烷基醯胺基、C_{1-7}烷氧基醯胺基；其中R^2在每次出現時可獨立地視情況經一或多個鹵基取代；或不相鄰碳原子上之兩個或兩個以上R^2基團一起形成C_{1-4}伸烷基橋；或相鄰碳原子上之兩個或兩個以上R^2基團可形成稠合C_{3-8}碳環基；

R^3係選自由以下組成之群：C_{1-7}烷基、C_{3-8}碳環基、C_{3-8}碳環基C_{1-4}烷基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基、5員至10員雜芳基、(5員至10員雜芳基)C_{1-4}烷基、3員至10員雜環基及(3員至10員雜環基)C_{1-4}烷基，其中R^3視情況在

一或多個碳原子上經一或多個R^{14}取代；且其中當R^3包含含有一或多個-NH-之雜芳基或雜環基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經C_{1-7}烷基置換；

R^4為氫、C_{1-7}烷基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基；或R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成3員至7員雜環基，其中該雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中當該雜環基包含一或多個-NH-時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{16}置換；

R^{13}在每次出現時獨立地為氘、硝基、鹵基、氰基、羥基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、3員至10員雜環基、5員至10員雜芳基、胺基、C_{1-7}烷基胺基、二(C_{1-7}烷基)胺基、C_{1-7}烷醯基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷醯氧基、C_{1-7}烷基醯胺基、C_{1-7}烷氧基醯胺基、胺甲醯基、N-C_{1-7}烷基胺甲醯基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺甲醯基、C_{1-7}烷基磺醯基、C_{1-7}烷基磺醯基氧基、C_{1-7}烷基磺醯胺基、胺磺醯基、N-C_{1-7}烷基胺磺醯基或N,N-二(C_{1-7}烷基)胺磺醯基，其中R^{13}視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{17}取代；且其中當R^{13}為包含一或多個-NH-之雜環基或雜芳基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換；或同一碳原子上之兩個R^{13}一起可形成側氧基或螺C_{3-8}碳環基；或相鄰碳原子上之兩個R^{13}連同其所連接之碳一起可形成3員至7員雜環基，可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{17}取代，且若該雜環基包含一或多個-NH-基團，則各-NH-基

團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換；

R^{14}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、羧基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基或5員至10員雜芳基，其中R^{14}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{24}取代；或同一碳原子上之兩個R^{14}一起可形成側氧基、螺C_{3-8}碳環基或3員至7員螺雜環基；或相鄰碳原子上之兩個R^{14}連同其所連接之碳原子一起可形成苯基，該苯基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{24}取代；

R^{15}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：羥基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{3-8}碳環基、苯基及C_{1-7}烷氧羰基；其中R^{15}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-4}烷氧基之取代基取代；或同一碳原子上之兩個R^{15}一起形成側氧基，或連同其所連接之碳原子一起形成C_{2-8}環烷基或3員至10員雜環基；或相鄰碳原子上之兩個R^{15}連同其所連接之碳原子一起可形成稠合苯基；

R^{16}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_{1-7}烷基、C_{3-8}碳環基、C_{1-7}烷醯基、C_{1-7}烷氧羰基或5員至10員雜芳基；

R^{17}在每次出現時獨立地選自氰基、鹵基、羥基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、胺基、C_{1-7}烷基胺基、二(C_{1-7}烷基)胺基、C_{6-10}芳基胺基、C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基胺基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷醯氧基、3員至10員雜環基，

其中R^{17}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之鹵基、胺基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{1-7}鹵烷基、羧基或C_{1-7}烷氧羰基取代；且其中當R^{17}為包含一或多個-NH-之雜環基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{23}置換；或同一碳原子上之兩個R^{17}一起可形成側氧基；

R^{18}為C_{1-7}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基；

R^{19}在每次出現時獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷醯基、三(C_{1-7}烷基)矽烷基、C_{3-8}環烷基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{3-8}環烷氧基羰基、胺甲醯基、N-C_{1-7}烷基胺甲醯基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺甲醯基或C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基；其中R^{19}視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{21}取代；

R^{20}、R^{21}、R^{22}及R^{23}在每次出現時獨立地為氘、鹵基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{6-10}芳氧基、C_{6-10}芳基C_{1-4}烷氧基或C_{1-7}烷氧羰基；及

R^{24}在每次出現時獨立地為羥基、鹵基、羧基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}鹵烷基、C_{1-7}烷氧基、胺基、N-C_{1-7}烷基胺基、N,N-二(C_{1-7}烷基)胺基、C_{1-7}烷氧羰基、C_{1-7}烷醯氧基、膦醯氧基、C_{1-7}烷氧基(羥基)磷醯氧基或二(C_{1-7}烷氧基)磷醯氧基；其中R^{24}可視情況在一或多個碳原子上經獨立地選自胺基、N-C_{1-7}烷基胺基及苯基之基團取代；

限制條件為該化合物不為4-(2-苯基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-磺醯胺基)苯甲酸乙酯、N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-4-(萘-

2-磺醯胺基)環己烷甲醯胺、4-(萘-2-磺醯胺基)-N-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)環己烷甲醯胺或4-(萘-2-磺醯胺基)環己烷甲酸乙酯。

2. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中B環為環己基。

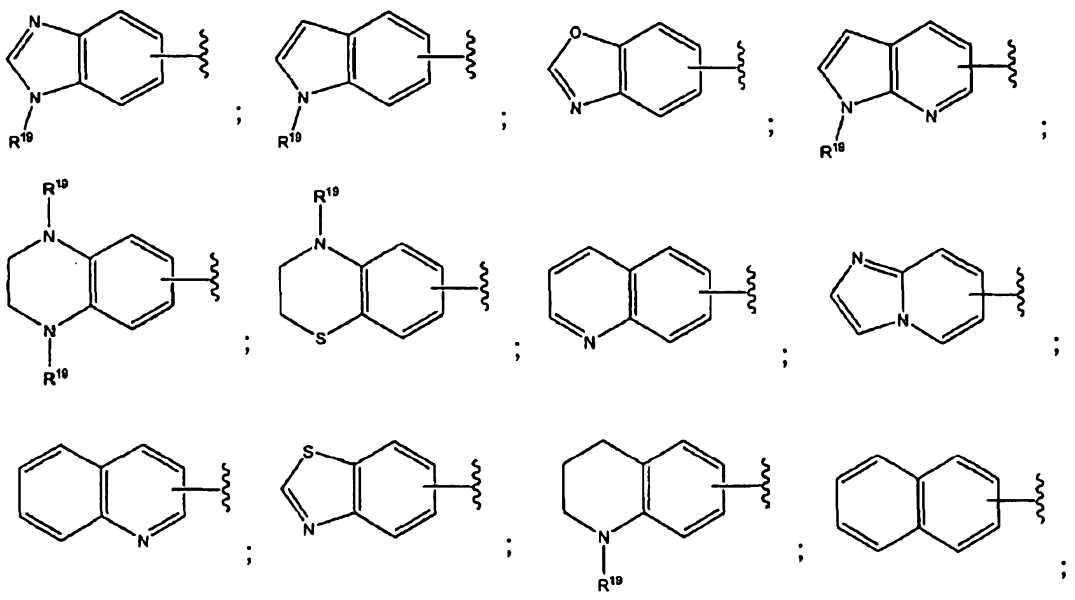
3. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為$-SO_2NH-$。

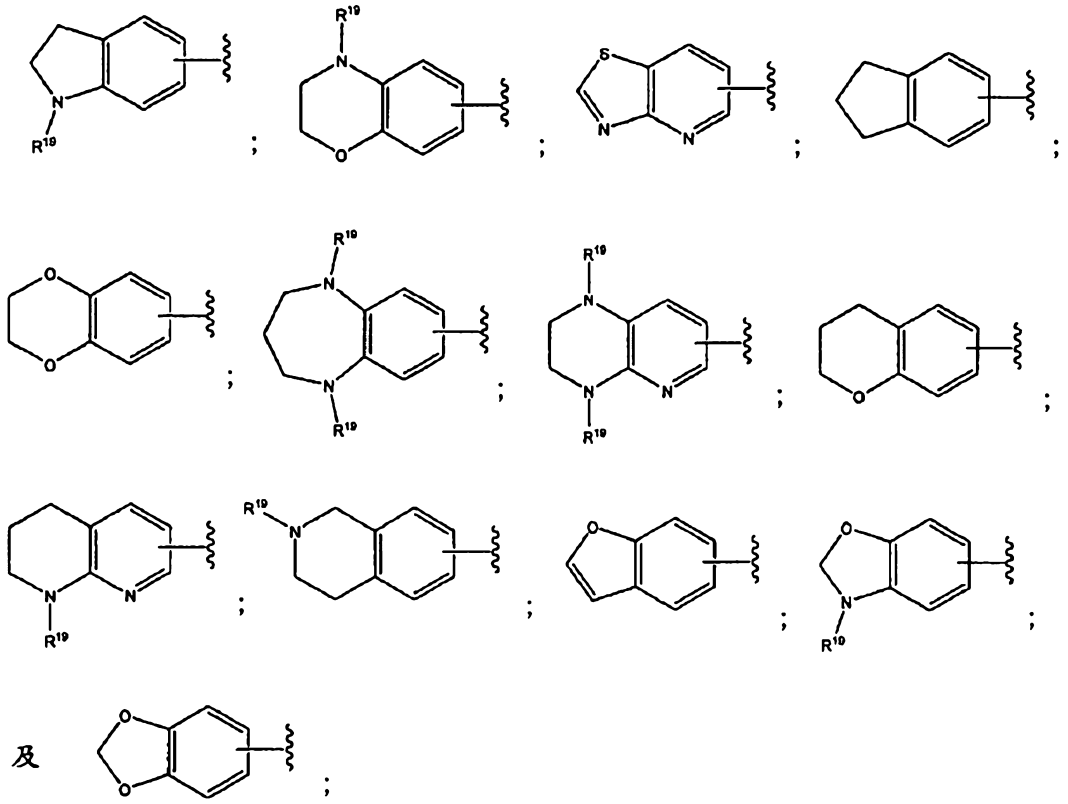
4. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為$-NHSO_2-$。

5. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為$-NHSO_2NH-$。

6. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為-NHC(O)NH-。

7. 如請求項1至6中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中A環為選自由以下組成之群的雙環系統：





及 ；

其中R^1可置換A環中任何CH鍵之氫原子。

8. 如請求項1至7中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1在每次出現時獨立地為氘、氰基、羥基、羧基、鹵基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、乙烯基、1-丙炔基、N,N-二甲胺基、N-乙胺基、N-苯基胺基、N-吡啶基胺基、N-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯(dioxin)-6-基胺基、N-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基胺基、苯基、吡咯啶基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、四氫呋喃基、嗎啉基、苯基胺基、環丙基、環戊基、吡啶基、噻唑基、環丁氧基、氧雜環丁-3-基氧基、甲氧羰基、乙醯胺基、N-乙基胺甲醯基或苯甲基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代；且其中當R^1包含含有一或多個-NH-之雜環基或雜芳基時，各-NH-

基團之氫可獨立地視情況經R^{22}置換。

9. 如請求項8之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1且R^1為苯基或苯基胺基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代。

10. 如請求項8之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為2且一個R^1為苯基或苯基胺基且另一R^1為鹵基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代。

11. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{19}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、甲基、乙基、異丙基、乙醯基、己醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、第三丁氧基羰基、異丁氧羰基、環己氧羰基、N-乙基胺甲醯基、環丙基、三異丙基矽烷基、環己氧羰基、苯甲基及乙氧羰基，其中R^{19}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{21}取代。

12. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{21}在每次出現時獨立地為氘、氟、甲氧基、羧基、甲氧羰基或苯甲氧基。

13. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{13}在每次出現時獨立地為鹵基、氰基、硝基、羧基、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、N,N-二甲胺基、N,N-乙胺基、甲氧羰基、乙氧羰基、乙氧羰基胺基、乙醯基、乙醯胺基、哌嗪基、嗎啉基、吡唑基、2-側氧基-2,3-二氫噻唑基、甲磺醯基、甲基磺醯基氧基、

胺磺醯基或苯基氧基，其中R^{13}視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{17}取代；且其中當R^{13}為包含一或多個-NH-之雜環基或雜芳基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換；或同一碳原子上之兩個R^{13}一起可形成側氧基或螺C_{3-8}碳環基；或相鄰碳原子上之兩個R^{13}連同其所連接之碳一起可形成3員至7員雜環基，該雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{17}取代，且若該雜環基包含一或多個-NH-基團，則各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換。

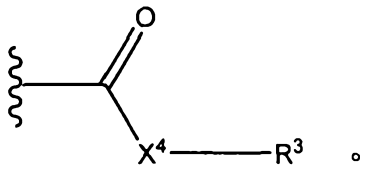
14. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{22}在每次出現時獨立地為甲基或第三丁氧羰基。

15. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{17}在每次出現時獨立地為鹵基、羧基、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、甲氧羰基、3-甲基丁醯氧基、N-甲胺基、N-苯甲基胺基、N,N-二甲胺基、哌嗪基或嗎啉基，其中R^{17}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之鹵基、胺基、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、C_{1-7}鹵烷基、羧基或C_{1-7}烷氧羰基取代；且其中當R^{17}為包含一或多個-NH-之雜環基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{23}置換。

16. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{20}在每次出現時獨立地為甲基或第三丁氧羰基。

17. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{23}在每次出現時為甲基。

18. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為由下式表示之基團：



。

19. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^4為$-NR^4-$。

20. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為氫。

21. 如請求項1至19中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為甲基、乙基、正丙基、異丙基或甲氧基乙基。

22. 如請求項1至18中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^4為-O-。

23. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、1-甲基丙基、1,2-二甲基丙基、環丙基、環己基、環丙基甲基、環己基甲基、環庚基甲基、苯基、萘-1-基、苯甲基、2-苯基乙基、1,2,3,4-四氫萘-1-基、2,3-二氫-1H-茚-2-基、氮雜環庚烷基、吡啶-3-基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、2-(吡啶-3-基)-乙基、喹啉-6-基或吡唑-4-基甲基；

其中R^3視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{14}取代；且其中當R^3包含含有一或多個-NH-之雜芳基或雜環基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經C_{1-7}烷基置換。

24. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{14}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、甲氧基、甲氧羰基、環丙基或N-N-二甲胺基；其中R^{14}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{24}取代；或同一碳原子上之兩個R^{14}一起成為側氧基；或同一碳原子上之兩個R^{14}連同其所連接之碳原子一起形成環丙基。

25. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{24}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、羧基、甲氧基、甲氧羰基、第三丁氧羰基、丙醯氧基、3-甲基丁醯氧基或二(第三丁氧基)磷醯氧基，其中R^{24}可視情況經一或多個選自胺基、甲胺基或苯基之基團取代。

26. 如請求項1至19中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成3員至7員雜環基，其中該雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中當該雜環基包含一或多個-NH-時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{16}置換。

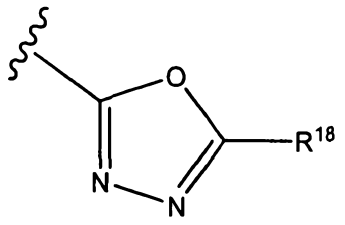
27. 如請求項26之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成N-哌嗪基、N-嗎啉基、N-哌啶基、N-吡咯啶基、1,4-氧氮雜環庚烷

(oxazepan)-4-基、氮雜環丁-1-基、異吲哚啉-2-基或十氫異喹啉-2-基，各可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中N-哌嗪基之-NH-的氫可獨立地視情況經R^{16}置換。

28. 如請求項26或27之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{15}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：羥基、羧基、甲氧羰基、乙氧羰基、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、三氟甲基、羥甲基、甲氧基甲基、1-羥基-1-甲基-乙基、2-羥基-1,1-二甲基-乙基、環丙基、苯基或4-氟苯基；或同一碳原子上之兩個R^{15}形成側氧基；或同一碳原子上之兩個R^{15}連同其所連接之碳原子一起形成氮雜環丁基、氧雜環丁基或1,3-二噁烷基。

29. 如請求項26至28中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{16}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：甲基、環丙基、第三丁氧羰基及嘧啶基。

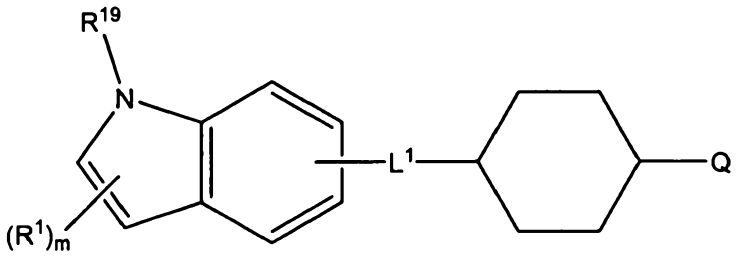
30. 如請求項1至17中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為由下式表示之基團：



。

31. 如請求項30之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{18}為異丙基、第三丁基、甲氧基甲基、環己基或苯基。

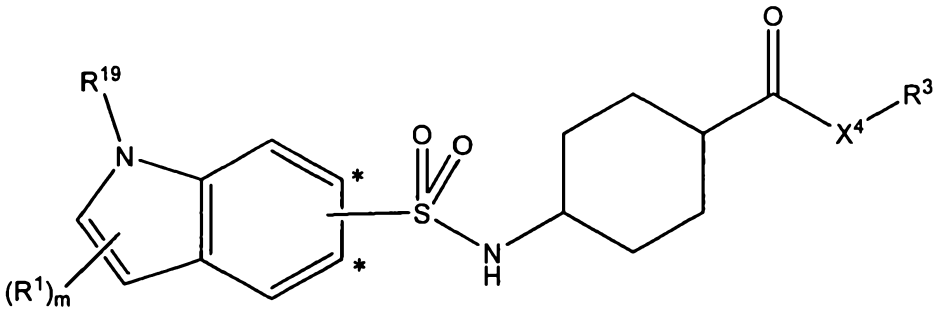
32. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係由式II表示：



(II)

其中m為0、1或2。

33. 如請求項32之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係由式IIa表示：



(IIa)

其中「*」表示可連接該胺磺醯基之碳。

34. 如請求項33之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^4為-O-。

35. 如請求項33之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^4為$-NR^4-$。

36. 如請求項35之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為氫。

37. 如請求項35之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為C_{1-4}烷基。

38. 如請求項33至35中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為C_{1-4}烷基、1,2-二甲基-丙基、環丙基

甲基、苯甲基、吡啶基甲基或氮雜環庚烷基，其中R^3視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{14}取代；且其中當R^3為氮雜環庚烷基時，-NH-基團之氫可獨立地視情況經C_{1-7}烷基置換。

39. 如請求項38之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{14}在每次出現時獨立地為鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧羰基或環丙基，其中R^{14}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{24}取代；或同一碳原子上之兩個R^{14}一起成為側氧基。

40. 如請求項39之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{24}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、羧基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}烷氧羰基。

41. 如請求項33或35中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成3員至7員雜環基，其中該雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中當該雜環基包含一或多個-NH-時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{16}置換。

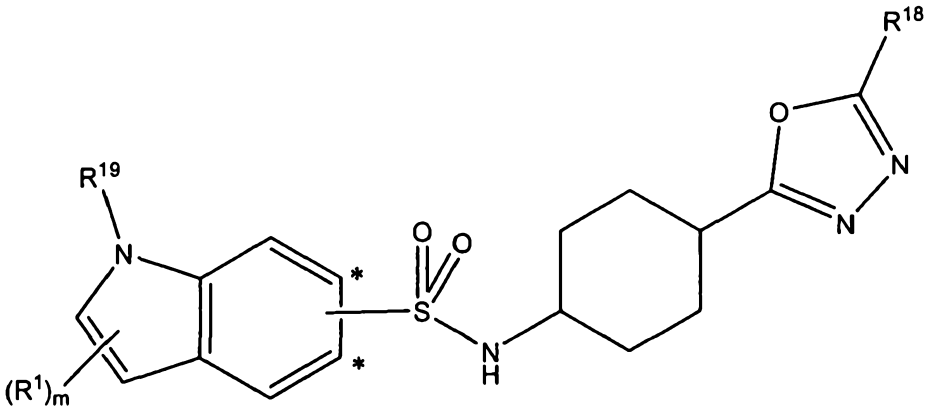
42. 如請求項41之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成N-哌嗪基、N-嗎啉基、N-哌啶基、N-吡咯啶基或氮雜環丁-1-基，各可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中N-哌嗪基之-NH-的氫可獨立地視情況經R^{16}置換。

43. 如請求項41或42之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中R^{15}在每次出現時獨立地為羥基、羧基、C_{1-4}烷基、1-羥基-1-甲基-乙基、2-羥基-1,1-二甲基-乙基、羥甲基、甲氧基甲基、環丙基、三氟甲基、苯基、4-氟苯基或C_{1-4}烷氧羰基；或同一碳原子上之兩個R^{15}一起形成側氧基；或同一碳原子上之兩個R^{15}連同其所連接之碳一起形成氮雜環丁基或氧雜環丁基。

44. 如請求項41至43中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{16}為C_{1-4}烷氧羰基或環丙基。

45. 如請求項32之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係由式IIb表示：



(IIb)

其中「*」表示可連接該胺磺醯基之碳。

46. 如請求項45之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{18}為異丙基、第三丁基、甲氧基甲基、環己基或苯基。

47. 如請求項32至46中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{19}為氫。

48. 如請求項32至46中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{19}為C_{1-4}烷基。

49. 如請求項32至48中任一項之化合物，或其醫藥學上可接

受之鹽，其中m為1。

50. 如請求項32至48中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為2。

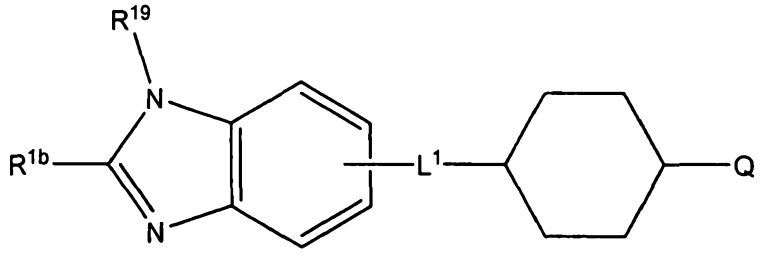
51. 如請求項32至48中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為0。

52. 如請求項32至50中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1在每次出現時獨立地為鹵基、氰基、C_{1-4}烷基、環丙基、環戊基、苯基或吡啶基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代。

53. 如請求項52之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{13}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧羰基或C_{1-4}烷基磺醯基氧基，其中R^{13}視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{17}取代。

54. 如請求項53之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{17}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、羧基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷醯氧基、2-胺基-3-甲基-丁醯氧基或C_{1-4}烷氧羰基。

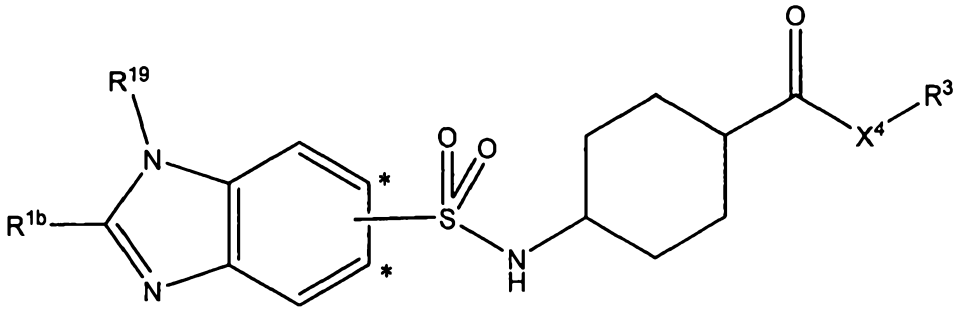
55. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係由式(III)表示：



(III)

其中R^{1b}為氫或R^1。

56. 如請求項55之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係由式(IIIa)表示：



(IIIa)

其中「*」表示可連接該胺磺醯基之碳。

57. 如請求項56之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^4為-O-。

58. 如請求項56之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^4為-NR^4-。

59. 如請求項58之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為氫。

60. 如請求項58之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為C_{1-4}烷基。

61. 如請求項56至60中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為C_{1-4}烷基、環丙基、環己基、環丙基甲基、環己基甲基、環庚基甲基、苯基、苯甲基、2-苯基-乙基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、2,3-二氫-1H-茚基、喹啉基、吡啶基、吡啶基甲基、2-(吡啶基)-乙基或氮雜環庚烷基，其中R^3視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{14}取代；且其中當R^3為氮雜環庚烷基時，-NH-基團之

氫可獨立地視情況經C_{1-7}烷基置換。

62. 如請求項61之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{14}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、胺基、N-C_{1-4}烷基胺基或N,N-二(C_{1-4}烷基)胺基，其中R^{14}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{24}取代；或同一碳原子上之兩個R^{14}一起成為側氧基；或同一碳原子上之兩個R^{14}連同其所連接之碳一起形成環丙基。

63. 如請求項62之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{24}在每次出現時獨立地為鹵基或羥基。

64. 如請求項56或58中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成3員至7員雜環基，其中該雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中當該雜環基包含一或多個-NH-時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{16}置換。

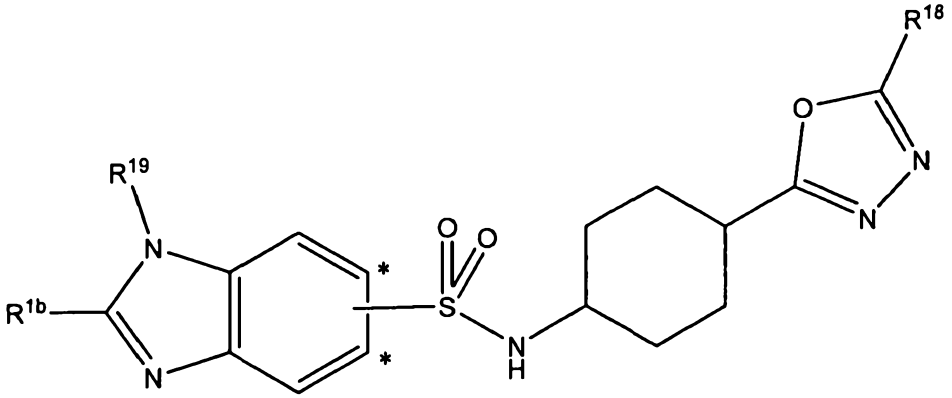
65. 如請求項64之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成N-哌嗪基、N-嗎啉基、N-哌啶基、N-吡咯啶基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基、十氫異喹啉-2-基、異吲哚啉-2-基，各可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中N-哌嗪基之-NH-之氫可獨立地視情況經R^{16}置換。

66. 如請求項64或65之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{15}在每次出現時獨立地為C_{1-4}烷基；或同一碳原子

上之兩個R^{15}連同其所連接之碳一起形成1,3-二噁烷基。

67. 如請求項64至66中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{16}為環己基甲基或苯基。

68. 如請求項55之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係由式(IIIb)表示：



(IIIb)

其中「*」表示可連接該胺磺醯基之碳。

69. 如請求項68之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{18}為異丙基、第三丁基、甲氧基甲基、環己基或苯基。

70. 如請求項55至69中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{19}為氫。

71. 如請求項55至69中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{19}為C_{1-4}烷基，該C_{1-4}烷基可視情況經甲氧基取代。

72. 如請求項55至71中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{1b}為氫。

73. 如請求項55至71中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{1b}在每次出現時獨立地為C_{1-4}烷基、環丙基、吡咯啶基、四氫-2H-哌喃基、四氫呋喃基、苯基、

苯基胺基、苯基氧基、噻唑基、吡啶基、吡啶基胺基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代。

74. 如請求項73之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{13}在每次出現時獨立地為鹵基、硝基、羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧羰基、C_{1-4}烷氧基醯胺基、胺基、N,N-二(C_{1-4}烷基)胺基、N-C_{1-4}烷基胺基、C_{1-4}烷醯基、C_{1-4}烷基醯胺基、哌嗪基、嗎啉基、2,3-二氫噻唑基、吡唑基、C_{1-4}烷基磺醯基或胺磺醯基，其中R^{13}視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{17}取代；且其中當R^{13}為哌嗪基、嗎啉基或吡唑基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換。

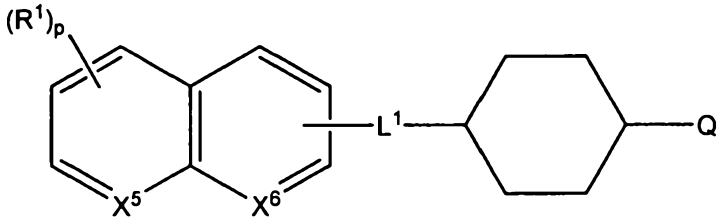
75. 如請求項74之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{17}在每次出現時獨立地為羥基、N-C_{1-4}烷基胺基、N-苯甲基胺基、N,N-二(C_{1-4}烷基)胺基、哌嗪基或嗎啉基，其中R^{17}視情況在一或多個碳原子上經一或多個甲氧基取代；且其中當R^{17}為哌嗪基或嗎啉基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{23}置換；或同一碳原子上之兩個R^{17}一起形成側氧基。

76. 如請求項74之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{20}為C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧羰基。

77. 如請求項75之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{23}為C_{1-4}烷基。

78. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該化合物係由式(IV)表示：



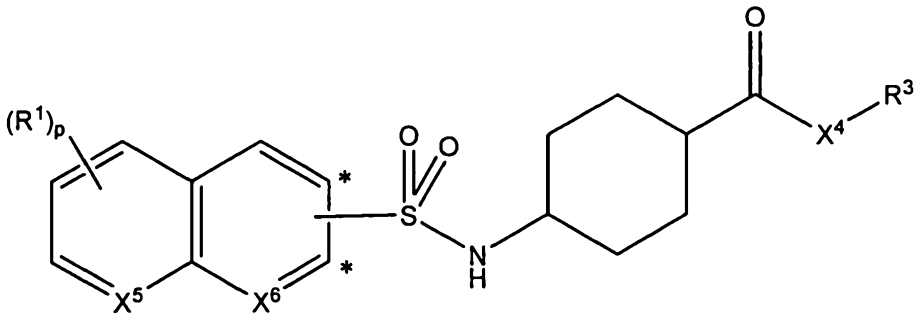
(IV)

其中：

X^5或X^6之一為N且另一為CH；及

p為0、1、2或3。

79. 如請求項78之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係由式(IVa)表示：



(IVa)

其中「*」表示可連接該胺磺醯基之碳。

80. 如請求項79之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^4為-O-。

81. 如請求項79之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^4為$-NR^4-$。

82. 如請求項81之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為氫。

83. 如請求項81之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為C_{1-4}烷基。

84. 如請求項79至83中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為C_{1-4}烷基、苯甲基或吡嗪基甲基，其中R^3視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{14}取代；且其中當R^3為吡嗪基時，-NH-基團之氫可獨立地視情況經C_{1-7}烷基置換。

85. 如請求項84之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{14}在每次出現時獨立地為鹵基、C_{1-4}烷基，其中R^{14}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{24}取代。

86. 如請求項85之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{24}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、羧基、C_{1-4}烷氧羰基、C_{1-4}烷醯氧基、2-胺基-3-苯基-丙醯氧基、2-胺基-3-甲基-丁醯氧基、膦醯氧基或二(C_{1-4}烷氧基)磷醯氧基。

87. 如請求項79或81中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成3員至7員雜環基，其中該雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中當該雜環基包含一或多個-NH-時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{16}置換。

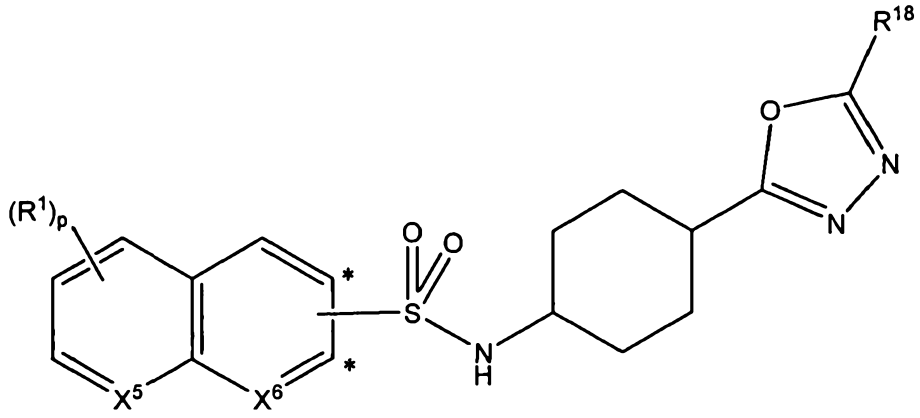
88. 如請求項87之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3與R^4連同其所連接之氮原子一起形成N-哌嗪基、N-嗎啉基、N-哌啶基或N-吡咯啶基，各可視情況在一或多個碳原子上經一或多個R^{15}取代；且其中N-哌嗪基之-NH-

之氫可獨立地視情況經R^{16}置換。

89. 如請求項87或88之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{15}在每次出現時獨立地為羧基、C_{1-4}烷基、三氟甲基、苯基或C_{1-4}烷氧羰基。

90. 如請求項87至89中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{16}為C_{1-4}烷氧羰基。

91. 如請求項78之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係由式IVb表示：



(IVb)

其中「*」表示可連接該胺磺醯基之碳。

92. 如請求項91之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{18}為異丙基、第三丁基、甲氧基甲基、環己基或苯基。

93. 如請求項78至92中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為1。

94. 如請求項78至92中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為2。

95. 如請求項78至92中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為3。

96. 如請求項78至92中任一項之化合物，或其醫藥學上可接

受之鹽，其中p為0。

97. 如請求項78至95中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯基、C_{1-4}炔基、C_{1-4}烷氧基、環丁氧基、氧雜環丁-3-基氧基、胺基、N-C_{1-4}烷基胺基、N,N-二(C_{1-4}烷基)胺基、N-C_{1-4}烷基胺甲醯基、哌嗪基、哌啶基、苯基或吡啶基，其中R^1視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代；且其中當R^1為哌嗪基或哌啶基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{22}置換；或同一碳原子上之兩個R^1連同其所連接之碳原子一起可形成螺C_{3-8}碳環基。

98. 如請求項97之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{13}在每次出現時獨立地為鹵基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、胺基、N-C_{1-4}烷基胺基、N,N-二(C_{1-4}烷基)胺基，其中R^{13}視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{17}取代。

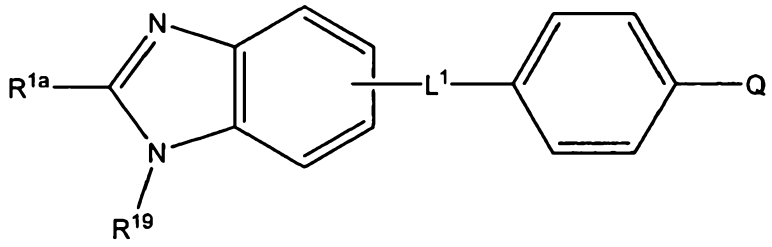
99. 如請求項98之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{17}在每次出現時獨立地為鹵基。

100. 如請求項97至99中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{22}在每次出現時獨立地為C_{1-4}烷基。

101. 如請求項78至100中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^5為N且X^6為CH。

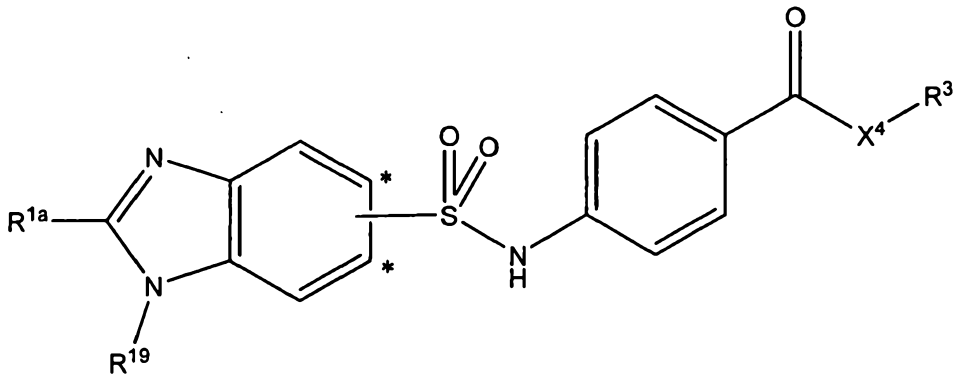
102. 如請求項78至100中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^5為CH且X^6為N。

103. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係由式(V)表示：



(V)。

104. 如請求項103之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係由式(Va)表示：



(Va)

其中「*」表示可連接該胺磺醯基之碳。

105. 如請求項104之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^4為-O-。

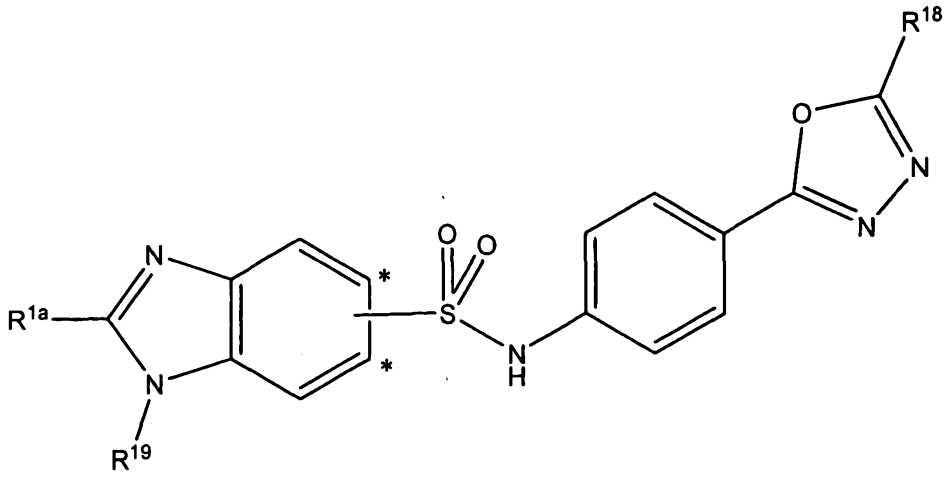
106. 如請求項104之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^4為-NR^4-。

107. 如請求項106之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為氫。

108. 如請求項106之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為C_{1-4}烷基。

109. 如請求項104至108中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為C_{1-4}烷基或苯基。

110. 如請求項103之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係由式(Vb)表示：



(Vb)

其中「*」表示可連接該胺磺醯基之碳。

111. 如請求項110之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{18}為異丙基、第三丁基、甲氧基甲基、環己基或苯基。

112. 如請求項103至111中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{1a}為苯基、苯基胺基、噻唑基、吡啶基、吡啶基胺基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基，其中R^{1a}可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{13}取代。

113. 如請求項112之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{13}在每次出現時獨立地為鹵基、氰基、硝基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、N,N-二(C_{1-4}烷基)胺基、苯氧基、C_{1-4}烷醯基、C_{1-4}烷基醯胺基、C_{1-4}烷基磺醯

基、胺磺醯基、哌嗪基、嗎啉基、吡唑基，其中R^{13}視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之R^{17}取代；且其中當R^{13}為哌嗪基、嗎啉基或吡唑基時，各-NH-基團之氫可獨立地視情況經R^{20}置換。

114. 如請求項113之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{17}在每次出現時獨立地為羥基或哌嗪基，其中當R^{17}為哌嗪基時，該哌嗪基之各-NH-基團之氫可視情況經獨立選擇之C_{1-4}烷基置換。

115. 如請求項113或114之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{20}為C_{1-4}烷基。

116. 如請求項103至115中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{19}為氫。

117. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自本文任一實例，或其醫藥學上可接受之鹽。

118. 一種醫藥組合物，其包含：

如請求項1至117中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；及

醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

119. 一種抑制乙醯基CoA羧酶活性之方法，其包含：

使乙醯基CoA羧酶之來源與如請求項1至117中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

120. 一種如請求項1至117中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造治療哺乳動物以抑制乙醯基CoA羧酶介導之疾病或病狀的藥物。

121. 一種如請求項1至117中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造治療哺乳動物以下疾病的藥物：代謝症候群、症候群X、糖尿病、胰島素抗性、葡萄糖耐受性降低、非胰島素依賴性糖尿病、第II型糖尿病、第I型糖尿病、糖尿病併發症、體重失調或瘦素相關疾病。

122. 如請求項121之用途，其中該疾病或病狀為胰島素抗性、葡萄糖耐受性降低、非胰島素依賴性糖尿病、第II型糖尿病或第I型糖尿病。

123. 如請求項121之用途，其中該代謝症候群為血脂異常、肥胖症、胰島素抗性、高血壓、微量白蛋白尿症、高尿酸血症或高凝血狀態。

124. 如請求項121之用途，其中該體重失調為肥胖症、過重、惡病質或厭食症。

125. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至117中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，與治療有效量之以下組合：胰島素、胰島素衍生物或模擬物；胰島素促泌素；促胰島素磺醯脲受體配位體；PPAR配位體；胰島素增敏劑；雙胍；α-葡糖苷酶抑制劑；GLP-1、GLP-1類似物或模擬物；DPPIV抑制劑；HMG-CoA還原酶抑制劑；角鯊烯合成酶抑制劑；FXR或LXR配位體；考來烯胺(cholestyramine)；纖維酸類(fibrates)；菸鹼酸；或阿司匹靈(aspirin)。

126. 如請求項1至117中任一項之式(I)化合物，或其醫藥學上

可接受之鹽，其用作藥物。

127. 如請求項118或125之醫藥組合物，其用作藥物。

128. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至117中任一項之式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，用於治療個體以抑制乙醯基CoA羧酶介導之病症或疾病。

129. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至117中任一項之式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，用於治療哺乳動物之代謝症候群、症候群X、糖尿病、胰島素抗性、葡萄糖耐受性降低、非胰島素依賴性糖尿病、第II型糖尿病、第I型糖尿病、糖尿病併發症、體重失調或瘦素相關疾病。

130. 如請求項129之醫藥組合物，其中該疾病或病狀為胰島素抗性、葡萄糖耐受性降低、非胰島素依賴性糖尿病、第II型糖尿病或第I型糖尿病。

131. 如請求項129之醫藥組合物，其中該代謝症候群為血脂異常、肥胖症、胰島素抗性、高血壓、微量白蛋白尿症、高尿酸血症或高凝血狀態。

132. 如請求項129之醫藥組合物，其中該體重失調為肥胖症、過重、惡病質或厭食症。

133. 一種如請求項1至117中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造治療HCV相關病症之藥物。

134. 一種降低有需要之個體HCV RNA負荷的方法，其包含投與該個體治療有效量之如請求項1至117中任一項之化合

物，或其醫藥學上可接受之鹽。

135. 一種如請求項1至117中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造與醫藥有效量之另一HCV調節化合物組合治療HCV相關病症之藥物。

136. 如請求項133或135之用途，其中該HCV相關病症為HCV感染、肝硬化、慢性肝病、肝細胞癌、冷球蛋白血症(cryoglobulinaemia)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)或肝臟纖維化。