201930291

(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 201930291 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：107145778 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 12 月 18 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/12 (2006.01)* *C07D403/12 (2006.01)*
C07D405/12 (2006.01) *C07D413/12 (2006.01)*
C07D417/12 (2006.01) *A61K31/4155 (2006.01)*
A61K31/4178 (2006.01) *A61K31/4196 (2006.01)*
A61K31/422 (2006.01) *A61K31/427 (2006.01)*
A61K31/4439 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/18 英國 1721185.5

(71)申請人：英商諾瑟拉有限公司 (英國) NODTHERA LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：哈里森 大衛 HARRISON, DAVID (GB)；瓦特 艾倫 保羅 WATT, ALAN PAUL (GB)；波克 馬克 G BOCK, MARK G. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：126 項 圖式數：0 共 399 頁

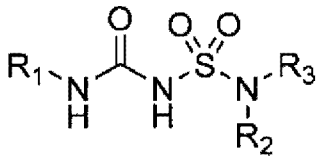
(54)名稱

磺醯脲衍生物

SULPHONYL UREA DERIVATIVES

(57)摘要

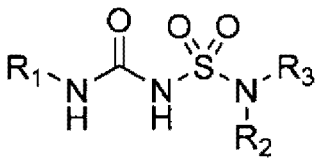
本發明係關於式(I)化合物：



(I)

以及其醫藥學上可接受之鹽、醫藥組合物、使用方法及製備方法。本文所揭示之化合物適用於藉由抑制炎性小體來抑制 IL-1 家族中之細胞介素之成熟，且可用於治療涉及炎性小體活性之病症，諸如發炎性疾病、自體發炎性疾病及自體免疫疾病以及癌症。

The present disclosure relates to compounds of Formula (I):

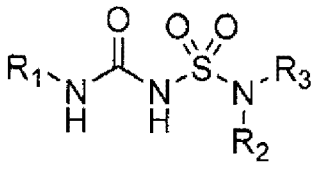


(I)

and to their pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutical compositions, methods of use, and methods for their preparation. The compounds disclosed herein are useful for inhibiting the maturation of cytokines of the IL-1 family by inhibiting inflammasomes and may be used in the treatment of disorders in which

inflammasome activity is implicated, such as inflammatory, autoinflammatory and autoimmune diseases and cancers.

特徵化學式：



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

磺醯脲衍生物

【英文發明名稱】

SULPHONYL UREA DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於磺醯脲衍生物、其前藥及醫藥學上可接受之鹽，其具有炎性小體抑制活性，且因此適用於治療人類或動物身體之方法。本發明亦係關於用於製備此等化合物之方法、包含此等化合物之醫藥組合物，以及此等化合物治療涉及炎性小體活性之病症之用途，該等病症諸如發炎性疾病、自體發炎性疾病以及自體免疫疾病及致癌疾病。

【先前技術】

【0002】 自體免疫疾病與促炎性因子之過度產生有關。該等促炎性因子中之一者為介白素-1 (IL-1)，其係由先天免疫系統之活化巨噬細胞、單核球、纖維母細胞及其他成分(如樹突狀細胞)產生。IL-1參與各種細胞活動，包括細胞增殖、分化及細胞凋亡(Seth L.等人 Rev. Immunol. 2009. 27:621-68)。

【0003】 在人體內，22種NLR蛋白質根據其N端結構域劃分成四個NLR亞族。NLRA含有CARD-AT結構域，NLRB (NAIP)含有BIR結構域，NLRC (包括NOD1及NOD2)含有CARD結構域，且NLRP含有比林(pyrin)結構域。多個NLR家族成員與炎性小體形成有關。

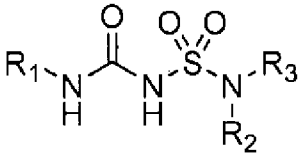
【0004】 儘管炎性小體活化似乎已演變為針對病原體之宿主免疫的重要組分，但NLRP3炎性小體之獨特之處在於其能夠回應於內源性無菌

危險信號而活化。多種此類無菌信號已被闡明，且其形成與特定疾病病況有關。舉例而言，在痛風患者中發現的尿酸結晶係NLRP3活化之有效觸發物。類似地，在動脈粥樣硬化患者中發現的膽固醇晶體亦可促進NLRP3活化。對無菌危險信號作為NLRP3活化子之作用之認知使得IL-1及IL-18涉及多種多樣的病理生理學適應症，包括代謝性病症、生理性病症、發炎性病症、血液科病症及免疫性病症。

【0005】 本發明由提供用於特異性調節NLRP3依賴性細胞過程之其他化合物之需要產生。特定言之，需要相比於現有化合物具有經改良之物理化學特性、藥理學特性及醫藥學特性之化合物。

【發明內容】

【0006】 在一些態樣中，本發明尤其提供一種式(I)化合物：



(I)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_1為C_3-C_{16}環烷基或C_5-C_{10}芳基，其中C_3-C_8單環環烷基、多環環烷基或C_5-C_6芳基視情況經一或多個**R_{1S}**取代；其中各**R_{1S}**獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基或鹵基；

R_2為-(CX_2X_2)$_n$-**R_{2S}**，其中n為0、1或2，且各**X_2**獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基視情況經一或多個鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代；

R_{2S}為4員至8員雜環烷基，其視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、

-NH_2、-$NH(C_1$-C_6烷基)、-$N(C_1$-C_6烷基)$_2$或側氧基取代；且

R_3為7員至12員雜環烷基或者5員或6員雜芳基，其視情況經一或多個**R_{3S}**取代，其中各**R_{3S}**獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基，其中C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基或C_3-C_8雜環烷基視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代。

【0007】 在一些態樣中，本發明提供一種化合物，其可藉由或藉由用於製備如本文所描述之化合物之方法(例如，包含流程1至2中所描述的一或多個步驟之方法)獲得。

【0008】 在一些態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【0009】 在一些態樣中，本發明提供一種如本文所描述之中間物，其適用於用以製備如本文所描述之化合物之方法(例如，該中間物選自實例1至166中所描述之中間物)。

【0010】 在一些態樣中，本發明提供一種抑制炎性小體(例如，NLRP3炎性小體)活性(例如，活體外或活體內活性)之方法，其包含使細胞與有效量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0011】 在一些態樣中，本發明提供一種治療或預防有需要之個體之本文所揭示疾病或病症的方法，其包含向該個體投與治療有效量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組合物。

【0012】 在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥鹽，其適用於抑制炎性小體(例如，NLRP3炎性小體)活性(例如，活體外或活體內活性)。

【0013】 在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥鹽，其適用於治療或預防本文所揭示之疾病或病症。

【0014】 在一些態樣中，本發明提供本發明化合物或其醫藥鹽之用途，其係用於製造用以抑制炎性小體(例如，NLRP3炎性小體)活性(例如，活體外或活體內活性)之藥劑。在一些態樣中，本發明提供本發明化合物或其醫藥鹽之用途，其係用於製造用以治療或預防本文所揭示之疾病或病症之藥劑。

【0015】 在一些態樣中，本發明提供一種製備本發明化合物之方法。

【0016】 在一些態樣中，本發明提供一種化合物之方法，其包含本文所描述之一或多個步驟。

【0017】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬領域者通常所理解相同的含義。在本說明書中，除非上下文另外明確規定，否則單數形式亦包括複數。儘管可利用類似於或等效於本文所描述之方法及材料的方法及材料來實踐或測試本發明，但下文描述適合之方法及材料。本文中所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻均以引用之方式併入。不承認本文中所列之參考文獻為所主張之本發明之先前技術。倘若有衝突，以本說明書(包括定義)為主。另外，材料、方法及實例僅為說明性的且並不意欲為限制性的。在本文所揭示之化合物之化學結構與名稱之間有衝突的情況下，以化學結構為主。

【0018】 本發明之其他特徵及優勢將自以下實施方式及申請專利範圍顯而易知。

【實施方式】

相關申請案

【0019】 本申請案主張2017年12月18日申請的英國專利申請案第1721185.5號之優先權，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0020】 自體免疫疾病與促炎性因子之過度產生有關。該等促炎性因子中之一者為介白素-1 (IL-1)，其係由先天免疫系統之活化巨噬細胞、單核球、纖維母細胞及其他成分(如樹突狀細胞)產生，該介白素-1參與各種細胞活動，包括細胞增殖、分化及細胞凋亡(Seth L.等人 Rev. Immunol. 2009. 27:621-68)。

【0021】 自體免疫疾病與促炎性因子之過度產生有關。該等促炎性因子中之一者為介白素-1 (IL-1)，其係由先天免疫系統之活化巨噬細胞、單核球、纖維母細胞及其他成分(如樹突狀細胞)產生，該介白素-1參與各種細胞活動，包括細胞增殖、分化及細胞凋亡(Seth L.等人 Rev. Immunol. 2009. 27:621-68)。

【0022】 IL-1家族之細胞介素具有高活性，且其作為重要的炎症介體主要與急性及慢性炎症有關(Sims J.等人 Nature Reviews Immunology 10, 89-102 (2010年2月))。IL-1之過度產生被視為一些自體免疫疾病及自體發炎性疾病之介體。自體發炎性疾病之特徵在於在沒有自體抗體、感染或抗原特異性T淋巴細胞的情況下反覆且無來由的發炎。

【0023】 IL-1超家族之促炎性細胞介素包括IL-1α、IL-1β、IL-18及IL-36α、β、λ，且作為宿主先天免疫反應之部分回應於病原體及其他細胞應激源產生。不同於經由由內質網及高基氏體組成的標準細胞分泌部所加工及釋放的多種其他分泌型細胞介素，IL-1家族成員缺少進入內質網所需

要的前導序列，且因此在轉譯後保留在細胞內。另外，IL-1β、IL-18及IL-36α、β、λ經合成為促細胞介素，其需要進行蛋白水解活化以變成結合至其標靶細胞上之同源受體的最佳配位體。

【0024】 現應瞭解，在IL-1α、IL-1β及IL-18的情況下，被稱為炎性小體之多聚蛋白複合物負責活化IL-1β及IL-18之促形式且將此等細胞介素釋放到細胞外。炎性小體複合物通常由感測分子組成，該感測分子諸如NLR (核苷酸寡聚化結構域(NOD)樣受體)、接附分子ASC (含有CARD(凋亡蛋白酶募集結構域)之細胞凋亡相關斑點樣蛋白)及凋亡蛋白酶原-1。回應於包括病原體相關分子模式(PAMP)及危險相關分子模式(DAMP)之各種「危險信號」，炎性小體之次單元寡聚化以在細胞內形成超分子結構。PAMP包括諸如肽聚糖、病毒DNA或RNA及細菌DNA或RNA之分子。另一方面，DAMP由各種各樣的內源性或外源性無菌觸發物組成，該等觸發物包括尿酸鈉結晶、矽石、礬、石棉、脂肪酸、神經醯胺、膽固醇結晶及β-類澱粉肽之聚集體。炎性小體平台之裝配促進凋亡蛋白酶原-1之自催化，從而產生負責活化及釋放促IL-1β及促IL-18之高活性半胱胺酸蛋白酶。因此，此等高度發炎細胞介素之釋放僅回應於炎性小體感測子而達成，該等感測子偵測特定分子危險信號且對其作出回應。

【0025】 在人體內，22種NLR蛋白質根據其N端結構域劃分成四個NLR亞族。NLRA含有CARD-AT結構域，NLRB (NAIP)含有BIR結構域，NLRC (包括NOD1及NOD2)含有CARD結構域，且NLRP含有比林結構域。多個NLR家族成員與炎性小體形成有關，包括NLRP1、NLRP3、NLRP6、NLRP7、NLRP12及NLRC4 (IPAF)。

【0026】 兩種在結構上不同的含有PYHIN結構域的其他炎性小體結

構(含有比林及HIN結構域之蛋白質)，亦即黑素瘤2 (AIM2)及IFNλ誘導型蛋白16 (IFI16)中不存在的炎性小體結構(Latz等人, Nat Rev Immunol 2013 13(6) 397-311)充當細胞內DNA感測子。比林(由MEFV基因編碼)表示另一種與促IL-1β活化有關的炎性小體平台(Chae等人, Immunity 34, 755-768, 2011)。

【0027】 實現IL-1β及IL-18自單核球及巨噬細胞之活化及釋放需要炎性小體平台之裝配確保了IL-1β及IL-18之產生經由2步過程謹慎安排。首先，細胞必須遇到啟動配位體(諸如TL**R4**受體配位體LPS或發炎性細胞介素，諸如TNFα)，該啟動配位體引起NLRP3、促IL-1β及促IL-18之NFkB依賴性轉錄。新轉譯的促細胞介素保留在細胞內且保持非活性狀態，除非生成細胞遇到引起炎性小體架構活化及凋亡蛋白酶原-1成熟的第二信號。

【0028】 除了促IL-1β及促IL-18之蛋白水解活化以外，活性凋亡蛋白酶-1亦觸發一種形式的發炎性細胞死亡，稱為經由消皮素-D裂解之細胞焦亡。細胞焦亡允許IL-1β及IL-18之成熟形式隨著報警素分子(促進發炎及活化先天免疫及後天免疫的化合物)之釋放一起外化，該等報警素分子諸如高遷移率族匣1蛋白(HMGB1)、IL-33及IL-1α。

【0029】 儘管炎性小體活化似乎已演變為針對病原體之宿主免疫的重要組分，但NLRP3炎性小體之獨特之處在於其能夠回應於內源性及外源性無菌危險信號而活化。多種此類無菌信號已被闡明，且其形成與特定疾病病況有關。舉例而言，在痛風患者中發現的尿酸結晶係NLRP3活化之有效觸發物。類似地，在動脈粥樣硬化患者中發現的膽固醇晶體亦可促進NLRP3活化。對無菌危險信號作為NLRP3活化子之作用之認知使得IL-

1β及IL-18涉及多種多樣的病理生理學適應症，包括代謝性病症、生理性病症、發炎性病症、血液科病症及免疫性病症。

【0030】 與人類疾病之聯繫最佳由如下發現例示：NLRP3基因中引起功能獲得的突變帶來一系列自體發炎性病況，統稱為冷比林相關週期性症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome；CAPS)，包括家族性寒冷性自體發炎性症候群(familial cold autoinflammatory syndrome；FCAS)、Muckle-Well氏症候群(MWS)及新生兒發作型多系統發炎疾病(Neonatal onset multisystem inflammatory disease；NOMID) (Hoffman等人, Nat Genet. 29(3) (2001) 301-305)。同樣地，NLRP3之無菌介體誘導性活化已涉及多種多樣的病症，包括關節退行性變(痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎)、心血管代謝病症(2型糖尿病、動脈粥樣硬化、高血壓)、中樞神經系統病症(阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、多發性硬化症)、腸胃病症(克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎)、肺部病症(慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、特發性肺纖維化)及肝臟病症(纖維化、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH))。此外，認為NLRP3活化促使腎臟發炎且由此促成慢性腎病(CKD)。

【0031】 涉及IL-1作為病原促成物的疾病之當前治療選項包括：IL-1受體拮抗劑阿那白滯素(anakinra)；IL-1受體及IL-1受體輔助蛋白之細胞外結構域之含Fc融合構築體(利納西普(rilonacept))；及抗IL-1β單株抗體康納單抗(canakinumab)。舉例而言，康納單抗經許可用於CAPS、腫瘤壞死因子受體相關週期性症候群(Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome；TRAPS)、高免疫球蛋白D症候群

(HIDS)/甲羥戊酸激酶缺乏症(MKD)、家族性地中海熱(Familial Mediterranean Fever；FMF)及痛風。

【0032】已報導，一些小分子抑制NLRP3炎性小體之功能。舉例而言，格列本脲(glyburide)為NLRP3活化之特異性抑制劑，即使處於在活體內不大可能達成的微莫耳濃度。據報導，諸如小白菊內酯(parthenolide)、Bay 11-7082及3,4-亞甲二氧基-β-硝基苯乙烯之非特異性藥劑削弱NLRP3活化，但預期具有受限的治療效用，此係由於該等非特異性藥劑共有一共同結構特徵，其由經拉電子基團取代而活化之烯烴組成；此情形可導致與蛋白質帶有的硫醇基形成非所需的共價加合物。據報導，例如β-羥基丁酸酯、蘿蔔硫素、槲皮素及丹酚酸等多種天然產物亦抑制NLRP3活化。同樣地，已報導其他分子標靶之眾多效應物/調節劑削弱NLRP3活化，包括G蛋白偶聯受體TGR5之促效劑、鈉-葡糖協同轉運抑制劑皮格列淨(epigliflozin)、多巴胺受體拮抗劑A-68930、血清素再吸收抑制劑氟西汀(fluoxetine)、芬那酸(fenamate)非類固醇消炎藥及β-腎上腺素激導性受體阻斷劑奈必洛爾(nebivolol)。此等分子作為用於長期治療NLRP3依賴性發炎病症之治療劑之效用仍有待確定。一系列含有磺醯脲之分子先前已鑑別為促IL-1β之轉譯後加工之強效及選擇性抑制劑(Perregaux等人, J Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001)。此研究之例示性分子CP-456,773近來經表徵為NLRP3活化之特異性抑制劑(Coll等人, Nat Med 21.3 (2015): 248-255.)。

【0033】本發明係關於適用於特異性調節NLRP3依賴性細胞過程之化合物。特定言之，需要相比於現有調節NLRP3之化合物具有經改良之物理化學特性、藥理學特性及醫藥學特性之化合物。

定義

【0034】 除非另外說明，否則說明書及申請專利範圍中所用之以下術語具有下文所闡述之以下含義。

【0035】 應瞭解，對「治療(treating/treatment)」之提及包括病狀之已確定症狀之改善。病況、病症或病狀之「治療」因此包括：(1)預防或延遲在可能罹患或易患病況、病症或病狀但尚未經歷或呈現該病況、病症或病狀之臨床或亞臨床症狀之人類中顯現的病況、病症或病狀之臨床症狀之出現；(2)抑制該病況、病症或病狀，亦即遏制、減小或延遲該疾病之發展或其復發(在維持治療的情況下)或其至少一種臨床或亞臨床症狀；或(3)減輕或緩解疾病，亦即導致病況、病症或病狀或其臨床或亞臨床症狀中之至少一者之消退。

【0036】 「治療有效量」意謂化合物當向哺乳動物投與用於治療疾病時足以實現對疾病之該治療的量。「治療有效量」將視化合物、疾病及其嚴重性及待治療之哺乳動物之年齡、體重等而改變。

【0037】 如本文所使用，「烷基」、「C_1、C_2、C_3、C_4、C_5或C_6烷基」或「C_1-C_6烷基」意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5或C_6直鏈(線性)飽和脂族烴基及C_3、C_4、C_5或C_6分支鏈飽和脂族烴基。舉例而言，C_1-C_6烷基意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6烷基。烷基之實例包括具有一至六個碳原子之部分，諸如(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基或正己基。在一些實施例中，直鏈或分支鏈烷基具有六個或更少碳原子(例如，C_1-C_6直鏈烷基、C_3-C_6分支鏈烷基)，且在另一實施例中，直鏈或分支鏈烷基具有四個或更少碳原子。

【0038】 如本文所使用，術語「視情況經取代之烷基」係指未經取代之烷基或用指定取代基置換烴主鏈之一或多個碳原子上之一或多個氫原子的烷基。此類取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸根、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或者芳族或雜芳族部分。

【0039】 如本文所使用，術語「烯基」包括在長度及可能取代方面與上文所描述烷基類似但含有至少一個雙鍵的不飽和脂族基團。舉例而言，術語「烯基」包括直鏈烯基(例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)及分支鏈烯基。在某些實施例中，直鏈或分支鏈烯基之主鏈中具有六個或更少碳原子(例如，C_2-C_6直鏈烯基、C_3-C_6分支鏈烯基)。術語「C_2-C_6」包括含有二至六個碳原子之烯基。術語「C_3-C_6」包括含有三至六個碳原子之烯基。

【0040】 如本文所使用，術語「視情況經取代之烯基」係指未經取代之烯基或用指定取代基置換一或多個烴主鏈碳原子上之一或多個氫原子的烯基。此類取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷

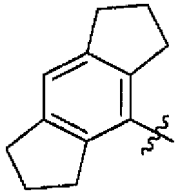
基硫羰基、烷氧基、磷酸根、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、雜環基、烷基芳基或者芳族或雜芳族部分。

【0041】 如本文所使用，術語「炔基」包括在長度及可能取代方面與上文所描述烷基類似但含有至少一個參鍵的不飽和脂族基團。舉例而言，「炔基」包括直鏈炔基(例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)及分支鏈炔基。在某些實施例中，直鏈或分支鏈炔基之主鏈中具有六個或更少碳原子(例如，C_2-C_6直鏈炔基、C_3-C_6分支鏈炔基)。術語「C_2-C_6」包括含有二至六個碳原子之炔基。術語「C_3-C_6」包括含有三至六個碳原子之炔基。如本文所使用，「C_2-C_6伸烯基連接基團」或「C_2-C_6伸炔基連接基團」意欲包括C_2、C_3、C_4、C_5或C_6鏈(直鏈或分支鏈)二價不飽和脂族烴基。舉例而言，C_2-C_6伸烯基連接基團意欲包括C_2、C_3、C_4、C_5及C_6伸烯基連接基團。

【0042】 如本文所使用，術語「視情況經取代之炔基」係指未經取代之炔基或用指定取代基置換一或多個烴主鏈碳原子上之一或多個氫原子的炔基。此類取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸根、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基

羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或者芳族或雜芳族部分。

【0043】 其他視情況經取代之部分(諸如，視情況經取代之環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基)包括未經取代之部分及具有一或多個指定取代基之部分兩者。舉例而言，經取代之雜環烷基包括經一或多個烷基取代之彼等雜環烷基，諸如2,2,6,6-四甲基-哌啶基及2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氫吡啶基。

【0044】 如本文所使用，術語「環烷基」係指具有3至30個碳原子(例如，C_3-C_{12}、C_3-C_{10}或C_3-C_8)之飽和或部分不飽和烴單環或多環(例如稠合環、橋連環或螺環)系統。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、1,2,3,4-四氫萘基及金剛烷基。在多環環烷基的情況下，環烷基中僅一個環需要為非芳族的。在一些實施例中，環烷基為六氫二環戊二烯并苯基。在一些實施例中，環烷基為  。

【0045】 如本文所使用，除非另外規定，否則術語「雜環烷基」係指飽和或部分不飽和的3員至8員單環環系統、7員至12員雙環(稠合環、橋連環或螺環)環系統或11員至14員三環(稠合環、橋連環或螺環)環系統，其具有一或多個雜原子(諸如，O、N、S、P或Se)，例如1個或1至2個或1至3個或1至4個或1至5個或1至6個雜原子，或例如1、2、3、4、5或6個獨立地選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子。雜環烷基之實例包括(但不限

於)哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、二氧雜環己烷基、四氫呋喃基、異吲哚啉基、吲哚啉基、咪唑啶基、吡唑啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、三唑啶基、環氧乙基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、1,2,3,6-四氫吡啶基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、哌喃基、嗎啉基、四氫硫哌喃基、1,4-二氮雜環庚基、1,4-氧氮雜環庚基、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸基、1-氧雜螺[4.5]癸基、1-氮雜螺[4.5]癸基、3'H-螺[環己烷-1,1'-異苯并呋喃]-基、7'H-螺[環己烷-1,5'-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3'H-螺[環己烷-1,1'-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基、1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氫吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜螺[3.5]壬基、2-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬基、2-氮雜螺[4.5]癸基、2-甲基-2-氮雜螺[4.5]癸基、2-氧雜-氮雜螺[3.4]辛基、2-氧雜-氮雜螺[3.4]辛-6-基及其類似基團。在多環雜環烷基的情況下，雜環烷基中僅一個環需要為非芳族(例如4,5,6,7-四氫苯并[c]異噁唑基)。

【0046】 如本文所使用，術語「芳基」包括具有芳族性的基團，包括與一或多個芳環「結合」且環結構中不含有任何雜原子的基團或多環系統。術語芳基包括單價物質及二價物質。芳基之實例包括(但不限於)苯基、聯二苯、萘基及其類似基團。芳基宜為苯基。

【0047】 如本文所使用，術語「雜芳基」意欲包括穩定的5員、6員或7員單環芳族雜環或7員、8員、9員、10員、11員或12員雙環芳族雜

環，其由以下組成：碳原子；及一或多個獨立地選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子，例如1個或1至2個或1至3個或1至4個或1至5個或1至6個雜原子，或例如1、2、3、4、5或6個雜原子。氮原子可經取代或未經取代(亦即N或NR，其中R為H或如所定義之其他取代基)。氮及硫雜原子可視情況經氧化(亦即，N→O及$S(O)_p$，其中p = 1或2)。應注意，芳族雜環中S及O原子之總數不超過1。雜芳基之實例包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、異噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡嗪、嘧嗪、嘧啶及其類似基團。雜芳基亦可與並非芳族的脂環或雜環稠合或橋連，以形成多環系統(例如4,5,6,7-四氫苯并[c]異噁唑基)。

【0048】 此外，術語「芳基」及「雜芳基」包括多環芳基及雜芳基，例如三環、雙環芳基及雜芳基，例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、喹啉、異喹啉、萘啶、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、去氮嘌呤、吲哚嗪。

【0049】 環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳環可在一或多個環位置(例如，成環碳或諸如N之雜原子)處經如上文所描述之此類取代基取代，該等取代基例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、烷基胺基羰基、芳烷基胺基羰基、烯基胺基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基硫基羰基、磷酸根、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲

基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或者芳族或雜芳族部分。芳基及雜芳基亦可與並非芳族的脂環或雜環稠合或橋連，以形成多環系統(例如，萘滿、亞甲基二氧基苯基，諸如苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)。

【0050】 如本文所使用，術語「經取代」意謂指定原子上之任何一或多個氫原子經指定基團中之所選基團置換，其限制條件為不超出指定原子之正常原子價且取代產生穩定化合物。當取代基為側氧基或酮基(亦即=O)時，原子上之2個氫原子經置換。酮基取代基不存在於芳族部分上。如本文所使用之環雙鍵為在兩個相鄰環原子之間所形成之雙鍵(例如，C=C、C=N或N=N)。「穩定化合物」及「穩定結構」意指足夠穩固能經受自反應混合物分離至適用純度且調配成有效治療劑的化合物。

【0051】 當展示連至取代基之鍵與連接環中之兩個原子的鍵交叉時，則此取代基可鍵結至該環上之任何原子。若所列取代基未指示此類取代基鍵結至指定化學式之化合物的其餘部分的原子，則此類取代基可經此類化學式中的任何原子鍵結。取代基及/或變數之組合僅當此類組合產生穩定化合物時才容許。

【0052】 當任何變數(例如，R)在化合物之任何組分或式中出現超過一次時，其在每次出現時之定義獨立於其在其他每次出現時之定義。因此，舉例而言，若展示基團經0至2個R部分取代，則該基團可視情況經至多兩個R部分取代，且R在每次出現時獨立地選自R之定義。又，取代基及/或變數之組合僅當此類組合產生穩定化合物時才容許。

【0053】 如本文所使用，術語「羥基(hydroxy/hydroxyl)」包括具有-OH或-O-之基團。

【0054】 如本文所使用，術語「鹵基」或「鹵素」係指氟基、氯

基、溴基及碘基。

【0055】 術語「鹵烷基」或「鹵烷氧基」係指經一或多個鹵素原子取代之烷基或烷氧基。

【0056】 如本文所使用，術語「視情況經取代之鹵烷基」係指用指定取代基置換一或多個烴主鏈碳原子上之一或多個氫原子的未經取代鹵烷基。此類取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸根、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或者芳族或雜芳族部分。

【0057】 如本文所使用，術語「烷氧基(alkoxy/alkoxyl)」包括共價連接至氧原子之經取代及未經取代烷基、烯基及炔基。烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基。經取代烷氧基之實例包括鹵代烷氧基。烷氧基可經如下基團取代：烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸根、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲

基)、甲脒基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或者芳族或雜芳族部分。經鹵素取代之烷氧基之實例包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基及三氯甲氧基。

【0058】 如本文所使用，除非另外規定，否則表達「A、B或C中之一或多者」、「一或多個A、B或C」、「A、B及C中之一或多者」、「一或多個A、B及C」、「選自由A、B及C組成之群」、「選自A、B及C」及其類似者可互換使用，且皆係指自由A、B及/或C組成之群之選擇，亦即一或多個A、一或多個B、一或多個C或其任何組合。

【0059】 應理解，本發明提供用於合成本文所描述之任一化學式之化合物的方法。本發明亦提供根據以下流程以及實例中所展示之彼等流程合成本發明之各種所揭示化合物之詳細方法。

【0060】 應理解，在整個描述中，當組合物描述為具有、包括或包含特定組分時，組合物亦意欲基本上由所述組分組成或由所述組分組成。類似地，當將方法或製程描述為具有、包括或包含特定製程步驟時，所述製程亦基本上由所述製程步驟組成或由所述製程步驟組成。另外，應理解步驟次序或用於執行特定動作之次序並不重要，只要本發明保持可操作即可。此外，可同時進行兩個或多於兩個步驟或動作。

【0061】 應理解，本發明之合成製程可容許各種官能基，因此可使用各種經取代之起始物質。該等製程通常在整個過程結束或接近結束時提供所需最終化合物，但在某些情況下可能需要將化合物進一步轉化成其醫藥學上可接受之鹽。

【0062】 應理解，本發明之化合物可以多種方式使用市售起始物質、文獻中已知之化合物或自容易製備之中間物，藉由採用熟習此項技術者已知或根據本文中之教示對於熟習此項技術者顯而易見之標準合成方法及程序來製備。製備有機分子及官能基轉化及操作之標準合成方法及程序可自相關科學文獻或自該領域之標準教科書獲得。儘管不限於任一個或若干個來源，但經典本文為熟習此項技術者已知的有機合成之適用及認可的參考教科書，諸如Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第5版, John Wiley & Sons: New York, 2001；Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999；R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989)；L. Fieser及M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994)；及L. Paquette編, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)，其以引用之方式併入本文中。

【0063】 一般熟習此項技術者應注意，在本文所描述之反應序次及合成流程期間，某些步驟之次序可改變，諸如保護基之引入及去除。一般熟習此項技術者將認識到，某些基團可能需要經由使用保護基而免受反應條件影響。保護基亦可用於區分分子中之類似官能基。保護基之清單以及引入及去除此等基團之方式可見於Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999中。

【0064】 應理解，除非另外說明，否則治療方法之任何描述包括使

用化合物來提供如本文所描述之此類治療或預防，以及使用化合物來製備用於治療或預防此類病狀之藥劑。治療包括人類或非人類動物(包括嚙齒動物及其他疾病模型)之治療。

【0065】 如本文所使用，術語「個體」可與術語「有需要之個體」互換，其兩者均係指患有疾病或罹患疾病之風險增加的個體。「個體」包括哺乳動物。哺乳動物可例如為人類或適合的非人類哺乳動物，例如靈長類動物、小鼠、大鼠、犬、貓、牛、馬、山羊、駱駝、羊或豬。個體亦可為鳥或家禽。在一個實施例中，哺乳動物為人類。有需要之個體可為已預先經診斷或確定為患有本文所揭示之疾病或病症的個體。有需要之個體亦可為例如患有本文所揭示之疾病或病症的個體。替代地，有需要之個體可為相對於普通群體而言罹患此類疾病或病症之風險增加的個體(亦即，相對於普通群體而言傾向於患上此類病症之個體)。有需要之個體對於本文所揭示之疾病或病症(亦即，對治療沒有反應或尚未具有反應的本文所揭示疾病或病症)可具有難治性或抗性。個體可能在治療開始時便具有抗性或其可能在治療期間變得具有抗性。在一些實施例中，有需要之個體接受了用於本文所揭示疾病或病症之所有已知有效療法且皆未成功。在一些實施例中，有需要之個體接受了至少一種先前療法。

【0066】 如本文所使用，術語「治療(treating/treat)」描述出於防治疾病、病狀或病症之目的對患者之管理及護理，且包括投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物，以緩解疾病、病狀或病症之症狀或併發症或消除該疾病、病狀或病症。術語「治療」亦可包括對活體外細胞或動物模型之治療。

【0067】 應理解，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、多晶型

物或溶劑合物可或亦可用於預防相關疾病、病狀或病症，或用於鑑別用於此類目的之合適候選物。

【0068】 如本文所使用，術語「預防(preventing/prevent)」或「保護...免受(protecting against)」描述減少或消除此類疾病、病狀或病症之症狀或併發症之發作。

【0069】 應理解，對於本文所論述之已知技術或等效技術之詳細描述，熟習此項技術者可參考通用參考教科書。此等教科書包括Ausubel等人, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005)；Sambrook等人, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (第3版), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000)；Coligan等人, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.；Enna等人, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.；Fingl等人, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第18版 (1990)。當然，在進行或使用本發明之態樣時亦可參考此等教科書。

【0070】 應理解，本發明亦提供醫藥組合物，其包含本文所描述之任何化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑之組合。

【0071】 如本文所使用，術語「醫藥組合物」為呈適合投與給個體之形式的含有本發明化合物之調配物。在一個實施例中，醫藥組合物呈散裝形式或單位劑型。單位劑型為各種形式中之任一者，包括例如膠囊、IV袋、錠劑、氣霧劑吸入器上的單個泵或小瓶。組合物之單位劑量中活性成分(例如，所揭示化合物或其鹽、水合物、溶劑合物或異構物之調配物)之

量為有效量，且根據所涉及之特定治療而改變。熟習此項技術者將瞭解，有時需要取決於患者之年齡及病狀對劑量進行常規改變。劑量將亦取決於投藥途徑。涵蓋各種途徑，包括經口、經肺、經直腸、非經腸、經皮、經皮下、經靜脈內、經肌肉內、經腹膜內、經吸入、經頰、經舌下、經胸膜內、經鞘內、經鼻內及其類似途徑。用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括散劑、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。在一個實施例中，活性化合物在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及所需的任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0072】 如本文所使用，術語「醫藥學上可接受」係指彼等化合物、陰離子、陽離子、物質、組合物、載劑及/或劑型在合理醫學判斷之範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，且與合理益處/風險比率相匹配。

【0073】 如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之賦形劑」意謂適用於製備一般安全、無毒且在生物學及其他方面都並非不合需要之醫藥組合物的賦形劑，且包括對於獸醫用途以及人類醫藥用途可接受之賦形劑。如本說明書及申請專利範圍中所使用之「醫藥學上可接受之賦形劑」包括一種及多於一種此類賦形劑。

【0074】 應理解，本發明之醫藥組合物經調配成與其預期投藥途徑相容。投藥途徑之實例包括非經腸，例如經靜脈內、經皮內、經皮下、經口(例如攝食)、吸入、經皮(經局部)及經黏膜投藥。用於非經腸、經皮內或經皮下施用之溶液或懸浮液可包括以下組分：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液、不揮發性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或

亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及張力調節劑，諸如氯化鈉或右旋糖。可用酸或鹼，諸如鹽酸或氫氧化鈉調節pH。非經腸製劑可封裝於由玻璃或塑膠製成的安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。

【0075】 應理解，本發明之化合物或醫藥組合物可以目前用於化學療法治療的許多熟知方法向個體投與。舉例而言，本發明化合物可注射至血流或體腔中，或經口服用，或藉由貼片經由皮膚施加。所選擇的劑量應足以構成有效治療但尚未高到產生不可接受的副作用。在治療期間及治療後一段合理時間內，較佳應密切監測患者之疾病狀況(例如本文所揭示之疾病或病症)及健康狀況之狀態。

【0076】 如本文所使用，術語「治療有效量」係指治療、改善或預防所鑑別疾病或病狀或展現可偵測之治療或抑制效果的醫藥劑之量。可藉由此項技術中已知之任何分析方法偵測效果。用於個體之確切有效量將取決於個體之體重、身材及健康狀況；病狀之性質及程度；及針對投藥所選擇的治療性或治療劑組合。給定情況之治療有效量可藉由在臨床醫師之技能及判斷內之常規實驗確定。

【0077】 應理解，任何化合物之治療有效量最初可在例如贅生性細胞之細胞培養分析中，或在通常為大鼠、小鼠、兔、犬或豬之動物模型中加以估計。動物模型亦可用於確定投與之適當濃度範圍及途徑。該等資訊可隨後用於確定適用於投與給人類之劑量及途徑。治療/預防功效及毒性可藉由標準醫藥學程序在細胞培養物或實驗動物中測定，例如ED_{50} (在群體之50%中治療有效之劑量)及LD_{50} (導致群體之50%死亡之劑量)。毒性作用與治療作用之間的劑量比係治療指數，且其可表示為比率

LD_{50}/ED_{50}。展現大治療指數之醫藥組合物為較佳的。劑量可視所用劑型、患者之敏感性及投藥途徑而定在此範圍內變化。

【0078】 調節劑量及投與以提供充足量之活性劑或維持所要效果。可考慮之因素包括疾病病況之嚴重程度；個體之一般健康狀況；個體之年齡、體重及性別；飲食；投藥之時間及頻率；藥物組合；反應敏感性；及對療法之耐受性/反應。取決於特定調配物之半衰期及清除率，長效醫藥組合物可每3至4天、每週投與或每兩週投與一次。

【0079】 含有本發明之活性化合物之醫藥組合物可以一般已知的例如藉助於習知的混合、溶解、粒化、製糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、包覆或凍乾製程的方式來製造。醫藥組合物可使用一或多種醫藥學上可接受之載劑以習知方式調配，該等載劑包含促進將活性化合物加工成醫藥學上可使用的製品的賦形劑及/或助劑。當然，適當的調配物取決於所選擇的投藥途徑。

【0080】 適合可注射使用之醫藥組合物包括無菌水溶液(在水溶性情況下)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。對於靜脈內投藥，適合載劑包括生理鹽水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在所有情況下，該組合物必須為無菌的且應為流體，其流動性達到存在易注射性之程度。其在製造及儲存條件下必須穩定，且必須保護其免遭諸如細菌及真菌之微生物之污染作用。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物之溶劑或分散介質。可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。微生物作用之預防可藉由各種抗細菌

劑及抗真菌劑達成，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、抗壞血酸、硫柳汞及其類似物。在許多情況下，組合物中將較佳包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露糖醇及山梨糖醇)及氯化鈉。可藉由將延遲吸收之試劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)包括在組合物中而實現可注射組合物之延長吸收。

【0081】 無菌可注射溶液可如下製備：將所需量之活性化合物視需要與上文列舉之一種成分或成分組合一起併入適當溶劑中，隨後過濾滅菌。一般而言，分散液藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及來自上文所列舉的所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌散劑之情況下，製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥，其自其先前經無菌過濾之溶液產生活性成分加上任何其他所需成分之散劑。

【0082】 口服組合物通常包括惰性稀釋劑或可食用的醫藥學上可接受之載劑。其可封裝於明膠膠囊中或壓縮成錠劑。出於經口治療投與之目的，活性化合物可併有賦形劑且以錠劑、糖衣錠或膠囊形式使用。亦可使用適用作漱口劑之流體載劑製備口服組合物，其中流體載劑中之化合物經口施用且漱口並吐掉或吞咽。可包括醫藥學上相容之黏合劑及/或佐劑物質作為組合物之一部分。錠劑、丸劑、膠囊、糖衣錠及其類似物可含有以下成分或具有類似性質之化合物中之任一者：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如褐藻酸、澱粉羥基乙酸鈉(Primogel)或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或Sterotes；滑動劑，諸如膠狀二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如胡椒薄荷、水楊酸甲酯或橙調味劑。

【0083】 對於藉由吸入之投藥，化合物以氣霧劑噴霧之形式自含有合適推進劑(例如，諸如二氧化碳之氣體)之加壓容器或分配器或噴霧器遞

送。

【0084】 全身性投藥亦可藉由經黏膜或經皮方式。對於經黏膜或經皮投與，在調配物中使用適於待滲透之障壁的滲透劑。此類滲透劑一般為此項技術中已知的，且對於經黏膜投與，包括例如清潔劑、膽汁鹽及梭鏈孢酸衍生物。經黏膜投與可經由使用經鼻噴霧或栓劑實現。對於經皮投與，如此項技術中一般已知將活性化合物調配成軟膏、油膏、凝膠或乳膏。

【0085】 活性化合物可用將防止化合物自體內快速排除的醫藥學上可接受之載劑製備，諸如控制釋放型調配物，包括植入物及微囊封遞送系統。可使用可生物降解的生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此類調配物之方法將為一般熟習此項技術者顯而易見的。該等物質亦可自Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc.商購。脂質體懸浮液(包括靶向具有針對病毒抗原之單株抗體之經感染細胞的脂質體)亦可用作醫藥學上可接受之載劑。此等物質可根據熟習此項技術者已知之方法製備，例如美國專利第4,522,811號中所描述。

【0086】 為了易於投藥及劑量均一性而按單位劑型來調配經口或非經腸組合物為尤其有利的。如本文所使用，單位劑型係指適合以單位劑量用於待治療之個體的實體離散單元；各單元均含有預定量之活性化合物，經計算與所需醫藥載劑聯合產生所需治療效果。本發明之單位劑型的規格藉由且直接視活性化合物之獨特特徵及待實現之特定治療作用而規定。

【0087】 在治療性應用中，根據本發明使用之醫藥組合物的劑量視以下而變化：藥劑，接受患者之年齡、體重及臨床病狀，及投與療法的臨

床醫生或醫師的經驗及判斷，以及影響所選劑量之其他因素。一般而言，劑量應足以引起本文所揭示疾病或病症之症狀之減緩且較佳消退，且較佳亦使疾病或病症完全消退。劑量可在每天約0.01 mg/kg至每天約5000 mg/kg之範圍內變化。在較佳態樣中，劑量可在每天約1 mg/kg至每天約1000 mg/kg之範圍內變化。在一態樣中，劑量將介於約0.1毫克/天至約50公克/天；約0.1毫克/天至約25公克/天；約0.1毫克/天至約10公克/天；約0.1毫克至約3公克/天；或約0.1毫克至約1公克/天之範圍內，呈單次、分散或連續劑量(該劑量可針對患者之體重(以kg為單位)、體表面積(以m^2為單位)及年齡(以歲為單位)加以調整)。醫藥劑之有效量為提供如臨床醫生或其他合格觀測者所述之客觀可鑑別之改善的量。存活及生長之改善表示消退。如本文所使用，術語「劑量有效方式」係指在個體或細胞中產生所要生物效果的活性化合物的量。

【0088】 應理解，醫藥組合物可連同投藥說明書一起包括於容器、包裝或分配器中。

【0089】 應理解，對於能夠進一步形成鹽的本發明化合物而言，所有此等形式亦涵蓋在所主張的本發明之範疇內。

【0090】 如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之衍生物，其中母化合物藉由形成其酸鹽或鹼鹽而改性。醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼金屬鹽或有機鹽；以及其類似物。醫藥學上可接受之鹽包括母化合物與例如無毒性無機酸或有機酸形成之習知無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，此類習知無毒鹽包括(但不限於)衍生自無機酸及有機酸之鹽，所述酸選自2-乙醯氧基苯甲酸、2-羥基乙烷磺酸、乙酸、抗

壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、檸檬酸、依地酸(edetic acid)、乙烷二磺酸、1,2-乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、乙醇醯基對胺苯基胂酸、己基間苯二酚酸、海巴胺酸(hydrabamic acid)、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、羥基順丁烯二酸、羥基萘甲酸、羥乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲烷磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、亞乙酸、丁二酸、胺磺酸、胺基苯磺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸以及常見胺基酸，例如甘胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、精胺酸等。

【0091】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、二乙胺鹽、膽鹼鹽、葡甲胺鹽、苄星青黴素鹽(benzathine salt)、緩血酸胺鹽、氨鹽、精胺酸鹽或離胺酸鹽。

【0092】 醫藥學上可接受之鹽之其他實例包括己酸、環戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、黏康酸及其類似者。本發明亦涵蓋母化合物中存在的酸性質子經金屬離子置換或與有機鹼配位所形成的鹽，金屬離子例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子，有機鹼諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、N-甲基還原葡糖胺及其類似者。應理解，在鹽形式中，化合物與鹽之陽離子或陰離子之比率可為1:1，或1:1以外的任何比率，例如3:1、2:1、1:2或1:3。

【0093】 應理解，對醫藥學上可接受之鹽的所有提及皆包括該鹽如本文所定義之溶劑加合形式(溶劑合物)或晶體形式(多晶型物)。

【0094】 化合物或其醫藥學上可接受之鹽經口、經鼻、經皮、經肺、經吸入、經頰、經舌下、經腹膜內、經皮下、經肌肉內、經靜脈內、經直腸、經胸膜內、經鞘內及非經腸投與。在一個實施例中，化合物經口投與。熟習此項技術者將公認特定投藥途徑之優勢。

【0095】 使用化合物之給藥方案係根據各種因素進行選擇，包括患者之類型、種類、年齡、體重、性別及醫學病狀；待治療病狀之嚴重程度；投藥途徑；患者之腎臟及肝臟功能；及所使用的特定化合物或其鹽。熟習此項技術之一般醫師或獸醫可容易地確定及開立用於預防、對抗或阻止病狀進展所需之藥物的有效量。

【0096】 調配及投與本發明之所揭示化合物的技術可見於*Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 第19版, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)中。在一實施例中，本文所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑組合用於醫藥製劑中。合適的醫藥學上可接受之載劑包括惰性固體填充劑或稀釋劑及無菌水溶液或有機溶液。化合物將以足以提供介於本文所描述範圍內之所需劑量的量存在於此類醫藥組合物中。

【0097】 除非另外指明，否則本文所用之所有百分比及比率均以重量計。本發明之其他特徵及優勢自不同實例顯而易見。所提供的實例說明適用於實踐本發明之不同組分及方法。該等實例不限制所主張之本發明。基於本發明，熟習此項技術者可識別且採用適用於實踐本發明之其他組份及方法。

【0098】 在本文所描述之合成流程中，出於簡單起見可描繪化合物之一個特定組態。此類特定組態不應解釋為使本發明限於一種或另一種異

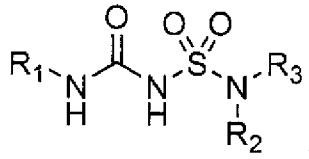
構體、互變異構體、區位異構體或立體異構體，其亦不排除異構體、互變異構體、區位異構體或立體異構體之混合物；然而應理解，所給定的異構體、互變異構體、區位異構體或立體異構體與另一種異構體、互變異構體、區位異構體或立體異構體相比可具有更高的活性水準。

【0099】 本文所引用之所有公開案及專利文獻均以引用的方式併入本文中，其引用程度就如同特定且個別地將各此類公開案或文獻以引用的方式併入本文中一般。公開案及專利文獻之引用不視為承認任何公開案及專利文獻係相關先前技術，且並不構成承認該等公開案及專利文獻之內容或日期。本發明現已以書面描述方式進行描述，熟習此項技術者將認識到本發明可在多種實施例中實施且前述描述及以下實例係出於說明的目的且不限制隨後的申請專利範圍。

【0100】 如本文所使用，片語「本發明化合物」係指本文中一般及特定揭示的彼等化合物。

本發明化合物

【0101】 在一些態樣中，本發明係關於一種式(I)化合物：



(I)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R_1}$為C_3-C_{16}環烷基或C_5-C_{10}芳基，其中C_3-C_8單環環烷基、多環環烷基或C_5-C_6芳基視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代；其中各$\mathbf{R_{1S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基或鹵基；

$\mathbf{R_2}$為$-(C\mathbf{X_2}\mathbf{X_2})_n-\mathbf{R_{2S}}$，其中n為0、1或2，且各$\mathbf{X_2}$獨立地為H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基或$C_2$-$C_6$炔基，其中$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基或$C_2$-$C_6$炔基

視情況經一或多個鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代；

$\mathbf{R_{2S}}$為4員至8員雜環烷基，其視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代；且

$\mathbf{R_3}$為7員至12員雜環烷基或者5員或6員雜芳基，其視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基，其中C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基或C_3-C_8雜環烷基視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代。

【0102】 應理解，對於式(I)化合物，$\mathbf{R_1}$、$\mathbf{R_{1S}}$、$\mathbf{R_2}$、$\mathbf{R_{2S}}$、$\mathbf{R_3}$及$\mathbf{R_{3S}}$可分別選自本文所描述之基團(若適用)，且本文針對$\mathbf{R_1}$、$\mathbf{R_{1S}}$、$\mathbf{R_2}$、$\mathbf{R_{2S}}$、$\mathbf{R_3}$及$\mathbf{R_{3S}}$中之任一者所描述的任何基團可與本文針對$\mathbf{R_1}$、$\mathbf{R_{1S}}$、$\mathbf{R_2}$、$\mathbf{R_{2S}}$、$\mathbf{R_3}$及$\mathbf{R_{3S}}$中之其餘一或多者所描述的任何基團組合(若適用)。

【0103】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為C_3-C_{16}環烷基或C_5-C_{10}芳基，其中C_3-C_8單環環烷基或C_8-C_{16}多環環烷基視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代。

【0104】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為C_3-C_7單環環烷基、C_8-C_{16}多環環烷基或C_5-C_{10}芳基，其中C_3-C_8單環環烷基或C_8-C_{16}多環環烷基視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代。

【0105】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為C_3-C_7單環環烷基、C_9-C_{10}雙環環烷基、C_{12}-C_{16}三環環烷基或C_5-C_{10}芳基，其中C_3-C_7單環環烷基、C_9-C_{10}雙環環烷基或C_{12}-C_{16}三環環烷基視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代。

【0106】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為C_3-C_7單環環烷基、多環環烷基或

C_5-C_{10}芳基，其中C_3-C_7單環環烷基、多環環烷基或C_5-C_6芳基視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代。

【0107】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為C_3-C_7單環環烷基、C_8-C_{16}多環環烷基或C_5-C_{10}芳基，其中C_3-C_7單環環烷基、C_8-C_{16}多環環烷基或C_5-C_6芳基視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代。

【0108】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為C_3-C_7單環環烷基、C_9-C_{10}雙環環烷基、C_{12}-C_{16}三環環烷基或C_5-C_{10}芳基，其中C_3-C_7單環環烷基、C_9-C_{10}雙環環烷基、C_{12}-C_{16}三環環烷基或C_5-C_{10}芳基視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代。

【0109】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代之C_3-C_7單環環烷基。

【0110】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代之C_3-C_7單環飽和環烷基。

【0111】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代之C_3-C_7單環部分飽和環烷基。

【0112】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代之C_9-C_{10}雙環環烷基。

【0113】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代之C_9-C_{10}雙環飽和環烷基。

【0114】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代之C_9-C_{10}雙環部分飽和環烷基。

【0115】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{1S}}$取代之C_{12}-C_{16}三環環烷基。

【0183】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為C_1-C_6鹵烷基(例如，經一或多個鹵素取代之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)。

【0184】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為-CH_2F、-CHF_2、-CF_3。

【0185】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為-CH_2F。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為-CHF_2。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為-CF_3。

【0186】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6鹵烷氧基。

【0187】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為C_1-C_6烷氧基。

【0188】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為甲氧基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為乙氧基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為丙氧基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為丁氧基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為戊氧基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為己氧基。

【0189】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為C_1-C_6鹵烷氧基(例如，經一或多個鹵素取代之甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基或己氧基)。

【0190】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為鹵甲氧基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為鹵乙氧基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為鹵丙氧基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為鹵丁氧基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為鹵戊氧基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為鹵己氧基。

【0191】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為-OCF_3。

【0192】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為-OCH_2CF_3。

【0193】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為鹵基。

【0194】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為F、Cl、Br或I。

【0195】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為F或Cl。

【0196】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為F。

【0197】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為Cl。

【0198】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為甲基、乙基、異丙基、異丁基、第二丁基、甲氧基、乙氧基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CF_3$、F或Cl。

【0199】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為$\mathbf{R_{2S}}$。

【0200】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為$-(C\mathbf{X_2}\mathbf{X_2})_n-\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1或2。

【0201】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為$-(C\mathbf{X_2}\mathbf{X_2})-\mathbf{R_{2S}}$。

【0202】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為$-(C\mathbf{X_2}\mathbf{X_2})_2-\mathbf{R_{2S}}$。

【0203】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為$-(CH_2)_n-\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1。在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為$-(CH_2)_n-\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2。

【0204】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{X_2}$為H。

【0205】 在一些實施例中，各$\mathbf{X_2}$為H。

【0206】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{X_2}$為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基視情況經一或多個鹵基 、-CN、-OH、$-O(C_1$-C_6烷 基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷 基)、$-N(C_1$-C_6烷基)$_2$或側氧基取代。

【0207】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{X_2}$為視情況經一或多個鹵基、-CN、-OH、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基)$_2$或側氧基取代之C_1-C_6烷基(例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)。

【0208】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{X_2}$為C_1-C_6烷基(例如，甲基、

乙基、丙基、丁基、戊基或己基)。

【0209】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{X_2}$為視情況經一或多個鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代之C_2-C_6烯基(例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基)。

【0210】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{X_2}$為C_2-C_6烯基(例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基)。

【0211】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{X_2}$為視情況經一或多個鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代之C_2-C_6炔基(例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基)。

【0212】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{X_2}$為C_2-C_6炔基(例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基)。

【0213】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代之4員至8員雜環烷基。

【0214】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-NH_2或側氧基取代之4員至8員雜環烷基。

【0215】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基或側氧基取代之4員至8員雜環烷基。

【0216】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之4員至8員雜環烷基。

【0217】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為4員至8員雜環烷基。

【0218】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為5員至8員雜環烷基。

【0219】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為5員至7員雜環烷基。

【0220】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為5員至6員雜環烷基。

【0221】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為具有一或多個選自N及O之雜原子的5員或6員雜環烷基。

【0222】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為具有一個選自N及O之雜原子的5員或6員雜環烷基。

【0223】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為具有兩個選自N或O之雜原子的5員或6員雜環烷基。

【0224】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為6員雜環烷基。

【0225】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代之6員雜環烷基。

【0226】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之6員雜環烷基。

【0227】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之6員雜環烷基。

【0228】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之6員雜環烷基。

【0229】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之6員雜環烷基。

【0230】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之四氫哌嗪基。

【0231】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之四氫哌嗪基。

【0232】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之四氫哌嗪基。

【0233】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之四氫哌嗪基。

【0234】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個甲基取代之四氫哌嗪基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個乙基取代之四氫哌嗪基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個丙基取代之四氫哌嗪基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個丁基取代之四氫哌嗪基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個戊基取代之四氫哌嗪基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個己基取代之四氫哌嗪基。

【0235】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個側氧基取代之四氫哌嗪基。

【0236】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6鹵烷基(例如，視情況經一或多個鹵基取代之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)取代之四氫哌嗪基。

【0237】 在一些實施例中，R_{2S}為

員雜環烷基。

【0264】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2s}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之6員雜環烷基。

【0265】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2s}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之四氫哌喃基。

【0266】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2s}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之哌啶基。

【0267】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2s}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之嗎啉基。

【0268】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2s}}$為6員雜環烷基。

【0269】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2s}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之6員雜環烷基。

【0270】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2s}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之四氫哌喃基。

【0271】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2s}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之哌啶基。

【0272】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2s}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之嗎啉基。

【0273】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為5員雜環烷基。

【0274】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、

C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代之5員雜環烷基。

【0275】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之5員雜環烷基。

【0276】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之5員雜環烷基。

【0277】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之5員雜環烷基。

【0278】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之5員雜環烷基。

【0279】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之四氫呋喃基。

【0280】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之四氫呋喃基。

【0281】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之四氫呋喃基。

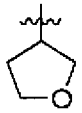
【0282】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之四氫呋喃基。

【0283】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個甲基取代之四氫呋喃基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個乙基取代之四氫呋喃基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個丙基取代之四氫呋喃基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個丁基取代之四氫呋喃基。

在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個戊基取代之四氫呋喃基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個己基取代之四氫呋喃基。

【0284】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個側氧基取代之四氫呋喃基。

【0285】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6鹵烷基(例如，視情況經一或多個鹵基取代之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)取代之四氫呋喃基。

【0286】 在一些實施例中，R_{2S}為  。

【0287】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之吡咯啶基。

【0288】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之吡咯啶基。

【0289】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之吡咯啶基。

【0290】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之吡咯啶基。

【0291】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個甲基取代之吡咯啶基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個乙基取代之吡咯啶基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個丙基取代之吡咯啶基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個丁基取代之吡咯啶基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個戊基取代之吡咯啶基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個己基取代之吡咯啶基。

【0292】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個側氧基取代之

【0300】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之5員雜環烷基。

【0301】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之四氫呋喃基。

【0302】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之吡咯啶基。

【0303】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為5員雜環烷基。

【0304】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之5員雜環烷基。

【0305】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之四氫呋喃基。

【0306】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之吡咯啶基。

【0307】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為4員雜環烷基。

【0308】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代之4員雜環烷基。

【0309】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之4員雜環烷基。

【0310】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之4員雜環烷基。

【0311】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之4員雜環烷基。

【0312】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之4員雜環烷基。

【0313】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氧雜環丁基。

【0314】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之氧雜環丁基。

【0315】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之氧雜環丁基。

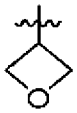
【0316】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之氧雜環丁基。

【0317】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個甲基取代之氧雜環丁基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個乙基取代之氧雜環丁基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個丙基取代之氧雜環丁基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個丁基取代之氧雜環丁基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個戊基取代之氧雜環丁基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個己基取代之氧雜環丁基。

【0318】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個側氧基取代之氧雜環丁基。

【0319】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6鹵烷基(例

如，視情況經一或多個鹵基取代之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)取代之氧雜環丁基。

【0320】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為  。

【0321】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氮雜環丁基。

【0322】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之氮雜環丁基。

【0323】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之氮雜環丁基。

【0324】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之氮雜環丁基。

【0325】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個甲基取代之氮雜環丁基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個乙基取代之氮雜環丁基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個丙基取代之氮雜環丁基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個丁基取代之氮雜環丁基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個戊基取代之氮雜環丁基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個己基取代之氮雜環丁基。

【0326】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個側氧基取代之氮雜環丁基。

【0327】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6鹵烷基(例如，視情況經一或多個鹵基取代之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)取代之氮雜環丁基。

視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之4員雜環烷基。

【0339】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氧雜環丁基。

【0340】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氮雜環丁基。

【0341】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為7員雜環烷基。

【0342】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代之7員雜環烷基。

【0343】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之7員雜環烷基。

【0344】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之7員雜環烷基。

【0345】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之7員雜環烷基。

【0346】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之7員雜環烷基。

【0347】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氧雜環庚基。

【0348】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之氧雜環庚基。

【0349】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之氧雜環庚基。

【0350】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之氧雜環庚基。

【0351】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個甲基取代之氧雜環庚基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個乙基取代之氧雜環庚基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個丙基取代之氧雜環庚基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個丁基取代之氧雜環庚基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個戊基取代之氧雜環庚基。在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個己基取代之氧雜環庚基。

【0352】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個側氧基取代之氧雜環庚基。

【0353】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6鹵烷基(例如，視情況經一或多個鹵基取代之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)取代之氧雜環庚基。

【0354】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氮雜環庚基。

【0355】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之氮雜環庚基。

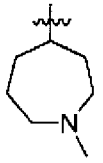
【0356】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之氮雜環庚基。

【0357】 在一些實施例中，R_{2S}為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之氮雜環庚基。

【0358】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個甲基取代之氮雜環庚基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個乙基取代之氮雜環庚基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個丙基取代之氮雜環庚基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個丁基取代之氮雜環庚基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個戊基取代之氮雜環庚基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個己基取代之氮雜環庚基。

【0359】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個側氧基取代之氮雜環庚基。

【0360】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6鹵烷基(例如，視情況經一或多個鹵基取代之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)取代之氮雜環庚基。

【0361】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為  。

【0362】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為0，且$\mathbf{R_{2S}}$為7員雜環烷基。

【0363】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為0，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之7員雜環烷基。

【0364】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為0，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氧雜環庚基。

【0365】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為0，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氮雜環庚基。

【0366】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2S}}$為7

員雜環烷基。

【0367】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之7員雜環烷基。

【0368】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氧雜環庚基。

【0369】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氮雜環庚基。

【0370】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為7員雜環烷基。

【0371】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之7員雜環烷基。

【0372】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氧雜環庚基。

【0373】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氮雜環庚基。

【0374】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為8員雜環烷基。

【0375】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代之8員雜環烷基。

【0376】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、

C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之8員雜環烷基。

【0377】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之8員雜環烷基。

【0378】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之8員雜環烷基。

【0379】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之8員雜環烷基。

【0380】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氧雜環辛基。

【0381】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之氧雜環辛基。

【0382】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之氧雜環辛基。

【0383】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之氧雜環辛基。

【0384】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個甲基取代之氧雜環辛基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個乙基取代之氧雜環辛基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個丙基取代之氧雜環辛基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個丁基取代之氧雜環辛基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個戊基取代之氧雜環辛基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個己基取代之氧雜環辛基。

【0385】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個側氧基取代之氧雜環辛基。

【0386】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6鹵烷基(例如，視情況經一或多個鹵基取代之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)取代之氧雜環辛基。

【0387】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氮雜環辛基。

【0388】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或側氧基取代之氮雜環辛基。

【0389】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基取代之氮雜環辛基。

【0390】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之氮雜環辛基。

【0391】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個甲基取代之氮雜環辛基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個乙基取代之氮雜環辛基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個丙基取代之氮雜環辛基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個丁基取代之氮雜環辛基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個戊基取代之氮雜環辛基。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個己基取代之氮雜環辛基。

【0392】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個側氧基取代之氮雜環辛基。

【0393】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6鹵烷基(例如，視情況經一或多個鹵基取代之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)取代之氮雜環辛基。

【0394】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為$-(CH_2)_n-\mathbf{R_{2S}}$，其中n為0，且$\mathbf{R_{2S}}$為8

員雜環烷基。

【0395】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為0，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之8員雜環烷基。

【0396】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為0，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氧雜環辛基。

【0397】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為0，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氮雜環辛基。

【0398】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2S}}$為8員雜環烷基。

【0399】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之8員雜環烷基。

【0400】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氧雜環辛基。

【0401】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氮雜環辛基。

【0402】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為8員雜環烷基。

【0403】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之8員雜環烷基。

【0404】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為

視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氧雜環辛基。

【0405】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氮雜環辛基。

【0406】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代之螺雜環烷基。

【0407】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之螺雜環烷基。

【0408】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為0，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之螺雜環烷基。

【0409】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為1，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之螺雜環烷基。

【0410】 在一些實施例中，$\mathbf{R_2}$為-$(CH_2)_n$-$\mathbf{R_{2S}}$，其中n為2，且$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之螺雜環烷基。

【0411】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之螺7員雜環烷基。

【0412】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之螺7員雜環烷基。

【0413】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6鹵烷基取代之螺7員雜環烷基。

【0414】 在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之2-氮雜螺[3.3]庚烷。在一些實施例中，$\mathbf{R_{2S}}$為

【0427】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之8員至11員雜環烷基。

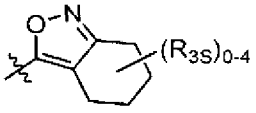
【0428】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為8員至11員雜環烷基。

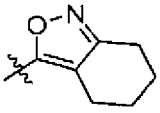
【0429】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之9員或10員雜環烷基。

【0430】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為9員或10員雜環烷基。

【0431】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之9員雜環烷基。

【0432】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為9員雜環烷基。

【0433】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為  。

【0434】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為  。

【0435】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員或6員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基，其中C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基或C_3-C_8雜環烷基視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或-CN取代。

【0436】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員或6員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基，其中C_1-C_6烷基視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代。

【0437】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員或6員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基，其中C_1-C_6烷基視情況經-O(C_1-C_6烷基)或-

$N(C_1\text{-}C_6$烷基$)_2$取代。

【0438】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員或6員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為$C_1\text{-}C_6$烷基、$C_1\text{-}C_6$鹵烷基、$C_3\text{-}C_8$環烷基、鹵基或$C_3\text{-}C_8$雜環烷基。

【0439】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員或6員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為$C_1\text{-}C_6$烷基或$C_1\text{-}C_6$鹵烷基。

【0440】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為具有一個、兩個或三個雜原子之5員或6員雜芳基。

【0441】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為具有一個、兩個或三個選自N及O之雜原子的5員或6員雜芳基。

【0442】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為具有一個選自N及O之雜原子的5員或6員雜芳基。

【0443】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為具有兩個選自N及O之雜原子的5員或6員雜芳基。

【0444】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為$C_1\text{-}C_6$烷基、$C_1\text{-}C_6$鹵烷基、$C_3\text{-}C_8$環烷基、鹵基或$C_3\text{-}C_8$雜環烷基，其中$C_1\text{-}C_6$烷基、$C_1\text{-}C_6$鹵烷基、$C_3\text{-}C_8$環烷基或$C_3\text{-}C_8$雜環烷基視情況經-O($C_1\text{-}C_6$烷基)、-N($C_1\text{-}C_6$烷基)$_2$、鹵基或-CN取代。

【0445】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為$C_1\text{-}C_6$烷基、$C_1\text{-}C_6$鹵烷基、$C_3\text{-}C_8$環烷基、鹵基或$C_3\text{-}C_8$雜環烷基，其中$C_1\text{-}C_6$烷基視情況經-O($C_1\text{-}C_6$烷基)、-N($C_1\text{-}C_6$烷基)$_2$、鹵基或-CN取代。

【0446】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員雜

芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基，其中C_1-C_6烷基視情況經-O(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$取代。

【0447】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基。

【0448】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或C_3-C_8環烷基。

【0449】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【0450】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基。

【0451】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之6員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基，其中C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基或C_3-C_8雜環烷基視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代。

【0452】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之6員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基。

【0453】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之6員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基。

【0454】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員或6員雜芳基。

基或C_3-C_8環烷基。

【0510】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【0511】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為C_1-C_6烷基(例如，直鏈或分支鏈)。

【0512】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為甲基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為乙基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為丙基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為丁基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為戊基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為己基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為異丙基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為異丁基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為異戊基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為異己基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為第二丁基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為第二戊基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為第二己基。

【0513】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基或C_3-C_8雜環烷基，其中C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基或C_3-C_8雜環烷基視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代。

【0514】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代之C_1-C_6烷基。

【0515】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-O(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$取代之C_1-C_6烷基。

【0516】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-O(C_1-C_6烷基)取代之C_1-C_6烷基(例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基)。

【0517】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-O(C_1-C_6烷基)取代之甲基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-O(C_1-C_6烷基)取代之乙基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-O(C_1-C_6烷基)取代之丙基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-O(C_1-C_6烷基)取代之丁基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-O(C_1-C_6烷基)取代之戊基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-O(C_1-C_6烷基)取代之己基。

【0518】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-N(C_1-C_6烷基)$_2$取代之C_1-C_6烷基(例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基)。

【0519】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-N(C_1-C_6烷基)$_2$取代之甲基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-N(C_1-C_6烷基)$_2$取代之乙基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-N(C_1-C_6烷基)$_2$取代之丙基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-N(C_1-C_6烷基)$_2$取代之丁基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-N(C_1-C_6烷基)$_2$取代之戊基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-N(C_1-C_6烷基)$_2$取代之己基。

【0520】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-CN取代之C_1-C_6烷基。

【0521】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-CN取代之甲基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-CN取代之乙基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-CN取代之丙基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-CN取代之丁基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-CN取代之戊基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經

-CN取代之己基。

【0522】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為C_1-C_6鹵烷基(例如，經一或多個鹵素取代之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)。

【0523】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代之C_1-C_6鹵烷基。

【0524】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2或-CH_2CF_3。

【0525】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為-CHF_2。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為-CH_2CHF_2。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為-CH_2CF_3。

【0526】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為C_3-C_8環烷基。

【0527】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代之C_3-C_8環烷基。

【0528】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為C_3-C_7環烷基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為C_3-C_6環烷基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為C_3-C_5環烷基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為C_3-C_4環烷基。

【0529】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為環丙基。

【0530】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為環丁基。

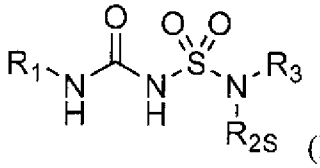
【0531】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為C_3-C_8雜環烷基。

【0532】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代之C_3-C_8雜環烷基。

【0533】 在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為C_3-C_7雜環烷基。在一些實施例中，至少一個$\mathbf{R_{3S}}$為C_3-C_6雜環烷基。在一些實施例中，至少一個

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_{1S}、R_2及R_3如本文中所描述。

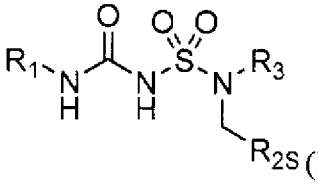
【0544】在一些實施例中，該化合物具有式(Ib-1)：



(Ib-1)

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_1、R_{2S}及R_3如本文中所描述。

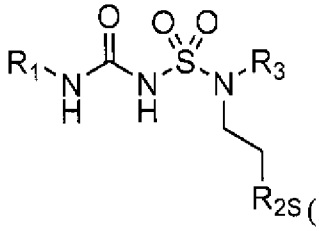
【0545】在一些實施例中，該化合物具有式(Ib-2)：



(Ib-2)

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_1、R_{2S}及R_3如本文中所描述。

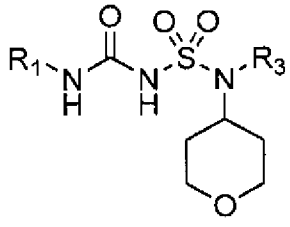
【0546】在一些實施例中，該化合物具有式(Ib-3)：



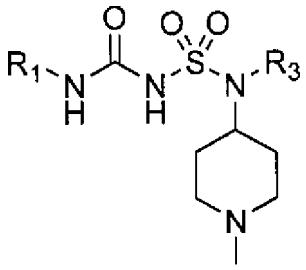
(Ib-3)

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_1、R_{2S}及R_3如本文中所描述。

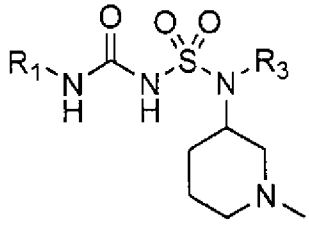
【0547】在一些實施例中，該化合物具有式(Ib-1a)、式(Ib-1b)或式(Ib-1c)中之任一者：



(Ib-1a)；



(Ib-1b)；



(Ib-1c)；

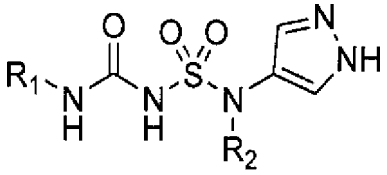
或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_1及R_3如本文中所描述。

【0548】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ib-1a)或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R_1**及**R_3**如本文中所描述。

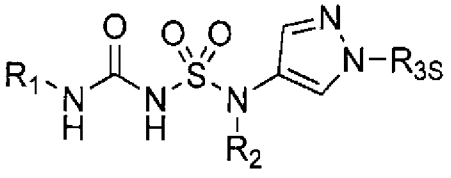
【0549】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ib-1b)或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R_1**及**R_3**如本文中所描述。

【0550】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ib-1c)或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R_1**及**R_3**如本文中所描述。

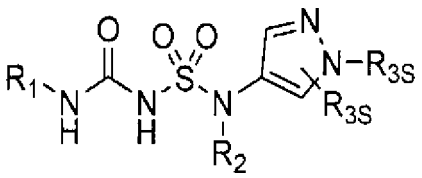
【0551】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Ic-3)或式(Ic-4)：



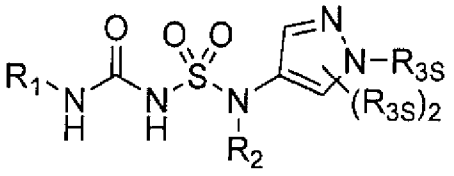
(Ic-1)，



(Ic-2)，



(Ic-3)，



(Ic-4)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_1、R_2及R_{3S}如本文中所描述。

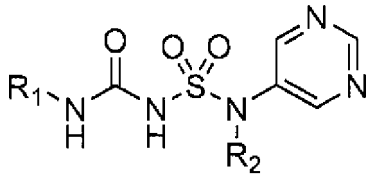
【0552】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ic-1)或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R_1**、**R_2**及**R_{3S}**如本文中所描述。

【0553】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ic-2)或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R_1**、**R_2**及**R_{3S}**如本文中所描述。

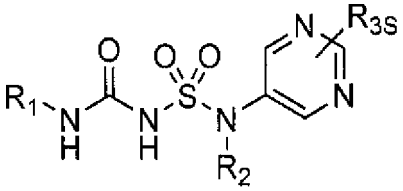
【0554】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ic-3)或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R_1**、**R_2**及**R_{3S}**如本文中所描述。

【0555】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ic-4)或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R_1**、**R_2**及**R_{3S}**如本文中所描述。

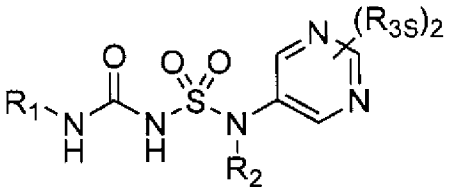
【0556】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ic-5)、式(Ic-6)、式(Ic-7)或式(Ic-8)：



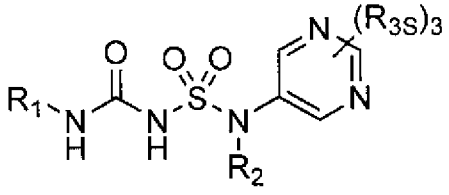
(Ic-5)，



(Ic-6)，



(Ic-7)，



(Ic-8)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_1、R_2及R_{3S}如本文中所描述。

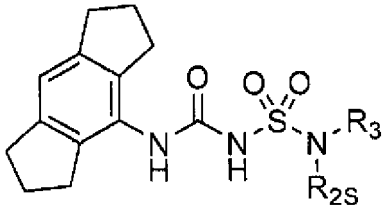
【0557】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ic-5)或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R_1}$、$\mathbf{R_2}$及$\mathbf{R_{3S}}$如本文中所描述。

【0558】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ic-6)或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R_1}$、$\mathbf{R_2}$及$\mathbf{R_{3S}}$如本文中所描述。

【0559】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ic-7)或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R_1}$、$\mathbf{R_2}$及$\mathbf{R_{3S}}$如本文中所描述。

【0560】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ic-8)或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R_1}$、$\mathbf{R_2}$及$\mathbf{R_{3S}}$如本文中所描述。

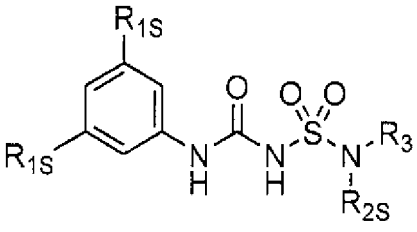
【0561】 在一些實施例中，該化合物具有式(Iab-1)：



(Iab-1)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_{2S}及R_3如本文中所描述。

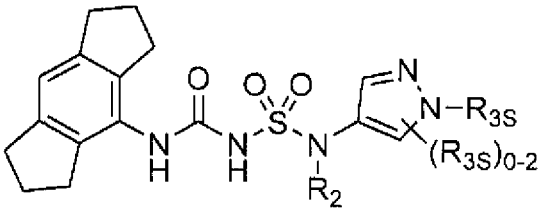
【0562】 在一些實施例中，該化合物具有式(Iab-2)：



(Iab-2)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_{1S}、R_{2S}及R_3如本文中所描述。

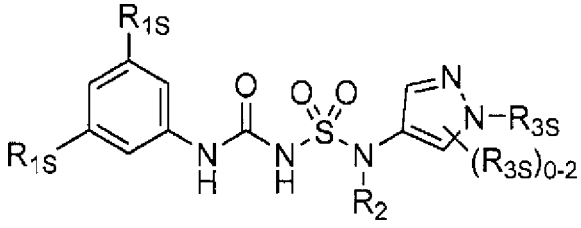
【0563】在一些實施例中，該化合物具有式(Iac-1)：



(Iac-1)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_2及R_{3S}如本文中所描述。

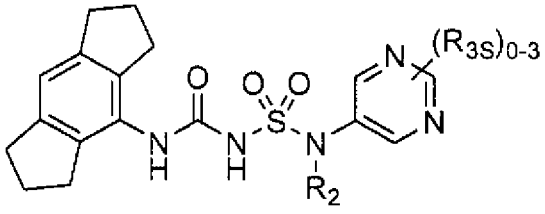
【0564】在一些實施例中，該化合物具有式(Iac-2)：



(Iac-2)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_{1S}、R_2及R_{3S}如本文中所描述。

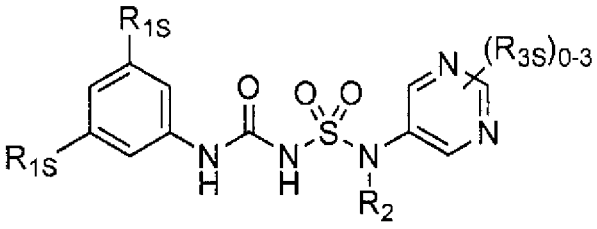
【0565】在一些實施例中，該化合物具有式(Iac-3)：



(Iac-3)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_2及R_{3S}如本文中所描述。

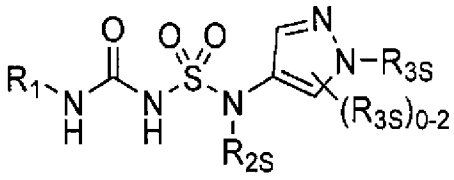
【0566】 在一些實施例中，該化合物具有式(Iac-4)：



(Iac-4)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_{1S}、R_2及R_{3S}如本文中所描述。

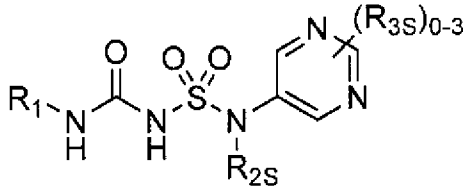
【0567】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ibc-1)：



(Ibc-1)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_1、R_{2S}及R_{3S}如本文中所描述。

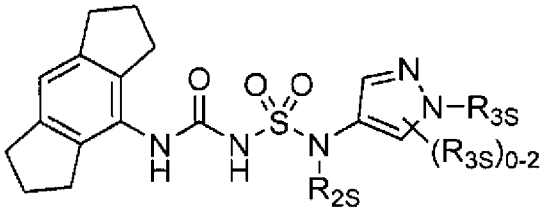
【0568】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ibc-2)：



(Ibc-2)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_1、R_{2S}及R_{3S}如本文中所描述。

【0569】 在一些實施例中，該化合物具有式(Iabc-1)：



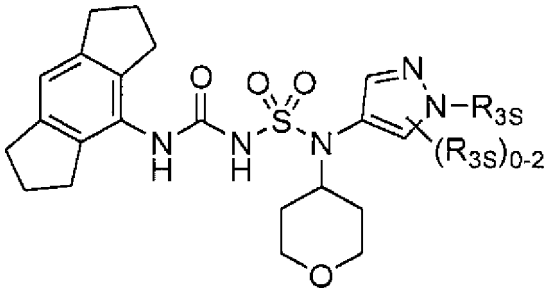
或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_{2S}及R_{3S}如本文中所描述。

【0570】 在一些實施例中，該化合物具有式(Iabc-1)，其中$\mathbf{R_{2S}}$為含有1或2個視情況選自N或O之雜原子的5員或6員雜環烷基。

【0571】 在一些實施例中，該化合物具有式(Iabc-1)，其中至少一個$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基。

【0572】 在一些實施例中，該化合物具有式(Iabc-1)，其中至少一個$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基，其中$\mathbf{R_{3S}}$視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代。

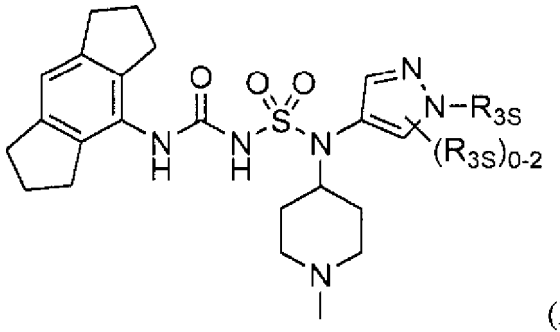
【0573】 在一些實施例中，該化合物具有式(Iabc-1a)：



(Iabc-1a)

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_{3S}如本文中所描述。

【0574】 在一些實施例中，該化合物具有式(Iabc-1b)：



(Iabc-1b)

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中R_{3S}如本文中所描述。

【0575】 應理解，對於本文所描述之該等化學式中任一者之化合物，R_1、R_{1S}、R_2、R_{2S}、R_3及R_{3S}可各自選自本文所描述之基團(若適用)，且本文針對R_1、R_{1S}、R_2、R_{2S}、R_3及R_{3S}中之任一者所描述的任何基團可與本文針對R_1、R_{1S}、R_2、R_{2S}、R_3及R_{3S}中其餘一或多者所描述的任何基團組合(若適用)。

【0576】 在一些實施例中，該化合物係選自表1及表2中所描述之化合物及其前藥及醫藥學上可接受之鹽。

【0577】 在一些實施例中，該化合物係選自表1及表2中所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0578】 在一些實施例中，該化合物係選自表1及表2中所描述之化合物。

【0579】 在一些實施例中，該化合物係選自表1中所描述之化合物及其前藥及醫藥學上可接受之鹽。

【0580】 在一些實施例中，該化合物係選自表1中所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0581】 在一些實施例中，該化合物係選自表1中所描述之化合物。

【0582】 在一些實施例中，該化合物係選自表2中所描述之化合物及其前藥及醫藥學上可接受之鹽。

【0583】 在一些實施例中，該化合物係選自表2中所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0584】 在一些實施例中，該化合物係選自表2中所描述之化合物。

【0589】 在一些實施例中，該化合物為表2中所描述之化合物及其前藥及醫藥學上可接受之鹽中之任一者的同位素衍生物。

【0590】 在一些實施例中，該化合物為表2中所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽中之任一者的同位素衍生物。

【0591】 在一些實施例中，該化合物為表2中所描述之化合物中之任一者的同位素衍生物。

【0592】 應理解，可使用各種本領域公認技術中之任一者來製備同位素衍生物。舉例而言，通常可藉由實施本文所描述之流程及/或實例中所揭示之程序，用經同位素標記之試劑代替非經同位素標記之試劑來製備同位素衍生物。

【0593】 在一些實施例中，同位素衍生物為經氘標記之化合物。

【0594】 在一些實施例中，同位素衍生物為具有本文所揭示之該等化學式之化合物中之任一者的經氘標記化合物。

【0595】 在一些實施例中，該化合物為表1中所描述之化合物及其前藥及醫藥學上可接受之鹽中之任一者的經氘標記化合物。

【0596】 在一些實施例中，該化合物為表1中所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽中之任一者的經氘標記化合物。

【0597】 在一些實施例中，該化合物為表1中所描述之化合物中之任一者的經氘標記化合物。

【0598】 在一些實施例中，該化合物為表2中所描述之化合物及其前藥及醫藥學上可接受之鹽中之任一者的經氘標記化合物。

【0599】 在一些實施例中，該化合物為表2中所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽中之任一者的經氘標記化合物。

【0600】 在一些實施例中，該化合物為表2中所描述之化合物中之任一者的經氘標記化合物。

【0601】 應理解，經氘標記之化合物包含氘豐度實質上大於氘天然豐度(0.015%)之氘原子。

【0602】 在一些實施例中，經氘標記化合物之各氘原子之氘增濃因素為至少3500 (在各氘原子處52.5%氘併入)、至少4000 (60%氘併入)、至少4500 (67.5%氘併入)、至少5000 (75%氘)、至少5500 (82.5%氘併入)、至少6000 (90%氘併入)、至少6333.3 (95%氘併入)、至少6466.7 (97%氘併入)、至少6600 (99%氘併入)或至少6633.3 (99.5%氘併入)。如本文所使用，術語「氘增濃因素」意謂氘豐度與氘天然豐度之間的比率。

【0603】 應理解，可使用各種本領域公認技術中之任一者來製備經氘標記化合物。舉例而言，通常可藉由實施本文所描述之流程及/或實例中所揭示之程序，用經氘標記之試劑代替非經氘標記之試劑來製備經氘標記之化合物。

【0604】 含有前述氘原子之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在本發明之範疇內。此外，用氘(亦即，^{2}H)取代可得到某些由更大代謝穩定性產生之治療優勢，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。

【0605】 為避免疑問應理解，在本說明書中基團由「本文所描述」限定時，該基團涵蓋第一次出現及最廣泛的定義以及該基團之各個及所有特定定義。

【0606】 本發明之特定化合物包括(例如)具有本文所揭示之該等化學式中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中除非另外說明，

否則R_1、R_3、R_4及任何相關取代基中之每一者具有上文所定義含義中之任一者。

【0607】 構成式(I)化合物之各種官能基及取代基通常係經選擇，使得化合物之分子量不超過1000道爾頓(dalton)。更通常而言，化合物之分子量小於900道爾頓，例如小於800道爾頓，或小於750道爾頓，或小於700道爾頓，或小於650道爾頓。更適宜地，分子量小於600道爾頓，且例如為550道爾頓或更小。

【0608】 本發明化合物之合適的醫藥學上可接受之鹽例如為相當鹼性的本發明化合物之酸加成鹽，例如與無機酸或有機酸之酸加成鹽，該無機酸或有機酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、檸檬酸、甲烷磺酸或順丁烯二酸。另外，相當酸性的本發明化合物之合適的醫藥學上可接受之鹽為：鹼金屬鹽，例如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽或鎂鹽；銨鹽；或與得到醫藥學上可接受之陽離子的有機鹼之鹽，例如與甲胺、二甲胺、二乙胺、三甲胺、哌啶、嗎啉或參-(2-羥乙基)胺之鹽。

【0609】 應理解，具有本文所揭示化學式中之任一者的化合物及其任何醫藥學上可接受之鹽包含該等化合物之所有異構體形式之立體異構體、立體異構體混合物、多晶型物。

【0610】 如本文所使用，術語「異構」意謂具有相同分子式但在原子鍵結序列或原子空間排列方面不同的化合物。原子空間排列方面存在不同之異構體稱為「立體異構體」。彼此不為鏡像之立體異構體稱為「非對映異構體」且彼此不重疊鏡像之立體異構體稱為「對映異構體」或有時稱為光學異構體。含有等量相反對掌性之獨立對映異構形式之混合物稱為「外消旋混合物」。

【0611】 如本文所使用，術語「對掌性中心」係指鍵結至四個不同取代基之碳原子。

【0612】 如本文所使用，術語「對掌性異構體」意謂具有至少一個對掌性中心之化合物。具有超過一個對掌性中心之化合物可以獨立非對映異構體之形式或以非對映異構體之混合物形式存在，稱為「非對映異構混合物」。當存在一個對掌性中心時，立體異構體之特徵可為對掌性中心之絕對組態(R或S)。絕對組態係指連接至對掌性中心之取代基之空間排列。連接至所考慮對掌性中心之取代基根據Cahn、Ingold及Prelog之*序列法則*排序。(Cahn等人, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511；Cahn等人, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413；Cahn及Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612；Cahn等人, *Experientia* 1956, 12, 81；Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116)。

【0613】 如本文所使用，術語「幾何異構物」意謂圍繞雙鍵或環烷基連接基團(例如1,3-環丁基)位阻旋轉而存在的非對映異構體。此等組態按其名稱分為前綴順式及反式，或Z及E，此表明根據Cahn-Ingold-Prelog規則基團在分子中雙鍵之同側或對側。

【0614】 應理解，本發明之化合物可描繪為不同對掌性異構體或幾何異構體。亦應理解，當化合物具有對掌性異構體形式或幾何異構體形式時，所有異構體形式意欲包括在本發明之範疇內，且化合物之命名不排除任何異構體形式，應理解並非所有異構體可具有相同水準之活性。

【0615】 應理解，本發明中所論述的結構及其他化合物包括其所有阻轉異構體(atropic isomer)。亦應理解，並非所有阻轉異構體可具有相同水準之活性。

【0616】 如本文所使用，術語「阻轉異構體」係兩種異構體之原子在空間排列方面不同的一種立體異構體。阻轉異構體因為由圍繞中心鍵之大基團旋轉受阻引起之受限旋轉而存在。此類阻轉異構體通常以混合物形式存在，然而，由於層析技術之最近進展，已有可能在選定情況下分離兩種阻轉異構體之混合物。

【0617】 如本文所使用，術語「互變異構體」為平衡存在且容易自一種異構形式轉化成另一種異構形式的兩種或更多種結構異構體中之一者。此轉化導致氫原子之形式遷移，伴隨著相鄰共軛雙鍵之交換。互變異構體以溶液中互變異構體集合之混合物形式存在。在可能發生互變異構化之溶液中，將達成互變異構體之化學平衡。互變異構體之確切比率視若干因素而定，包括溫度、溶劑及pH。可藉由互變異構化互相轉化之互變異構體之概念稱為互變異構現象。在可能的各種類型之互變異構現象中，通常觀測到兩種。在酮-烯醇互變異構現象中，出現電子及氫原子之同時移位。如葡萄糖所展現的環-鏈互變異構現象由於糖鏈分子中之醛基(-CHO)與同一分子中之一個羥基(-OH)反應以為其提供環狀(環形)形式而出現。

【0618】 應理解，本發明之化合物可描繪為不同互變異構體。亦應理解，當化合物具有互變異構形式時，全部互變異構形式均意欲處於本發明之範疇內，且化合物之命名不排除任何互變異構體形式。應理解，某些互變異構體相比於其他互變異構體可具有高水準之活性。

【0619】 分子式相同但其原子之鍵結性質或順序或其原子空間排列不同的化合物稱為「異構體」。原子空間排列不同之異構體稱為「立體異構體」。彼此不為鏡像之立體異構體稱為「非對映異構體」且彼此為不可重疊之鏡像的立體異構體稱為「對映異構體」。當化合物具有不對稱中心

時，例如，其與四個不同基團鍵結時，可能存在一對對映異構體。對映異構體可以藉由其不對稱中心之絕對組態表徵且依據Cahn及Prelog之R-定序規則及S-定序規則描述，或藉由分子繞偏振光平面旋轉之方式描述且指定為右旋或左旋(亦即，分別為(+)或(-)-異構體)。對掌性化合物可以個別對映異構體形式或以其混合物形式存在。含有相等比例之對映異構體之混合物稱為「外消旋混合物」。

【0620】 本發明化合物可具有一或多個不對稱中心；此類化合物因此可以個別(R)-立體異構體或(S)-立體異構體形式製備或以其混合物形式製備。除非另外指明，否則本說明書及申請專利範圍中之特定化合物的描述或命名欲包括個別對映異構體及其混合物(外消旋或其他)。判定立體化學及分離立體異構體之方法為此項技術中熟知的(參見「Advanced Organic Chemistry」，第4版 J. March, John Wiley及Sons, New York, 2001第4章中之論述)，例如藉由自光學活性起始物質進行合成或藉由對外消旋形式進行解析。一些本發明化合物可具有幾何異構中心(E-異構體及Z-異構體)。應理解，本發明涵蓋具有炎性小體抑制活性之所有光學非對映異構體及幾何異構體及其混合物。

【0621】 本發明亦涵蓋包含一或多個同位素取代基的如本文中所定義之本發明化合物。

【0622】 應理解，若適用，本文中描述之任何式的化合物包括化合物自身，以及其鹽，及其溶劑合物。舉例而言，鹽可形成於陰離子與經取代之本文所揭示化合物上帶正電之基團(例如胺基)之間。合適的陰離子包括氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硫酸氫根、氨基磺酸根、硝酸根、磷酸根、檸檬酸根、甲烷磺酸根、三氟乙酸根、麩胺酸根、葡萄糖醛酸

根、戊二酸根、蘋果酸根、順丁烯二酸根、丁二酸根、反丁烯二酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水楊酸根、乳酸根、萘磺酸根及乙酸根(例如三氟乙酸根)。

【0623】 如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之陰離子」係指適用於形成醫藥學上可接受之鹽的陰離子。同樣，鹽亦可在陽離子與本文所述化合物上帶負電之基團(例如羧酸酯)之間形成。合適的陽離子包括鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子及銨陽離子(諸如四甲銨離子或二乙胺離子)。經取代之本文所揭示化合物亦包括含有四級氮原子之彼等鹽。

【0624】 應理解，本發明化合物（例如所述化合物的鹽）可以水合形式或未水合(無水)形式或以與其他溶劑分子的溶劑合物形式存在。水合物之非限制性實例包括單水合物、二水合物等。溶劑合物之非限制性實例包括乙醇溶劑合物、丙酮溶劑合物等。

【0625】 如本文中所使用，術語「溶劑合物」意謂含有化學計量或非化學計量之溶劑的溶劑加成形式。一些化合物具有截留固定莫耳比之晶形固體狀態之溶劑分子的傾向，由此形成溶合物。若溶劑為水，則形成之溶劑合物為水合物；且若溶劑為醇，則形成之溶劑合物為醇化物。水合物藉由一或多個水分子與其中水保留其作為H_2O之分子狀態的物質之一個分子之組合而形成。

【0626】 如本文所用，術語「類似物（analog）」係指在結構上類似於另一化合物但組成略有不同（如由於一個原子經不同元素之原子置換或由於存在特定官能基，或一個官能基經另一官能基置換）之化合物。因此，類似物為在功能及外觀上類似或相當，但在結構或來源上與參考化合物不類似或相當的化合物。

【0627】 如本文中所使用，術語「衍生物」係指具有共同核心結構且經如本文中所描述之各種基團取代的化合物。

【0628】 如本文中所使用，術語「生物電子等排物體」係指由一原子或一組原子與廣泛類似之另一或另一組原子的交換產生之化合物。生物電子等排置換之目的為產生與母體化合物具有類似生物特性的新化合物。生物電子等排置換可基於物理化學或拓樸學。羧酸生物電子等排物體之實例包括但不限於醯基磺醯胺、四唑、磺酸酯及膦酸酯。參見例如Patani及LaVoie，*Chem .Rev.* 96, 3147-3176, 1996。

【0629】 亦應理解，本文中所揭示之式中之任一者的某些化合物可以溶劑化形式以及未溶劑化形式(諸如水合形式)存在。適合的醫藥學上可接受之溶劑合物為例如水合物，諸如半水合物、單水合物、二水合物或三水合物。應理解，本發明涵蓋擁有炎性小體抑制活性之所有此類溶劑化形式。

【0630】 亦應理解，本文中所揭示之式中之任一者的某些化合物可呈現多形現象，且本發明涵蓋擁有炎性小體抑制活性之所有此類形式或其混合物。一般已知，晶體材料可使用習知技術分析，該等習知技術諸如X射線粉末繞射、差示掃描熱量測定、熱解重量分析、漫反射紅外傅立葉變換(Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform；DRIFT)光譜分析、近紅外(NIR)光譜分析、溶液和/或固態核磁共振光譜分析。此類結晶材料之水含量可藉由卡爾費歇爾分析(Karl Fischer analysis)測定。

【0631】 本文中所揭示之式中任一者的化合物可以多種不同互變異構形式存在，且提及式(I)化合物包括所有此類形式。為避免疑問，在化合物可能以數個互變異構形式中之一者存在，且僅特定描述或展示一者的

其前體藥物之裂解可用。因此，本發明包括藉由有機合成方式產生之本文中所揭示之式中之任一者的彼等化合物，以及在人類或動物體內藉助於前體化合物代謝產生之此類化合物，亦即本文中所揭示之式中任一者的化合物可為合成產生之化合物或代謝產生之化合物。

【0635】本文所揭示化學式中任一者之化合物之合適的醫藥學上可接受之前藥為基於合理醫學判斷適於投與人類或動物體而無不當藥理學活性且無異常毒性之前藥。前藥之各種形式已描述於例如以下文獻中：a) Methods in Enzymology, 第42卷，第309至396頁，K. Widder等人編(Academic Press, 1985)；b) Design of Pro-drugs, H. Bundgaard編(Elsevier,1985)；c) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard編，第5章「Design and Application of Pro-drugs」，H. Bundgaard編，第113至191頁(1991)；d)H. Bundgaard，Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)；e) H. Bundgaard等人，Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)；f) N. Kakeya等人，Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984)；g) T. Higuchi及V. Stella,「Pro-Drugs as Novel Delivery Systems」, A.C.S. Symposium Series, 第14卷；及h) E. Roche(編者),「Bioreversible Carriers in Drug Design」，Pergamon Press, 1987。

【0636】本文所揭示化學式中任一者之具有羥基之化合物之合適的醫藥學上可接受之前藥例如為其活體內可裂解酯或醚。本文中所揭示之式中任一者之化合物的含有羥基之活體內可裂解酯或醚為例如在人類或動物體內裂解以產生父代羥基化合物的醫藥學上可接受之酯或醚。對於羥基之適合之醫藥學上可接受之酯形成基團包括諸如磷酸酯之無機酯(包括氨基

磷酸環酯)。對於羥基之其他適合之醫藥學上可接受之酯形成基團包括C_1-C_{10}烷醯基，諸如乙醯基、苯甲醯基、苯乙醯基及經取代之苯甲醯基及苯乙醯基；C_1-C_{10}烷氧羰基，諸如乙氧羰基、N,N-(C_1-C_6烷基)2胺甲醯基、2-二烷基胺基乙醯基及2-羧基乙醯基。苯乙醯基及苯甲醯基上之環取代基之實例包括胺甲基、N-烷基胺甲基、N,N-二烷基胺甲基、N-嗎啉基甲基、哌嗪-1-基甲基及4-(C_1-C_4烷基)烷基哌嗪-1-基甲基。對於羥基之適合的醫藥學上可接受之醚形成基團包括α-醯氧基烷基，諸如乙醯氧基甲基及特戊醯氧基甲基。

【0637】 本文所揭示化學式中任一者之具有羧基之化合物之合適的醫藥學上可接受之前藥例如為其活體內可裂解醯胺或其酯，該醯胺例如與以下形成之醯胺：胺，諸如氨水；C_{1-4}烷胺，諸如甲胺；(C_1-C_4烷基)$_2$胺，諸如二甲胺、N-乙基-N-甲胺或二乙胺；C_1-C_4烷氧基-C_2-C_4烷胺，諸如2-甲氧基乙胺；苯基-C_1-C_4烷胺，諸如苯甲胺；及胺基酸，諸如甘胺酸。

【0638】 本文所揭示化學式中任一者之具有胺基之化合物之合適的醫藥學上可接受之前藥例如為其活體內可裂解醯胺衍生物。來自胺基之合適的醫藥學上可接受之醯胺包括例如與C_1-C_{10}烷醯基形成之醯胺，該等烷醯基諸如乙醯基、苯甲醯基、苯乙醯基以及經取代之苯甲醯基及苯乙醯基。苯乙醯基及苯甲醯基上之環取代基之實例包括胺甲基、N-烷基胺甲基、N,N-二烷基胺甲基、N-嗎啉基甲基、哌嗪-1-基甲基及4-(C_1-C_4烷基)哌嗪-1-基甲基。

【0639】 本文所揭示化學式中任一者之化合物之活體內效應可藉由在投與本文所揭示化學式中任一者之化合物之後在人類或動物身體內形成

的一或多種代謝物而部分發揮。如上文所陳述，本文所揭示化學式中任一者之化合物之活體內效應亦可藉助於前體化合物(前藥)之代謝而發揮。

【0640】 適當地，本發明不包括不具有本文所定義之生物活性的任何個別化合物。

合成方法

【0641】 在一些態樣中，本發明提供一種製備本發明化合物之方法。

【0642】 在一些態樣中，本發明提供一種化合物之方法，其包含如本文所描述之一或多個步驟。

【0643】 在一些態樣中，本發明提供一種可藉由，或藉由，或直接藉由如本文所描述之用於製備化合物之方法獲得的化合物。

【0644】 在一些態樣中，本發明提供一種如本文所描述之中間物，其適用於如本文所描述之用於製備化合物之方法中。

【0645】 本發明之化合物可藉由此項技術中已知之任何適合之技術來製備。用於製備此等化合物之特定方法進一步描述於隨附實例中。

【0646】 在本文合成方法之說明中且在用於製備起始物質之任何引用合成方法中，應理解所提出之所有反應條件(包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均可由熟習此項技術者來選擇。

【0647】 熟習有機合成技術者應瞭解，分子之各個部分上所存在之官能基須與所利用之試劑及反應條件相容。

【0648】 應瞭解在以本文所定義之方法合成本發明化合物期間，或在某些起始物質之合成期間，可需要保護某些取代基以避免其非所需反

應。熟練的化學工作者將瞭解何時需要此類保護，及可如何將此類保護基放置於適當位置且隨後去除。對於保護基之實例，參見關於該主題之許多綜述文本中之一者，例如Theodora Green之「Protective Groups in Organic Synthesis」(出版商：John Wiley&Sons)。保護基可藉由文獻中所描述或熟練的化學工作者已知之適於去除所討論之保護基的任何便利方法來去除，選擇此類方法以便在分子中其他地方的基團之最小干擾下有效去除保護基。因此，若反應物包括例如諸如胺基、羧基或羥基之基團，則可能在本文所提及之反應中之一些中需要保護該基團。

【0649】 藉助於實例，適用於胺基或烷胺基之保護基為例如醯基，例如烷醯基，諸如乙醯基；烷氧基羰基，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或第三丁氧基羰基；芳基甲氧基羰基，例如苯甲氧基羰基；或芳醯基，例如苯甲醯基。以上保護基之去保護條件必然隨保護基之選擇而變化。因此，舉例而言，醯基(諸如烷醯基或烷氧基羰基或芳醯基)可例如藉由用適合之鹼(諸如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或氫氧化鈉)水解來去除。或者，醯基(諸如第三丁氧基羰基)可例如藉由用適合之酸(如鹽酸、硫酸、甲酸、磷酸或三氟乙酸)處理來去除，且芳基甲氧基羰基(諸如苯甲氧基羰基)可例如藉由經諸如鈀/碳之催化劑氫化或藉由用例如參(三氟乙酸)硼之路易斯酸(Lewis acid)處理來去除。適合於一級胺基之替代性保護基為例如酞醯基，其可藉由用烷基胺(例如二甲胺基丙胺)或肼處理來去除。

【0650】 適合於羥基之保護基為例如醯基，例如烷醯基，諸如乙醯基；芳醯基，例如苯甲醯基；或芳基甲基，例如苯甲基。以上保護基之去保護條件將必然隨保護基之選擇而變化。因此，舉例而言，醯基(諸如烷醯基或芳醯基)可例如藉由用適合之鹼(諸如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化

鋰或氫氧化鈉或氨)水解來去除。或者，芳基甲基(諸如苯甲基)可例如藉由經諸如鈀/碳之催化劑氫化來去除。

【0651】 適合於羧基之保護基為例如酯化基，例如甲基或乙基，其可例如藉由用諸如氫氧化鈉之鹼水解來去除；或例如第三丁基，其可例如藉由用酸(例如有機酸，諸如三氟乙酸)處理來去除；或例如苯甲基，其可例如藉由經諸如鈀/碳之催化劑氫化來去除。

【0652】 在式(I)化合物已藉由本文所定義之方法中之任一者合成後，則該等方法可進一步包含以下額外步驟：(i)去除存在之任何保護基；(ii)將式(I)化合物轉化成其他式(I)化合物；(iii)形成其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物；及/或(iv)形成其前藥。

【0653】 所得式(I)化合物可使用此項技術中熟知之技術來分離且純化。

【0654】 適宜地，化合物之反應在適合的溶劑存在下進行，該溶劑較佳在各別反應條件下呈惰性。合適溶劑之實例包含(但不限於)烴類，諸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烴，諸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷；醇類，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或第三丁醇；醚，諸如乙醚、二異丙基醚、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃、環戊基甲基醚(CPME)、甲基第三丁基醚(MTBE)或二噁烷；二醇醚，諸如乙二醇單甲醚或單乙醚或乙二醇二甲醚(二乙二醇二甲醚)；酮類，諸如丙酮、甲基異丁基酮(MIBK)或丁酮；醯胺類，諸如乙醯胺、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺(DMF)或N-甲基吡咯啶酮(NMP)；腈化物，諸如乙腈；亞碸，諸如二甲基亞碸(DMSO)；硝基化合物，諸如硝基甲烷或硝基苯；酯類，諸如乙酸乙酯或乙酸甲酯；或該等

溶劑之混合物或與水之混合物。

【0655】 根據所使用之反應步驟及條件，反應溫度適宜地為約-100℃與300℃之間。

【0656】 反應時間一般在零點幾分鐘與數天之間的範圍內，視各別化合物之反應性及各別反應條件而定。適合之反應時間可易於藉由此項技術中已知之方法(例如反應監測)來確定。基於以上給定之反應溫度，適合之反應時間一般處於10分鐘與48小時之間的範圍內。

【0657】 此外，藉由利用本文所描述之程序，結合此項技術中一般的技能，可易於製備本發明之額外化合物。熟習此項技術者將容易地理解，以下製備程序之條件及方法的已知變化可用於製備此等化合物。

【0658】 如熟習有機合成之此項技術者將瞭解，本發明化合物易於藉由各種合成途徑來獲得，該等合成途徑中之一些例示於隨附實例中。熟習此項技術者將易於識別將使用哪種類別之試劑及反應條件且如何在必要或適用時將其應用於任何特定情形中以便獲得本發明之化合物。此外，本發明化合物中之一些可易於藉由使本發明之其他化合物在合適條件下反應，例如藉由應用標準的合成方法(如還原、氧化、加成或取代反應；彼等方法對於熟習此項技術者為熟知的)將本發明化合物或其合適前驅體分子中存在之一個特定官能基轉化成另一個官能基來合成。同樣，熟習此項技術者將在必要或適用時應用合成保護基；適合的保護基以及將其引入及去除之方法為熟習化學合成之技術者所熟知且更詳細地描述於例如P.G.M. Wuts, T.W. Greene, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, 第4版 (2006) (John Wiley & Sons)中。

【0659】 用於製備本申請案化合物之一般途徑描述於本文中之流程

【0667】 反應(iii)可藉由使中間物**5**與中間物**2**在適合之溶劑(例如，四氫呋喃)中且在存在鹼(例如，二異丙基乙基-胺)下反應來執行，得到中間物**6**。中間物**6**可藉由純化(例如，藉由急驟管柱層析或藉由製備型HPLC)來分離。

【0668】 反應(iv)可藉由使中間物**6**與合適酸(例如，氫氯酸或三氟乙酸)在適合之溶劑(例如，1,4-二噁烷或二氯甲烷)中且視情況在經冷卻溫度(例如，0℃)下反應來執行，得到中間物**7**。中間物**7**可藉由純化(例如，藉由急驟管柱層析或藉由製備型HPLC)來分離。在一些實施例中，中間物**7**經分離為游離胺或為鹽(例如，三氟乙酸鹽)。

【0669】 反應(v)可藉由使一級胺**8**與合適試劑(例如，三光氣)在存在合適鹼(例如，二異丙基乙胺或三乙胺)下且在存在合適溶劑(例如，1,4-二噁烷)中且視情況在高溫(例如，40℃)下反應來執行，得到中間物**9**。

【0670】 反應(vi)可藉由使中間物**7**與中間物**9**在適合之溶劑(例如，四氫呋喃)中，在存在鹼(例如，氫化鈉或甲醇鈉)下且視情況在存在催化劑(例如，4-(二甲胺基)-吡啶)下反應來執行，得到式(I)化合物。在一些實施例中，反應(iv)可在經冷卻溫度(例如，實例0℃)下執行。式(I)化合物可藉由純化(例如，藉由急驟管柱層析或藉由製備型HPLC)來分離。在一些實施例中，式(I)化合物經分離為游離鹼或為鹽(例如，鈉鹽)。

【0671】 應理解在上文所展示之說明及化學式中，除非另外指示，否則各種基團如本文所定義。此外，出於合成目的，流程中之化合物僅僅代表所選擇之取代基以說明本文所揭示之化合物之一般合成方法。

生物分析

【0672】 藉由上文所描述之方法設計、選擇及/或優化之化合物在產

生後可使用熟習此項技術者已知之各種分析來表徵以確定該等化合物是否具有生物活性。舉例而言，分子可藉由習知分析，包括(但不限於)下文描述之彼等分析來表徵以確定其是否具有預計活性、結合活性及/或結合特異性。

【0673】 此外，可使用高通量篩檢加速使用此類分析之分析。因而，有可能使用此項技術中已知之技術針對活性快速篩檢本文所描述之分子。執行高通量篩檢之通用方法描述於例如Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker；及美國專利第5,763,263號中。高通量分析可使用一或多種不同分析技術，包括(但不限於)下文所描述之彼等分析技術。

【0674】 各種活體外或活體內生物分析可適用於偵測本發明化合物之作用。此等活體外或活體內生物分析可包括(但不限於)酶活性分析、電泳遷移率變動分析、報導基因分析、活體外細胞存活率分析及本文中所描述之分析。

醫藥組合物

【0675】 在一些態樣中，本發明提供一種包含本發明化合物作為活性成分之醫藥組合物。在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本文中所描述之化學式中之每一者的至少一種化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，本發明提供一種包含選自表1及2之至少一種化合物的醫藥組合物。

【0676】 如本文所使用，術語「組合物」意欲涵蓋包含指定量之指定成分的產物，以及由指定量之指定成分的組合直接或間接產生之任何產

物。

【0677】 本發明化合物可以諸如錠劑、膠囊(其中之每一者包括持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、散劑、顆粒劑、酏劑、酊劑、懸浮液、糖漿及乳液之形式調配用於經口投與。本發明化合物亦可調配用於靜脈內(推注或輸注)、腹膜內、局部、皮下、肌內或經皮(例如，貼劑)投與，全部使用醫藥技術中之一般技術者熟知的形式。

【0678】 本發明調配物可呈包含水性媒劑之水溶液形式。水性媒劑組分可包含水及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。合適之可接受賦形劑包括選自由以下組成之群的彼等：溶解度增強劑、螯合劑、防腐劑、張力劑、黏稠/懸浮劑、緩衝液及pH調節劑及其混合物。

【0679】 可使用任何適合之溶解度增強劑。溶解度增強劑之實例包括環糊精，諸如選自由以下組成之群的彼等：羥丙基-β-環糊精、甲基-β-環糊精、任意地甲基化β-環糊精、乙基化β-環糊精、三乙醯基-β-環糊精、全乙醯化β-環糊精、羧基甲基-β-環糊精、羥基乙基-β-環糊精、2-羥基-3-(三甲銨基)丙基-β-環糊精、葡糖基-β-環糊精、硫酸酯化β-環糊精(S-β-CD)、麥芽糖基-β-環糊精、β-環糊精磺丁基醚、分支鏈β-環糊精、羥丙基-γ-環糊精、任意地甲基化γ-環糊精及三甲基-γ-環糊精，及其混合物。

【0680】 可使用任何適合之螯合劑。合適螯合劑之實例包括選自由以下組成之群的彼等：乙二胺四乙酸及其金屬鹽、乙二胺四乙酸二鈉、乙二胺四乙酸三鈉及乙二胺四乙酸四鈉，及其混合物。

【0681】 可使用任何適合之防腐劑。防腐劑之實例包括選自由以下組成之群的彼等：四級銨鹽，諸如鹵化苯甲烴銨(較佳地苯紮氯銨)、氯己定葡糖酸鹽、氯化苯索銨、十六基氯化吡啶鎓、苯甲基溴、硝酸苯基汞、

乙酸苯基汞、新癸酸苯基汞、硫柳汞(merthiolate)、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸鉀、苯甲酸鈉、丙酸鈉、對羥基苯甲酸乙酯、丙基胺基丙基二胍，及丁基-對羥基苯甲酸酯及山梨酸，及其混合物。

【0682】 水性媒劑亦可包括張力劑以調節張力(滲透壓)。張力劑可選自由以下組成之群：二醇(諸如丙二醇、二乙二醇、三乙二醇)、丙三醇、右旋糖、甘油、甘露醇、氯化鉀及氯化鈉，及其混合物。

【0683】 水性媒劑亦可含有黏稠/懸浮劑。合適之黏稠/懸浮劑包括選自由以下組成之群的彼等：纖維素衍生物(諸如甲基纖維素、乙基纖維素、羥基乙基纖維素)、聚乙二醇(諸如聚乙二醇300、聚乙二醇400)、羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素，及交聯丙烯酸聚合物(卡波姆(carbomers))，諸如與聚烯基醚或二乙烯基二醇交聯之丙烯酸之聚合物(卡波莫(Carbopol)，諸如卡波莫934、卡波莫934P、卡波莫971、卡波莫974及卡波莫974P)，及其混合物。

【0684】 為將調配物調節至可接受的pH (通常為約5.0至約9.0，更佳地約5.5至約8.5，特定言之約6.0至約8.5、約7.0至約8.5、約7.2至約7.7、約7.1至約7.9或約7.5至約8.0範圍內的pH)，調配物可以含有pH調節劑。pH調節劑通常為無機酸或金屬氫氧化物鹼，選自氫氧化鉀、氫氧化鈉，及氫氯酸，及其混合物，且較佳地氫氧化鈉及/或氫氯酸。添加此等酸性及/或鹼性pH調節劑以將調配物調節至目標可接受的pH範圍。之後根據調配物可不必需使用酸及鹼兩者，添加酸或鹼中之一者可足以使混合物達至所需pH範圍。

【0685】 水性媒劑亦可含有緩衝劑以穩定pH。當使用時，緩衝液選

自由以下組成之群：磷酸鹽緩衝液(諸如磷酸二氫鈉及磷酸氫二鈉)、硼酸鹽緩衝液(諸如硼酸或其包括四硼酸二鈉之鹽)、檸檬酸鹽緩衝液(諸如檸檬酸或其包括檸檬酸鈉之鹽)，及ε-胺基己酸，及其混合物。

【0686】 調配物可進一步包含濕潤劑。合適類別之潤濕劑包括選自由以下組成之群的彼等：聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆)、蓖麻油之聚乙氧基化醚、聚氧乙烯化脫水山梨醇酯(聚山梨醇酯)、氧乙基化辛基苯酚之聚合物(泰洛沙泊(Tyloxapol))、聚乙二醇40硬脂酸酯、脂肪酸二醇酯、脂肪酸甘油基酯、蔗糖脂肪酯，及聚氧乙烯脂肪酯，及其混合物。

【0687】 口服組合物通常包括惰性稀釋劑或可食用的醫藥學上可接受之載劑。其可封裝於明膠膠囊中或壓製成錠劑。出於口服療法投藥之目的，活性化合物可併入有賦形劑且以錠劑、糖衣錠或膠囊形式使用。亦可使用適用作漱口劑之流體載劑製備口服組合物，其中流體載劑中之化合物經口施用且漱口並吐掉或吞咽。可包括醫藥學上相容之黏合劑及/或佐劑物質作為組合物之一部分。錠劑、丸劑、膠囊、糖衣錠及其類似物可含有以下成分或具有類似性質之化合物中之任一者：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如褐藻酸、澱粉羥基乙酸鈉或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或Sterotes；滑動劑，諸如膠狀二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如胡椒薄荷、水楊酸甲酯或橙調味劑。

【0688】 根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含如上文所定義之本發明化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【0689】 本發明之組合物可呈適用於以下各者之形式：經口使用(例如呈錠劑、口含錠、硬膠囊或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散性散劑或顆粒劑、糖漿或酏劑形式)、局部使用(例如呈乳膏、軟膏、凝膠或水性或油性溶液或懸浮液形式)、吸入投與(例如呈細粉狀散劑或液體氣霧劑形式)、吹入投與(例如呈細粉狀散劑形式)或非經腸投與(例如呈供靜脈內、皮下、肌內、腹膜內或肌內給藥之無菌水性或油性溶液形式或呈供直腸給藥之栓劑)。

【0690】 本發明之組合物可藉由習知程序使用此項技術中熟知之習知醫藥賦形劑來獲得。因此，意欲用於經口使用之組合物可含有例如一或多種著色劑、甜味劑、調味劑及/或防腐劑。

【0691】 用於療法之本發明化合物之有效量為足以治療或預防本文中所提及之炎性小體相關病況，緩慢其進展及/或減輕與該病況相關之症狀的量。

【0692】 式(I)化合物出於治療或預防目的之劑量大小將自然地根據病況之性質及嚴重度、動物或患者之年齡及性別及投藥途徑，根據藥物之眾所周知的原理而改變。

使用方法

【0693】 在一些態樣中，本發明提供一種抑制炎性小體(例如，NLRP3炎性小體)活性(例如，活體外或活體內活性)之方法，其包含使細胞與有效量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0694】 在一些態樣中，本發明提供一種治療或預防有需要之個體之本文所揭示疾病或病症的方法，其包含向該個體投與治療有效量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組合物。

【0695】 在一些實施例中，疾病或病症與涉及之炎性小體活性相關聯。在一些實施例中，疾病或病症為其中涉及炎性小體活性之疾病或病症。

【0696】 在一些實施例中，疾病或病症為發炎性病症、自體發炎性病症、自體免疫性病症、神經退化病症或癌症。

【0697】 在一些實施例中，疾病或病症為發炎性病症、自體發炎性病症及/或自體免疫性病症。

【0698】 在一些實施例中，疾病或病症選自：冷吡啉相關之自體發炎性症候群(CAPS；例如家族寒冷性自體發炎性症候群(FCAS)、Muckle-Well氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經皮膚關節(CINCA)症候群/新生兒發作型多系統發炎疾病(NOMID))、家族性地中海熱(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克羅恩氏病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖症、2型糖尿病、多發性硬化症、皮膚學疾病(例如痤瘡)及蛋白質錯誤摺疊疾病中出現之神經發炎(例如，朊病毒疾病)。

【0699】 在一些實施例中，疾病或病症為神經退化病症。

【0700】 在一些實施例中，疾病或病症為帕金森氏病或阿茲海默氏症。

【0701】 在一些實施例中，疾病或病症為皮膚學疾病。

【0702】 在一些實施例中，皮膚學疾病為痤瘡。

【0703】 在一些實施例中，疾病或病症為癌症。

【0704】 在一些實施例中，癌症為轉移癌症、胃腸癌、皮膚癌、非小細胞肺癌、腦癌(例如膠質母細胞瘤)或結腸直腸腺癌。

【0705】 在一些態樣中，本發明提供一種治療或預防有需要個體之自體發炎性病症、自體免疫性病症、神經退化病症或癌症的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組合物。

【0706】 在一些態樣中，本發明提供一種治療或預防有需要個體之選自以下之發炎性病症、自體發炎性病症及/或自體免疫性病症的方法：冷吡啉相關之自體發炎性症候群(CAPS；例如家族寒冷性自體發炎性症候群(FCAS)、Muckle-Well氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經皮膚關節(CINCA)症候群/新生兒發作型多系統發炎疾病(NOMID))、家族性地中海熱(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克羅恩氏病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖症、2型糖尿病、多發性硬化症、皮膚學疾病(例如痤瘡)及蛋白質錯誤摺疊疾病中出現之神經發炎(例如，朊病毒疾病)，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組合物。

【0707】 在一些態樣中，本發明提供一種治療或預防有需要個體之神經退化病症(例如，帕金森氏病或阿茲海默氏症)的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組合物。

【0708】 在一些態樣中，本發明提供一種治療或預防有需要個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組合物。

【0709】 在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥

鹽，其適用於抑制炎性小體(例如，NLRP3炎性小體)活性(例如，活體外或活體內活性)。

【0710】在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥鹽，其適用於治療或預防本文所揭示之疾病或病症。

【0711】在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥鹽，其適用於治療或預防有需要個體之發炎性病症、自體發炎性病症、自體免疫性病症、神經退化病症或癌症。

【0712】在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥鹽，其用於治療或預防有需要個體之選自以下的發炎性病症、自體發炎性病症或自體免疫病症：冷吡啉相關之自體發炎性症候群(CAPS；例如家族寒冷性自體發炎性症候群(FCAS)、Muckle-Well氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經皮膚關節(CINCA)症候群/新生兒發作型多系統發炎疾病(NOMID))、家族性地中海熱(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克羅恩氏病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖症、2型糖尿病、多發性硬化症、皮膚疾病(例如痤瘡)及蛋白質錯誤摺疊疾病中出現的神經發炎(例如朊病毒疾病)。

【0713】在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥鹽，其用於治療或預防有需要個體之神經退化病症(例如，帕金森氏病或阿茲海默氏症)。

【0714】在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥鹽，其適用於治療或預防有需要個體之癌症。

【0715】在一些態樣中，本發明提供本發明化合物或其醫藥鹽之用

途，其係用於製造用以抑制炎性小體(例如，NLRP3炎性小體)活性(例如，活體外或活體內活性)之藥劑。

【0716】 在一些態樣中，本發明提供本發明化合物或其醫藥鹽之用途，其係用於製造用以治療或預防本文所揭示之疾病或病症之藥劑。

【0717】 在一些態樣中，本發明提供本發明化合物或其醫藥鹽之用途，其係用於製造用以治療或預防有需要個體之發炎性病症、自體發炎性病症、自體免疫性病症、神經退化病症或癌症之藥劑。

【0718】 在一些態樣中，本發明提供本發明化合物或其醫藥鹽之用途，其係用於製造用以治療或預防有需要個體之選自以下的發炎病症、自體發炎性病症及/或自體免疫性病症之藥劑：冷吡啉相關之自體發炎性症候群(CAPS；例如家族寒冷性自體發炎性症候群(FCAS)、Muckle-Well氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經皮膚關節(CINCA)症候群/新生兒發作型多系統發炎疾病(NOMID))、家族性地中海熱(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克羅恩氏病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖症、2型糖尿病、多發性硬化症、皮膚疾病(例如痤瘡)及蛋白質錯誤摺疊疾病中出現的神經發炎(例如朊病毒疾病)。

【0719】 在一些態樣中，本發明提供本發明化合物或其醫藥鹽之用途，其係用於製造用以治療或預防有需要個體之神經退化病症(例如，帕金森氏病或阿茲海默氏症)之藥劑。

【0720】 在一些態樣中，本發明提供本發明化合物或其醫藥鹽之用途，其係用於製造用以治療或預防有需要個體之癌症之藥劑。

【0721】 本發明提供充當炎性小體活性之抑制劑之化合物。因此，

本發明提供一種抑制炎性小體活體外或活體內活性之方法，該方法包含使細胞與有效量之如本文所定義的化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0722】 本發明化合物之有效性可藉由行業公認之分析/疾病模式根據此項技術中描述且在目前常識中發現的闡明其之標準操作來測定。

【0723】 本發明亦提供一種治療需要此類治療之患者中涉及炎性小體活性之疾病或病症的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如本文所定義之醫藥組合物。

【0724】 在一般水準下，抑制IL-1家族之細胞介素之成熟的本發明化合物有效於所有治療適應症，該所有治療適應症由高水準之活性形式的屬於細胞介素之IL-1家族的細胞介素介導或與其相關聯(Sims J.等人. Nature Reviews Immunology 10, 89-102 (2010年2月))。

【0725】 例示性疾病及相應參考文獻將給出在下文中：發炎性、自體發炎性及自體免疫性疾病，如CAPS (Dinarello CA. Immunity. 2004年3月;20(3):243-4; Hoffman HM.等人. Reumatología 2005; 21(3))、痛風、類風濕性關節炎(Gabay C等人. Arthritis Research & Therapy 2009, 11:230; Schett G.等人. Nat Rev Rheumatol. 2016年1月;12(1):14-24.)、克羅恩氏病(Jung Mogg Kim Korean J Gastroenterol 第58卷第6版, 300-310), COPD (Mortaz E.等人. Tanaffos. 2011; 10(2): 9-14.)、纖維化(Gasse P.等人. Am J Respir Crit Care Med. 2009年5月15日;179(10):903-13)、肥胖症、2型糖尿病((Dinarello CA.等人. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010年8月;17(4):314-21))、多發性硬化症(參見Coll RC.等人之EAE-model. Nat Med. 2015年3月;21(3):248-55)及許多其他疾病

(Martinon F.等人. Immunol. 2009. 27:229-65)，如帕金森氏病或阿茲海默氏症(Michael T.等人. Nature 493, 674-678 (2013年1月31日)；Halle A.等人, Nat Immunol. 2008年8月;9(8):857-65；Saresella M.等人. Mol Neurodegener. 2016年3月3日;11:23)及一些致癌病症。

【0726】 適宜地，根據本發明之化合物可用於治療選自由發炎性疾病、自體發炎性疾病、自體免疫性疾病、神經退化病症及癌症組成之群的疾病。該發炎性、自體發炎性及自體免疫性疾病適宜地選自由以下組成之群：冷吡啉相關之自體發炎性症候群(CAPS；諸如家族寒冷性自體發炎性症候群(FCAS)、Muckle-Well氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經皮膚關節(CINCA)症候群/新生兒發作型多系統發炎疾病(NOMID))、家族性地中海熱(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克羅恩氏病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖症、2型糖尿病、多發性硬化症、皮膚疾病(例如痤瘡)及蛋白質錯誤摺疊疾病中出現的神經發炎(諸如朊病毒疾病)。該神經退化病症包括(但不限於)帕金森氏病及阿茲海默氏症。

【0727】 因此，本發明化合物可用於治療選自由以下組成之群的疾病：冷吡啉相關之自體發炎性症候群(CAPS；諸如家族寒冷性自體發炎性症候群(FCAS)、Muckle-Well氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經皮膚關節(CINCA)症候群/新生兒發作型多系統發炎疾病(NOMID))、家族性地中海熱(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克羅恩氏病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖症、2型糖尿病、多發性硬

化症、皮膚疾病(例如痤瘡)、蛋白質錯誤摺疊疾病中出現的神經發炎(諸如朊病毒疾病)、神經退化疾病(例如，帕金森氏病、阿茲海默氏症)及致癌病症。

癌症之治療；與炎性小體之關聯

【0728】 慢性發炎反應經長期觀測與各種類型之癌症相關聯。在惡性轉化或癌症療法期間，發炎小體可回應於危險信號而變活化且此活化在癌症中可為有益的及有害的。

【0729】 IL-1β表現在各種癌症(包括乳癌、前列腺癌、結腸癌、肺癌、頭頸癌及黑色素瘤)中升高且具有IL-1β產生腫瘤之患者通常具有更壞的預後(Lewis, Anne M.,等人.「Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment」. Journal of translational medicine 4.1 (2006): 48)。

【0730】 衍生自腺體中上皮細胞(癌瘤)或上皮之癌症(腺癌)為異質的；由許多不同的細胞類型組成。此可包括纖維母細胞、免疫細胞、脂肪細胞、內皮細胞及尤其外被細胞，其中之所有皆可為細胞介素/趨化因子分泌(Grivennikov, Sergei I., Florian R. Greten及Michael Karin.「Immunity, inflammation, and cancer」. Cell 140.6 (2010): 883-899)。此可經由免疫細胞浸潤引起癌症相關之炎症。腫瘤中白血球之存在為已知的但發炎性微環境為所有腫瘤之必要組分僅僅在近年來才變得顯而易見。大多數腫瘤(>90%)為體細胞突變或環境因素而非生殖系突變之結果且癌症之許多環境原因與慢性炎症相關聯(20%之癌症與慢性感染相關聯，30%與抽菸/吸入污染物相關聯且35%與飲食因素相關聯(所有癌症中20%

與肥胖症相關聯)) (Aggarwal, Bharat B., R. V. Vijayalekshmi及Bokyung Sung.「Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe」. Clinical Cancer Research 15.2 (2009): 425-430)。

GI癌症

【0731】胃腸(GI)道之癌症常常與慢性炎症相關聯。舉例而言，幽門螺旋桿菌感染與胃癌相關聯(Amieva, Manuel及Richard M. Peek.「Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer」. Gastroenterology 150.1 (2016): 64-78)。結腸直腸癌與發炎性腸病相關聯(Bernstein, Charles N., 等人.「Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease」. Cancer 91.4 (2001): 854-862)。胃之慢性炎症導致IL-1及其他細胞介素上調(Basso D,等人, (1996) Helicobacter pylori infection enhances mucosal interleukin-1 beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2. Int J Clin Lab Res 26:207-210)且IL-1β基因之多態性可增加胃癌之風險(Wang P, 等人, (2007) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 120:552-562)。

【0732】在19%之胃癌病例中，半胱天冬酶-1表現減小，其與階段、淋巴結癌轉移及存活期相關(Jee等人，2005)。豬鼻支原體(Mycoplasma hyorhinis)與胃癌之發展相關聯，NLRP3炎性小體之活性可能與其促進胃癌轉移相關(Xu等人，2013)。

皮膚癌

【0733】紫外輻射為皮膚癌之最大環境風險，該皮膚癌藉由致使

DNA損壞、免疫抑止及炎症來促進。大多數惡性皮膚癌(黑素瘤)藉由發炎性細胞介素之上調來表徵，其皆可藉由IL-1β來調節(Lázár-Molnár, Eszter,等人.「Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma」. Cytokine 12.6 (2000): 547-554)。全身性炎症引發黑素瘤細胞轉移之增強及藉由IL-1依賴性活體內機制之生長。使用百里醌(thymoquinone)抑制B16F10小鼠黑素瘤模型中之癌轉移經展示依賴於抑制NLRP3炎性小體(Ahmad, Israr,等人.「Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome」. Toxicology and applied pharmacology 270.1 (2013): 70-76)。

膠質母細胞瘤

【0734】 NLRP3有助於神經膠質瘤之輻射療法抗性。在輻射療法之後，電離輻射可誘發NLRP3表現而NLRP3抑制減小腫瘤生長且延長小鼠存活期。NLRP3炎性小體抑制可因此為抗輻射神經膠質瘤提供治療性策略(Li, Lianling及Yuguang Liu.「Aging-related gene signature regulated by Nlrp3 predicts glioma progression」. American journal of cancer research 5.1 (2015): 442)。

癌轉移

【0735】 更廣泛地，申請人認為NLRP3涉及癌轉移之促進且因此NLRP3之調節應可能會阻斷此關聯。IL-1涉及腫瘤起源腫瘤侵襲性、癌轉移、腫瘤宿主相互作用(Apte, Ron N.,等人.「The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumour invasiveness, metastasis and tumour-host interactions」. Cancer and Metastasis Reviews 25.3 (2006): 387-408)及

血管生成(Voronov, Elena,等人.「IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis」. Proceedings of the National Academy of Sciences 100.5 (2003): 2645-2650)。

【0736】 IL-1基因常常在具有若干類型之人類癌症的患者之癌轉移中表現。舉例而言，IL-1mRNA在超過一半之所有經測試轉移性人類腫瘤標本(包括特異性非小細胞肺癌、結腸直腸腺癌及黑素瘤腫瘤樣本)中高度表現(Elaraj, Dina M.,等人.「The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts」. Clinical Cancer Research 12.4 (2006): 1088-1096)且IL-1RA抑制IL-1產生腫瘤之異種移植生長但無活體外抗增殖性效應。

【0737】 此外，IL-1信號傳導為預測乳癌患者處於罹患骨骼癌轉移之增加風險下的生物標記。在小鼠模型中，IL-1β及其受體在轉移至骨骼之乳癌細胞中相比於在未轉移至骨骼之細胞中經上調。在小鼠模型中，IL-1受體拮抗劑阿那白滯素(anakinra)減小增殖及血管生成，以及對腫瘤環境發揮顯著的效應，減少骨骼轉換標記物、IL-1β及TNF α (Holen, Ingunn,等人.「IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis in vivo」. Oncotarget (2016))。

【0738】 IL-18在人類白血病細胞株HL-60中誘發MMP-9之產生，由此有利於胞外基質之降解及癌細胞之遷移及侵襲性(Zhang, Bin, 等人.「IL-18 increases invasiveness of HL-60 myeloid leukemia cells: up-regulation of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) expression」. Leukemia research 28.1 (2004): 91-95)。另外，IL-18可藉由誘導VCAM-1在肝臟竇狀隙內皮上之表現而支持肝中腫瘤癌轉移之發展(Carrascal,

Maria Teresa,等人.「Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma hepatic metastasis by neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal endothelium」. Cancer Research 63.2 (2003): 491-497)。

CD36

【0739】脂肪酸清除劑受體CD36在激活pro-IL-1β之基因轉錄及誘導NLRP3炎性小體複合物之組裝中具有雙重作用。CD36及TLR4-TLR6雜二聚體識別oxLDL，其啟動導致NLRP3及pro-IL-1β (信號1)之轉錄上調的信號傳導路徑。CD36亦介導oxLDL內化至溶酶體隔室中，其中形成誘導溶酶體破裂及NLRP3炎性小體活化(信號2)之晶體(Kagan, J. 及Horng T.,「NLRP3 inflammasome activation: CD36 serves double duty」. Nature immunology 14.8 (2013): 772-774)。

【0740】人類口腔癌瘤細胞之亞群表現高含量之脂肪酸清除劑受體CD36且具有啟動癌轉移之獨特能力。棕櫚酸或高脂飲食增強CD36+細胞之轉移潛能。中和抗CD36抗體阻斷人類口腔癌之原位小鼠模型中的癌轉移。啟動CD36+癌轉移細胞之存在與多種類型之癌瘤的不良預後相關聯。提出膳食脂質可促進癌轉移(Pasqual, G, Avgustinova, A., Mejetta, S, Martin, M, Castellanos, A, Attolini, CS-O, Berenguer, A., Prats, N, Toll, A, Hueto, JA, Bescos, C, Di Croce, L及Benitah, SA. 2017「Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36」Nature 541:41-45)。

【0741】在肝細胞癌中，外源性棕櫚酸激活上皮-間質轉變(EMT)樣程序且誘發遷移，該遷移藉由CD36抑制劑、磺基-N-丁二醯亞胺基油酸酯

減少(Nath, Aritro,等人.「Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma」. Scientific reports 5 (2015))。身體質量指數與EMT程度無關，從而突出顯示其實際上為CD36及重要的游離脂肪酸。

【0742】 癌症幹細胞(CSC)使用CD36促進其維持。氧化磷脂(CD36之配位體)存在於膠質母細胞瘤中且CSC而不係非CSC之增殖隨著暴露於氧化LDL而增加。CD36亦與患者預後相關聯。

化療抗性

【0743】 除導引細胞毒素效應之外，化學治療劑亦利用有助於抗腫瘤活性之宿主免疫系統。然而，吉西他濱及5-FU經展示在骨髓衍生之抑制細胞中活化NLRP3，進而引起減小抗腫瘤功效之IL-1β之產生。在機理上，此等試劑使溶酶體不穩定以釋放組織蛋白酶B以活化NLRP3。IL-1β驅使CD4+ T細胞產生IL-17，繼而鈍化化學療法之功效。當腫瘤在NLRP3-/-或Caps1-/-小鼠，或經IL-1RA治療之WT小鼠中形成時，觀測到吉西他濱及5-FU兩者之抗腫瘤效應更高。因此，骨髓衍生之抑制細胞NLRP3活化限制吉西他濱及5-FU之抗腫瘤功效(Bruchard, Mélanie,等人，「Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumour growth」. Nature medicine 19.1 (2013): 57-64.)。本發明化合物可因此適用於化學療法以治療一系列癌症。

【0744】 本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可單獨以單一療法形式投與或可結合一或多種其他物質及/或治療一起投與。此類結合治療可以同時、依序或單獨投與個別治療組分之方式達成。

【0745】 舉例而言，治療有效性可藉由投與佐劑來增強(亦即，佐劑本身可僅具有最小的治療效益，但結合其他治療劑在總體上對個體之治療效益增強)。或者，僅藉助於實例，個體經歷之效益可藉由投與式(I)化合物及亦具有治療效益之其他治療劑(其亦包括治療方案)來增加。

【0746】 在本發明化合物與其他治療劑組合投與之情況中，本發明化合物不必經由與其他治療劑相同的途徑來投與，且由於不同的物理及化學特徵可藉由不同的途徑來投與。舉例而言，本發明化合物可經口投與以產生且維持其良好的血液含量，而其他治療劑可靜脈內投與。初始投藥可根據此項技術中已知之既定方案進行，且隨後基於所觀測之效應，熟練臨床醫師可對劑量、投藥模式及投藥時間進行修改。

【0747】 其他治療劑之特定選擇將視主治醫師之診斷及其對個體之病況之判斷及適當的治療方案而定。根據本發明之此態樣，提供一種用於治療涉及炎性小體活性之疾病的組合，其包含如上文所定義之本發明化合物，或其醫藥學上可接受之鹽及其他合適試劑。

【0748】 根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及合適的相關醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【0749】 除了其在治療性藥劑中之用途，式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽在用於評估炎性小體之抑制劑在實驗室動物(諸如犬、兔子、猴、大鼠及小鼠)中之效應的活體外及活體內測試系統之發展及標準化中亦適用作藥理學工具，作為檢索新治療劑之部分。

【0750】 在上文提及之醫藥組合物、製程、方法、用途、藥劑及本發明之製造構件中之任一者中，亦應用本文中所描述之本發明之巨分子之

替代實施例中的任一者。

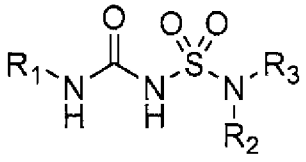
投藥途徑

【0751】 本發明化合物或包含此等化合物之醫藥組合物可藉由任何適宜投藥途徑，無論是全身性地/外圍地還是局部地(亦即，在所要作用位點處)，向個體投與。

【0752】 給藥途徑包括但不限於：經口(例如藉由攝食)；經頰；經舌下；經皮(例如，包括藉由貼片、藥膏等)；經黏膜(例如，包括藉由貼片、藥膏等)；經鼻內(例如藉由鼻用噴霧)；經眼(例如藉由滴眼劑)；經肺(例如，藉由使用例如經由氣霧，例如經由口部或鼻部之吸入或吹入治療)；經直腸(例如藉由栓劑或灌腸劑)；經陰道(例如藉由子宮托)；不經腸，例如，藉由注射，包括經皮下、經皮內、經肌內、經靜脈內、經動脈內、經心內、經鞘內、經脊椎內、囊內、經囊下、經眶內、經腹膜內、經氣管內、經表皮下、經關節內、經蛛膜下及經胸骨內；藉由植入藥物儲槽或儲集囊，例如經皮下或經肌內。

本發明之其他態樣

【0753】 根據第一態樣，本發明係關於式(I)化合物，或其前藥，或醫藥學上可接受之鹽：

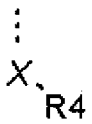


(I)；

其中：

R_1為單環(C_3-C_8)烷基環或多環烷基環或單環(C_5-C_6)芳環或9員或10員雙環部分不飽和碳環系統或12員、13員、14員、15員或16員三環部分不飽和碳環系統，

$\mathbf{R_2}$為以下基團：

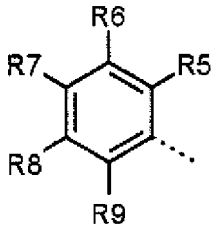


其中X為$(CH_2)_{0、1或2}$且$\mathbf{R_4}$為包含N及O中之至少一或多者的飽和4至7員雜環；且

$\mathbf{R_3}$係選自包含兩個或三個獨立地選自C、N、O及S之不同原子的5或6員雜環芳環，其中R_3經由C原子連結至式I之其相鄰N。

【0754】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為苯基或經取代苯基。

【0755】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$具有以下結構：



其中R_5、R_6、R_7、R_8及R_9中之每一者獨立地選自包含以下各者之群：H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵基、鹵烷基、氰基、C_1-C_6烷氧基及胺基。

【0756】 在一些實施例中，選自$\mathbf{R_5}$、$\mathbf{R_6}$、$\mathbf{R_7}$、$\mathbf{R_8}$及$\mathbf{R_9}$之兩個相鄰基團的第一集合定義4至7員烷基或芳環「**A**」。

【0757】 在一些實施例中，選自$\mathbf{R_5}$、$\mathbf{R_6}$、$\mathbf{R_7}$、$\mathbf{R_8}$及$\mathbf{R_9}$之兩個相鄰基團的第二不同集合定義4至7員烷基或芳環「**B**」。

【0758】 在一些實施例中，$\mathbf{R_5}$及$\mathbf{R_6}$形成第一集合。

【0759】 在一些實施例中，$\mathbf{R_8}$及$\mathbf{R_9}$形成第二集合。

【0760】 視情況地，在上文所描述的一些實施例中，環**A**及/或環**B**可經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵基、羥基、鹵烷基、氰基、C_1-C_6烷氧基及胺基。

【0761】 在一些實施例中，$\mathbf{R_1}$為六氫二環戊二烯并苯。

【0762】 在一些實施例中，$\mathbf{R_4}$視情況經噁-、氮雜-或硫雜-環戊烷取代，視情況經噁-、氮雜-或硫雜環己烷取代。

【0763】 在一些實施例中，$\mathbf{R_4}$經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵基、鹵烷基、氰基、烷氧基、羥基、酮、胺基及醯胺基。

【0764】 在其他實施例中，至少一個經取代基團連結至$\mathbf{R_4}$環之N原子。

【0765】 在較佳實施例中，至少一個經取代基團為連結至$\mathbf{R_4}$環之N原子的甲基。

【0766】 在一些實施例中，$\mathbf{R_4}$為嗎啉。

【0767】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$之5或6員雜環包含1、2或3個N原子。

【0768】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$之5或6員雜環包含一個N及一個O原子。

【0769】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$之5或6員雜環選自包含以下各者之群：吡唑、異噁唑、咪唑、三唑、嘧啶及吡嗪，其中雜環視情況經取代。

【0770】 在一些實施例中，$\mathbf{R_3}$之5或6員雜環芳環經至少一個獨立地選自以下各者之基團取代：直鏈、分支鏈或環狀(C_1-C_6)烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、鹵烷基、氰基、烷氧基、胺基及醯胺基。

【0771】 經取代基團較佳為甲基、乙基或丙基。

【0772】 在一些實施例中，至少一個經取代基團連結至$\mathbf{R_3}$之雜環的N原子。在其他實施例中，至少一個經取代基團連結至$\mathbf{R_3}$之雜環的C原

子。在一些實施例中，在存在兩個或更多個取代基的情況下，基團可連結至$\mathbf{R_3}$之雜環的N及C原子兩者。

【0773】 在較佳實施例中，本發明之化合物選自由以下組成之群：

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基哌啶-4-基)[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽；

1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽；

1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環戊-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(5-甲基-1,2,噁唑-3-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)(1,2,噁唑-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基哌啶-4-基)(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(氧雜環丁-3-基)甲基]胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)(嘧啶-5-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-

基)(氧雜環己-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽；及

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基吡咯啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。

【0774】「(2-6C)伸烯基」」意謂具有二至六個碳原子之直鏈二價烴基或具有三至六個碳原子之分支鏈二價烴基，其含有至少一個雙鍵，例如伸乙烯基、2,4-戊亞二烯基(2,4-pentadienylene)及其類似者。

【0775】「(2-6C)伸炔基」」意謂具有二至六個碳原子的直鏈二價烴基或具有三至六個碳原子之分支鏈二價烴基，其含有至少一個參鍵，例如伸乙炔基、伸丙炔基，及伸丁炔基及其類似者。

【0776】「(3-8C)環烷基」」意謂含有3至8個碳原子的烴環，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或雙環[2.2.1]庚基。

【0777】術語「(1-6C)烷氧基」之合適的值包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基。

【0778】術語「(1-3C)烷胺基」之合適的值包括甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基及丁胺基。

【0779】術語「二-[(1-3C)烷基]-胺基」之合適的值包括二甲胺基、二乙胺基、N-乙基-N-甲胺基及二異丙胺基。

【0780】術語「5員單環雜芳基環系統」在用於定義環系統時，其中該環系統視情況包含1、2、3或4個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子。合適的實例包括呋喃基、苯硫基、吡咯基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基及四唑基。

【0781】 術語「8、9或10員雙環雜芳基環系統」在用於定義所形成之環系統時視情況包含1、2或3個獨立地選自氧、氮及硫的雜原子。合適的實例包括吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并氧雜噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、1,8-萘啶基、蝶啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡啶并[3,2 d]嘧啶基及吡啶并咪唑基。術語「8、9或10員雙環雜芳基環系統」亦覆蓋部分芳族雙環環系統，其中第一環為芳族，且另一第二環為非芳族、飽和或部分飽和。部分芳族雙環環系統之合適實例包括例如4,5,6,7-四氫吲哚基、4,5,6,7-四氫異吲哚基及2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡咯基。

【0782】 術語「5或6員單環雜芳基環系統」係指包含1、2或3個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子的5或6員芳環系統。合適的實例包括呋喃基、苯硫基、吡咯基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及噠嗪基。

【0783】 術語「3、4、5或6員單環雜環系統」係指3、4、5或6員非芳族飽和或部分飽和雜環系統，其中該環系統視情況包含1或2個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子，其中環硫原子視情況氧化以形成S-氧化物。合適的實例包括環氧乙基、氮丙啶基、吖丁啶基、環氧丙烷基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑啉基、四氫咪唑基、吡唑啉基、吡唑啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、四氫呋喃基、四氫哌喃及四氫-1,4-噻嗪基。

【0784】 術語「12、13、14、15或16員三環部分不飽和雜環系統」在用於定義環系統時係指12、13、14、15或16部分不飽和雜環系統，其

包含1或2個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子，其中環硫原子視情況氧化以形成S-氧化物。合適的實例包括環，諸如2-氮雜三環[7.3.0.0³,□]十二-1,3(7),8-三烯基,1,2,3,4,5,6,7,8-八氫吖啶基,7-氮雜三環[7.3.0.0²,□]十二-1,6,8-三烯基、1,2,3,4,7,8,9,10-八氫啡啶基、1H,2H,3H,6H,7H,8H,9H-環戊[c]異喹啉基、1H,2H,3H,6H,7H,8H,9H-環戊[c]喹啉基、1H,2H,3H,5H,6H,7H,8H-環戊[b]喹啉基、1H,2H,3H,5H,6H,7H-環戊[b]吡咯嗪基、1H,2H,3H,5H,6H,7H,8H-環己[b]吡咯嗪基、1H,2H,3H,5H,6H,7H-環戊[b]吡咯嗪基及1H,2H,3H,5H,6H,7H,8H-環戊[b]吲哚嗪基。

【0785】 術語「12、13、14、15或16員三環部分不飽和碳環系統」僅包含碳原子。合適的實例包括環，諸如1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯基、1H,2H,3H,6H,7H,8H,9H-環戊[a]萘基、1,2,3,6,7,8-六氫-二環戊二烯并苯基、1,2,3,4,5,6,7,8-八氫蒽基、1,2,3,4,5,6,7,8-八氫菲基及1H,2H,3H,5H,6H,7H,8H-環戊[b]萘基。

【0786】 術語「3、4、5或6員飽和或部分不飽和碳環系統」係指僅包含碳原子之單環環系統。合適的實例包括環丙烯基、環戊基、環己烷基及環己烯基。

【0787】 根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含如本文中所定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【0788】 根據本發明之另一態樣，提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如本文中所定義之醫藥組合物，其適用作藥劑。

【0789】 根據本發明之另一態樣，提供一種如本文中所定義之式(I)

化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如本文中所定義之醫藥組合物，其用於治療涉及炎性小體活性之病症。

【0790】 在一些實施例中，組合物用於治療癌症。在尤其較佳實施例中，癌症係選自轉移性癌症、腦癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胃腸癌、皮膚癌、非小細胞肺癌及結腸直腸腺癌。

【0791】 根據本發明之另一態樣，提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物或如本文中所定義之醫藥組合物，其用於治療發炎性、自體發炎性或自體免疫病症、神經退化性疾病或癌症。在一特定實施例中，發炎性、自體發炎性或自體免疫病症為冷比林相關自體發炎性症候群(CAPS；例如家族性寒冷性自體發炎性症候群(FCAS)、Muckle-Well氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經皮膚關節(CINCA)症候群/新生兒發作型多系統發炎疾病(NOMID))、家族性地中海熱(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、慢性腎病(CKD)、痛風、焦磷酸鈣沈積疾病(calcium pyrophosphate deposition disease；CPPD)、焦磷酸鈣沈積疾病(CPPD)、類風濕性關節炎、骨關節炎、克羅恩氏病、COPD、纖維化、肥胖症、2型糖尿病、多發性硬化症、皮膚疾病(例如痤瘡)及蛋白質錯誤摺疊疾病中出現的神經發炎(例如朊病毒疾病)。在另一實施例中，神經退化性疾病為帕金森氏病或阿茲海默氏病。

【0792】 根據本發明之另一態樣，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其如本文中所定義用於製造用以治療發炎性、自體發炎性或自體免疫病症、神經退化性疾病或癌症之藥劑。適當地，發炎性、自體發炎性或自體免疫病症為隱熱蛋白相關之自體發炎性症候群(CAPS；例

如家族性冷自體發炎性症候群(FCAS)、穆-韋二世氏症候群(MWS)、慢性小兒神經皮膚及關節(CINCA)症候群/新生兒多系統發炎性疾病(NOMID))、家族性地中海熱(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、慢性腎病(CKD)、痛風、焦磷酸鈣沈積疾病(CPPD)、類風濕性關節炎、骨關節炎、克羅恩氏病、COPD、纖維化、肥胖症、2型糖尿病、多發性硬化症、皮膚學疾病(例如痤瘡)及蛋白質錯誤摺疊疾病中出現之神經發炎(例如，朊病毒疾病)。適當地，神經退化性疾病為帕金森氏病或阿茲海默氏病。

【0793】 根據本發明之另一態樣，提供一種抑制炎性小體(諸如NLRP3炎性小體)活體外或活體內活性之方法，該方法包含使細胞與有效量的如本文中所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0794】 根據本發明之另一態樣，提供一種治療涉及需要此類治療之患者之炎性小體活性的疾病或病症之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量的如本文中所定義之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽，或如本文中所定義之醫藥組合物。

【0795】 根據本發明之另一態樣，提供一種治療需要此類治療之病患中之發炎性、自體發炎性或自體免疫病症、自體免疫病症、神經退化性疾病或癌症的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量的如本文中所定義之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽，或如本文中所定義之醫藥組合物。

【0796】 根據本發明之另一態樣，提供一種治療選自以下之發炎性、自體發炎性或自體免疫病症及/或自體免疫病症的方法：隱熱蛋白相關之自體發炎性症候群(CAPS；例如家族性冷自體發炎性症候群

(FCAS)、穆-韋二世氏症候群(MWS)、慢性小兒神經皮膚及關節(CINCA)症候群/新生兒多系統發炎性疾病(NOMID))、家族性地中海熱及非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、慢性腎病(CKD)、痛風、焦磷酸鈣沈積疾病(CPPD)、類風濕性關節炎、骨關節炎、克羅恩氏病、COPD、纖維化、肥胖症、2型糖尿病、多發性硬化症、皮膚學疾病(例如痤瘡)及蛋白質錯誤摺疊疾病中出現之神經發炎(例如，需要此類治療之病患中之朊病毒疾病)，該方法包含向該患者投與治療有效量的如本文中所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如本文中所定義的醫藥組合物。

【0797】 根據本發明之另一態樣，提供一種治療需要此類治療之病患中之神經退化性疾病(諸如帕金森氏病或阿茲海默氏病)的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量的如本文中所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如本文中所定義的醫藥組合物。

【0798】 根據本發明之另一態樣，提供一種用於製備如本文中所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法。

【0799】 根據本發明之另一態樣，提供一種可藉由，或藉由，或直接藉由如本文中所定義之製備化合物的方法獲得的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0800】 根據本發明之另一態樣，提供如本文中所定義之新穎中間產物，其適用於本文中陳述之合成方法中之任一者。

【0801】 已描述本發明，以下實例以說明而非限制之方式提供。

實例

【0802】 除非另外說明，否則如所陳述在400 MHz或300 MHz下且

在300.3 K下記錄核磁共振(NMR)光譜；以百萬分率(ppm)為單位報告化學位移(δ)。使用Bruker或Varian儀器藉由8、16或32次掃描記錄光譜。

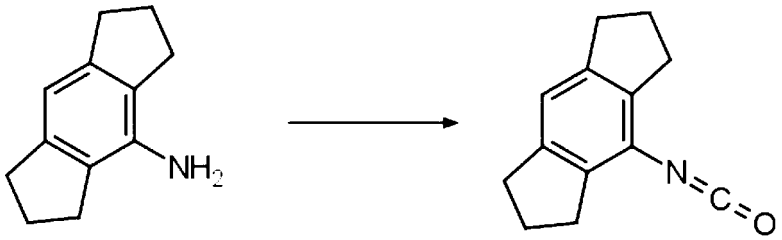
【0803】 使用諸如Luna-C18 2.0×30 mm或Xbridge Shield RPC18 2.1×50 mm之C-18管柱，用Agilent 1200或Shimadzu LC-20 AD&MS 2020儀器記錄LC-MS層析圖及光譜。注射體積為0.7至8.0 μl，且流動速率通常為0.8或1.2 ml/min。偵測方法為二極體陣列(DAD)及蒸發光散射(ELSD)以及陽離子電噴霧電離。MS範圍為100至1000 Da。溶劑為含有諸如三氟乙酸或碳酸銨之改質劑(通常0.01-0.04%)的水及乙腈梯度。

【0804】 縮寫：

ACN	乙腈
AcOH	乙酸
aq.	水溶液
AP	大氣壓力
Ar	氬氣
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO-d_6	六氘化二甲亞碸
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
eq.	當量
MS ES$^+$	陽離子電噴霧電離質譜
ESI	電噴霧電離
EtOAc	乙酸乙酯
FCC	急驟管柱層析
h	小時
HATU	N-[(二甲基胺基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸酯N-氧化物
HPLC	高效液相層析
LC-MS	液相層析質譜
MeOD	甲醇-d_4
MeOH	甲醇
Min	分鐘
MTBE	甲基第三丁基醚
NaHMDS	六甲基二矽烷基疊氮化鈉
RM	反應混合物

并苯-4-胺(369 mg，2.13 mmol)。在-15℃下攪拌混合物0.5小時。反應產物直接用於下一步驟。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z: $[MH]^+$ = 311。

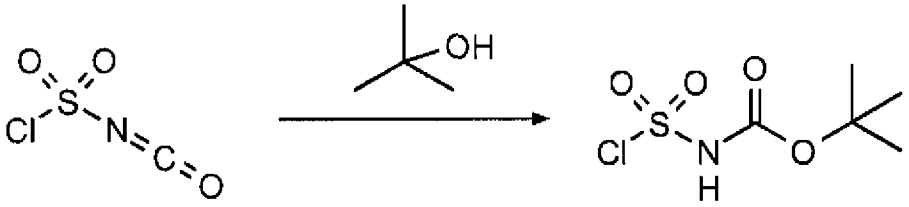
4-異氰酸酯基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯



【0811】1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺之合成參見專利WO 9832733 A1。

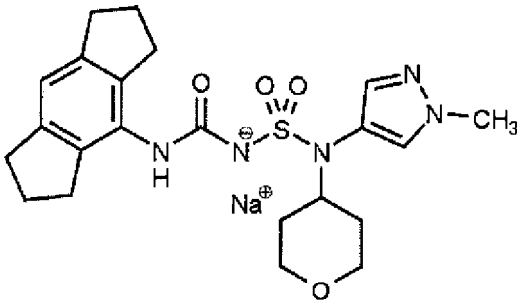
【0812】在氮氣下，向冷卻至0℃的三光氣(1.71 g，5.77 mmol)於DCM (5 ml)中之混合物中逐份添加1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺(1.00 g，5.77 mmol)及三乙胺(1.69 ml，12.12 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時。減壓濃縮混合物，得到呈白色固體狀之標題化合物。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：$[M+MeOH+H]^+$ = 232

N-(氯磺醯基)胺基甲酸第三丁酯



【0813】向冷卻至0℃的N-(側氧基亞甲基)胺磺醯氯(307 µl，3.53 mmol)於DCM (6 ml)中之溶液中添加第三丁醇(338 µl，3.53 mmol)於DCM (6 ml)中之溶液。在0℃下攪拌混合物2小時。溶液直接用於下一步驟中。

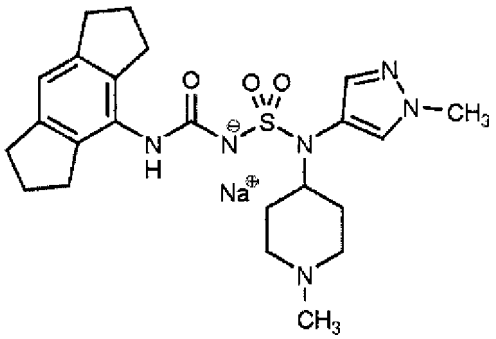
實例1. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【0814】 **步驟1：1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺**。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮，得到呈紅色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.13 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.00 - 3.97 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H)

【0815】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-3-胺。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 5 μm，100×30 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：20-40%，12分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.71 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.33 (t, *J*=12 Hz, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 5H), 3.47 (t, *J*=12 Hz, 2H), 2.88 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.79 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.11-2.04 (m, 4H), 1.87 (d, *J*=10 Hz, 2H), 1.47 - 1.43 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M-H]^-$ = 458.0

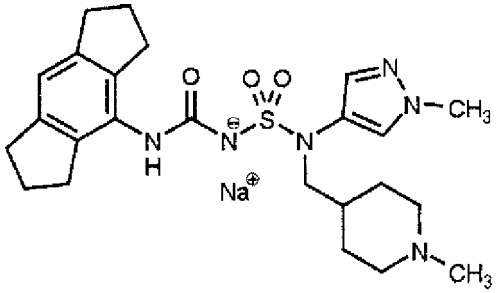
實例2. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【0816】 **步驟1：1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺**。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及1-甲基哌啶-4-酮，得到呈紅色油狀物之標題化合物。

【0817】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 5 μm 100×30 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：20-40%，12分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.14 (d, *J*=12 Hz, 2H), 2.87 (t, *J*=8 Hz, 4H), 2.79 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.62 (t, *J*=13 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.13 - 1.99 (m, 6H), 1.59 - 1.48 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M-H]^-$ = 471.1

實例3. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺磺醯基]脲鈉鹽



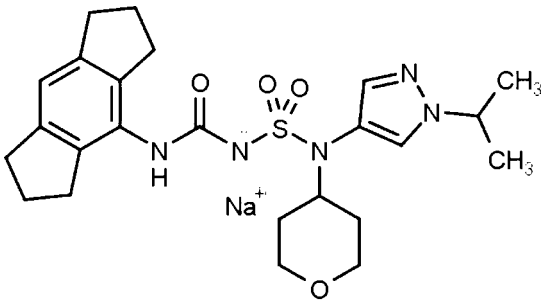
【0818】 **步驟1：1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-甲醯胺**。在0℃、N_2下，向1-甲基吡唑-4-胺(0.30 g，3.09 mmol，1當量)及1-甲基哌啶-4-甲酸(442 mg，3.09 mmol，1當量)於吡啶(10 ml)中之混合物中一次性添加鹽酸1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(888 mg，4.64 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌混合物2小時。將混合物真空濃縮，隨後用水(10 ml)稀釋。用乙酸乙酯(3 × 10 ml)萃取水相。經合併之有機相用飽和鹽水(3 × 8 ml)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(10-50%之MeOH/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.83 (s, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 1H), 5.89 - 5.70 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.78 (d, *J*=12 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.49-1.45 (m,1H)。

【0819】 **步驟2：1-甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-胺**。向1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-甲醯胺(200 mg，900 μmol，1當量)於THF (5 ml)中之溶液中添加氫化鋰鋁(51 mg，1.35 mmol，1.5當量)。在70℃下攪拌混合物2小時。藉由添加0℃之H_2O (1 ml)淬滅反應混合物，隨後將反應物用10% NaOH (1 ml)稀釋，過濾且真空濃縮，得到呈紅色油狀物之1-甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-胺。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 209

【0820】 **步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]

胺基}磺醯氯及1-甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 5 μm 100×30 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：20-40%，12分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.68 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.62 (br d, *J*=7.28 Hz, 2 H) 2.91 - 2.66 (m, 14 H) 2.22 - 1.87 (m, 7 H) 1.72 (br s, 1 H) 1.49 (br s, 2 H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M-H]^-$ = 485.2

實例4. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽

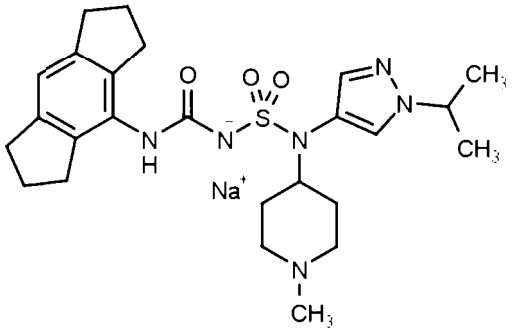


【0821】 步驟1：1-異丙基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺。遵循通用程序A，使用1-異丙基吡唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮，得到呈紅色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.15 (s, 1H), 7.01 (d, *J*=1 Hz, 1H), 4.41 - 4.38 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 8H)。

【0822】 步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-異丙基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺。將反應物傾入至MTBE

中且過濾混合物。收集濾餅並用乙腈洗滌，且藉由過濾收集乙腈相並濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B%：12-42%，21分鐘)純化此粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.73 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.50 (td, *J*=7, 13.2 Hz, 1H), 4.31 (t, *J*=12 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J*=4, 12 Hz, 2H), 3.47 (t, *J*=12 Hz, 2H), 2.87 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.80 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.10-2.03 (m, 4H), 1.89 (d, *J*=13 Hz, 2H), 1.48 (d, *J*=7 Hz, 6H), 1.46 - 1.38 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 488.3

實例5. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基哌啶-4-基)[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽

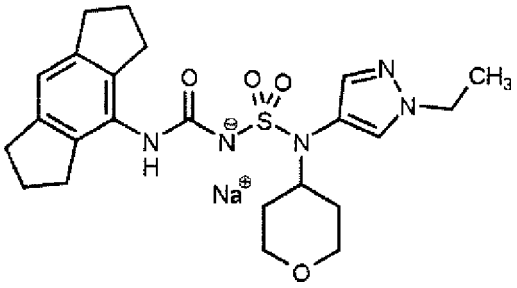


【0823】 步驟1：N-(1-異丙基吡唑-4-基)-1-甲基-哌啶-4-胺。遵循通用程序A，使用1-異丙基吡唑-4-胺及1-甲基哌啶-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：0-20%，21分鐘)純化粗產物，得到呈紅色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.13 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 - 1.93 (m, 4H), 1.52 - 1.40 (m, 8H)。

【0824】 步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-

[(1-甲基哌啶-4-基)[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-(1-異丙基吡唑-4-基)-1-甲基-哌啶-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：5-35%，21分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.73 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.52-4.45 (m, *J*=7 Hz, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 3.11 (d, *J*=19 Hz, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 5H), 2.81 (t, *J*=8 Hz, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.14 - 1.99 (m, 6H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.47 (d, *J*=7 Hz, 6H), 1.22 (s, 2H), 1.20 - 1.11 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 501.2

實例6. 1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽

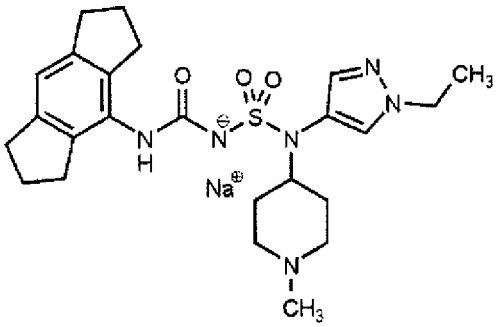


【0825】 步驟1：1-乙基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺。遵循通用程序A，使用1-乙基吡唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮，得到呈紅色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.16 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 5H)。

【0826】 步驟2：1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯

基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-乙基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：3-33%，21分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.75 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 2H), 3.47 (t, *J*=11 Hz, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.80 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.11-2.04 (m, 4H), 1.88 (d, *J*=10 Hz, 2H), 1.48 - 1.42 (m, 4H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 474.2

實例7. 1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽

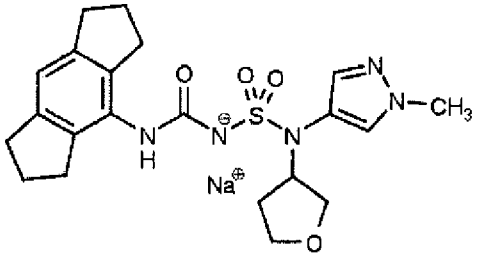


【0827】 步驟1：N-(1-乙基吡唑-4-基)-1-甲基-哌啶-4-胺。遵循通用程序A，使用1-乙基吡唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：0-20%，21分鐘)純化粗產物，得到呈紅色油狀物之標題化合物。

【0828】 步驟2：1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽。遵循通用程序

B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-(1-乙基吡唑-4-基)-1-甲基-哌啶-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：6-36%，21分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH) δ = 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.13 (d, *J*=11 Hz, 2H), 2.87 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.80 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.60 (t, *J*=12 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 6H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.44 (t, *J*=7 Hz, 3H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 487.2

實例8. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環戊-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



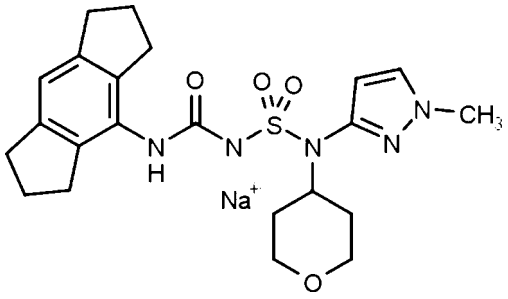
【0829】 步驟1：1-甲基-N-四氫呋喃-3-基-吡唑-4-胺。遵循通用程序A，使用1-乙基吡唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Venusil XBP Phenyl 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：1-17%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。

【0830】 步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環戊-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-四氫呋喃-3-基-吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：

Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：7-37%，21分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.77 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 3.91 (d, *J*=3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 - 3.77 (m, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 2H), 2.88 (t, *J*=8 Hz, 4H), 2.80 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.10 - 2.07 (m, 4H), 1.97 - 1.86 (m, 1H)。

LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 446.1

實例9. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽

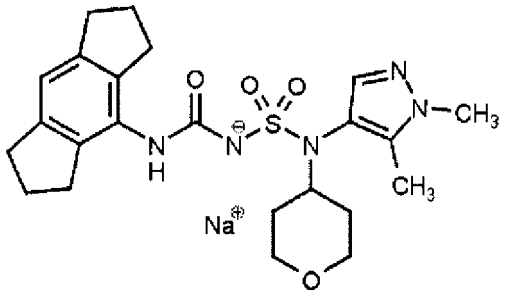


【0831】 步驟1：1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-3-胺。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-3-胺及四氫哌喃-4-酮，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.99 (d, *J*=11 Hz, 2H), 3.62 - 3.38 (m, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.05 (d, *J*=12 Hz, 2H), 1.58 - 1.39 (m, 2H)。

【0832】 步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-3-胺。將反應混合物傾入至MTBE

中，過濾，且藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：10-40%，21分鐘)純化所得固體，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.21 (d, *J*=2 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (t, *J*=12 Hz, 2H), 2.95 - 2.78 (m, 8H), 2.14 - 2.04 (m, 4H), 1.98 - 1.95 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 460.2

實例10. 1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽

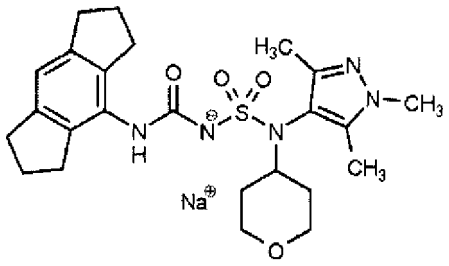


【0833】 **步驟1：1,5-二甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺**。遵循通用程序A，使用1,5-二甲基吡唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮，得到呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 196.2

【0834】 **步驟2：1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1,5-二甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 5 μm 100×30 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：18-38%，55分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.35 (s, 1H), 6.98 (s,

1H), 4.42 (t, *J*=12 Hz, 1H), 3.91 (d, *J*=11 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 2.88 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.79 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 4H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.40 (s, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 474.2

實例11. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽

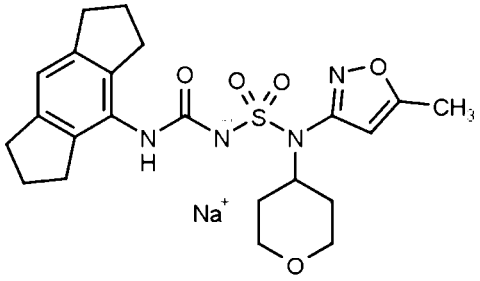


【0835】 步驟1：1,3,5-三甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺。遵循通用程序A，使用1,3,5-三甲基吡唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮，得到呈黃色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.17 - 4.10 (m, 1 H), 3.83 - 3.79 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.25 - 3.18 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.67 - 1.64 (m, 2 H), 1.36 - 1.25 (m, 2 H)。

【0836】 步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1,3,5-三甲基吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：5-35%，21分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.98 (s, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.46 (t, *J*=11 Hz, 2H), 2.88 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.77 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 -

2.01 (m, 4H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 488.2

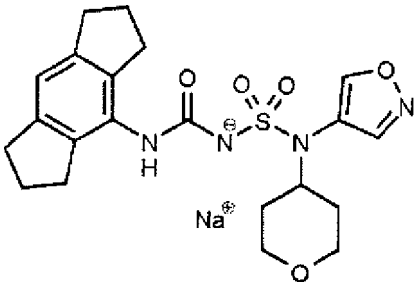
實例12. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【0837】 步驟1：5-甲基-N-四氫哌喃-4-基-異噁唑-3-胺。遵循通用程序A，使用5-甲基異噁唑-3-胺及四氫哌喃-4-酮，得到呈黃色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.47 (s, 1H), 3.69 (d, *J*=7 Hz, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 2.83 (d, *J*=11 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 4H), 1.59 - 1.47 (m, 2H)。

【0838】 步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及5-甲基-N-四氫哌喃-4-基-異噁唑-3-胺。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 5 μm 100×30 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：25-45%，55分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 6.95 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.86 (t, *J*=8 Hz, 4H), 2.78 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 4H), 1.96 - 1.84 (m, 4H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 461.1

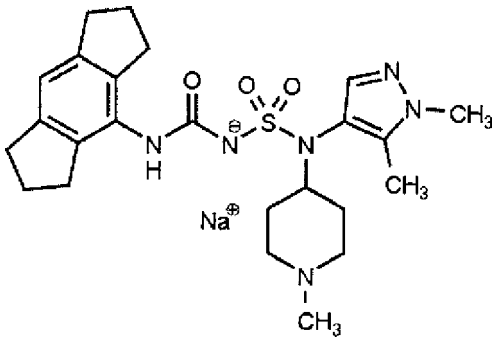
實例13. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)(1,2-噁唑-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【0839】 **步驟1：N-四氫哌喃-4-基異噁唑-4-胺**。遵循通用程序A，使用異噁唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮，得到呈黃色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 1.98 (d, *J*=14 Hz, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.25 (s, 1H)。

【0840】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)(1,2-噁唑-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-四氫哌喃-4-基異噁唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 5 μm 100×30 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：25-45%，12分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.88 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.28 - 4.26 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.48 (t, *J*=12 Hz, 2H), 2.80 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.70 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.10 - 2.01 (m, 4H), 1.87 (d, *J*=13 Hz, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 447.1

實例14. 1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽

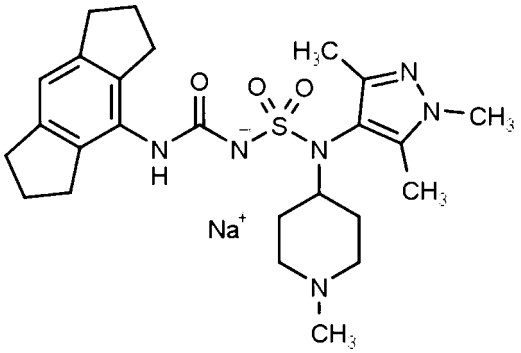


【0841】 **步驟1：N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-1-甲基-哌啶-4-胺**。遵循通用程序A，使用1,5-二甲基吡唑-4-胺及1-甲基哌啶-4-酮，得到呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 209.3

【0842】 **步驟2：1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-1-甲基-哌啶-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 5 μm 100×30 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：20-40%，55分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.36 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (d, *J*=12 Hz, 2H), 2.87 (t, *J*=8 Hz, 4H), 2.80 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.65 - 2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 6H), 1.47 (s, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 487.2

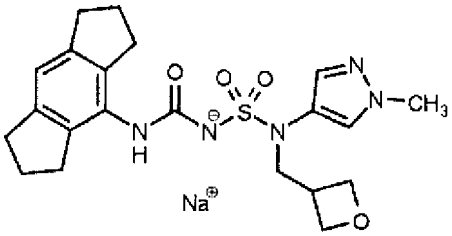
實例15. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基哌啶-4-基)(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【0843】 **步驟1：1-甲基-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺**。遵循通用程序A，使用1,3,5-三甲基吡唑-4-胺及1-甲基哌啶-4-酮，得到呈黃色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.55 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.10 (d, *J*=12 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 2.01 - 1.99 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H)。

【0844】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基哌啶-4-基)(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：6-36%，21分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.95 (s, 1H), 4.43 (t, *J*=12 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.03 (d, *J*=13 Hz, 2H), 2.87 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.79 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.44 (t, *J*=13 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 6H), 1.60 - 1.35 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 501.2

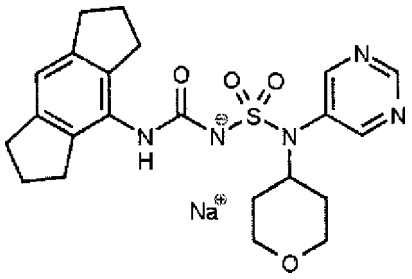
實例16. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(氧雜環丁-3-基)甲基]胺磺醯基]脲鈉鹽



【0845】 **步驟1：1-甲基-N-(氧雜環丁-3-基甲基)吡唑-4-胺**。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及氧雜環丁烷-3-甲醛，得到呈紅色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.12 (d, *J*=1 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=1 Hz, 1H), 4.86 - 4.83 (m, 2H), 4.45 (t, *J*=6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 1H)。

【0846】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(氧雜環丁-3-基)甲基]胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-(氧雜環丁-3-基甲基)吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna(2) C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：7-37%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.71 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.71 - 4.67 (m, 2H), 4.39 (t, *J*=6 Hz, 2H), 4.06 (d, *J*=8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.87 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.76 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.11 - 2.04 (m, 4H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 446.1

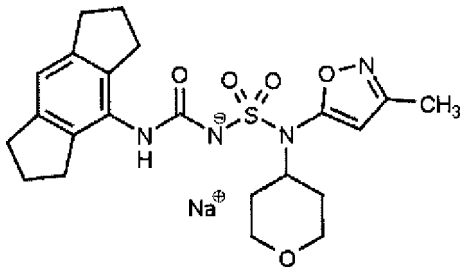
實例17. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)(嘧啶-5-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【0847】 **步驟1：N-四氫哌喃-4-基嘧啶-5-胺**。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及氧雜環丁烷-3-甲醛。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：5-35%，21分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.58 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 4.07 - 3.98 (m, 3H), 3.86 - 3.64 (m, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 4H), 2.04 (d, *J*=13 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.59 - 1.46 (m, 3H)。

【0848】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)(嘧啶-5-基)胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-四氫哌喃-4-基嘧啶-5-胺。將反應物傾入至MTBE中並過濾。收集濾餅並用乙腈洗滌，且隨後濃縮乙腈相，得到粗產物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：15-40%，21分鐘)純化此粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.15 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.44 (t, *J*=12 Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.48 (t, *J*=12 Hz, 2H), 2.94 - 2.75 (m, 8H), 2.13 - 1.94 (m, 6H), 1.45 - 1.28 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ 458.2

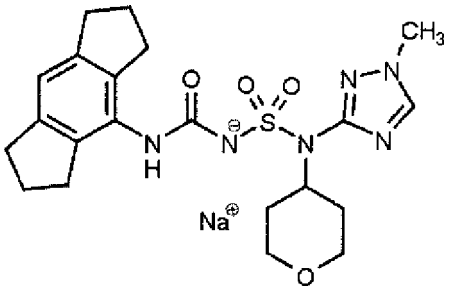
實例18. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【0849】 **步驟1：3-甲基-N-四氫哌喃-4-基-異噁唑-5-胺**。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及氧雜環丁烷-3-甲醛。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1%TFA) - ACN]；B：0-30%，20分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 183.2

【0850】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及3-甲基-N-四氫哌喃-4-基-異噁唑-5-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：10-40%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.90 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 2.85 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.79 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 6H), 1.79 - 1.67 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 461.1

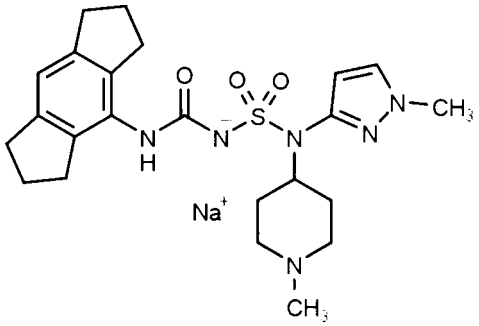
實例19. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【0851】 **步驟1：1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-1,2,4-三唑-3-胺**。遵循通用程序A，使用1-甲基-1,2,4-三唑-3-胺及四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1%TFA) - ACN]；B：0-15%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.62 (s, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.60 - 1.55 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 183.3

【0852】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-1,2,4-三唑-3-胺。用ACN (20 ml)稀釋粗產物，隨後減壓過濾溶劑並收集濾液。用ACN (20 ml)稀釋混合物，隨後減壓過濾溶劑並蒸發濾液，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.89 (s, 1H), 7.03 - 6.81 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.95 (d, *J*=10 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.85 - 2.67 (m, 10H), 2.05 - 1.80 (m, 4H), 1.90 (s, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 461.2

實例20. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



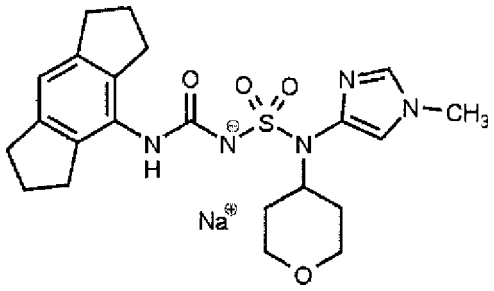
【0853】 **步驟1：1-甲基-N-(1-甲基吡唑-3-基)哌啶-4-胺**。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-3-胺及1-甲基哌啶-4-酮，得到呈黃色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.10 (d, *J*=2 Hz, 1H), 5.52 (d, *J*=2 Hz, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.98 (d, *J*=12 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17 - 2.12 (m, 6H), 1.69 - 1.60 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 195.4

【0854】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-(1-甲基吡唑-3-基)哌啶-4-胺。將混合物用乙腈稀釋，減壓過濾，且濃縮濾液，得到粗產物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化此粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.51 (d, *J*=2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.25 (d, *J*=2 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 8H), 2.39 - 2.35 (m, 5H), 2.09 - 2.03 (m, 6H), 1.68 - 1.66 (m, 2H)。

LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 473.3

實例21. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-咪唑

-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【0855】 **步驟1：1-甲基-4-硝基-咪唑**。向4-硝基-1H-咪唑(5.0 g，44 mmol，1當量)於ACN (50 ml)中之溶液中添加K_2CO_3 (9.17 g，66 mmol)。在室溫下向混合物中緩慢添加碘代甲烷(7.53 g，53 mmol，3.30 ml)，隨後將混合物升溫至60℃後保持14小時。減壓移除溶劑，隨後將殘餘物用水(30 ml)稀釋、用DCM (5 × 30 ml)萃取，且經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥。真空濃縮有機相，得到呈黃色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.35 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.75 (s, 3H)。

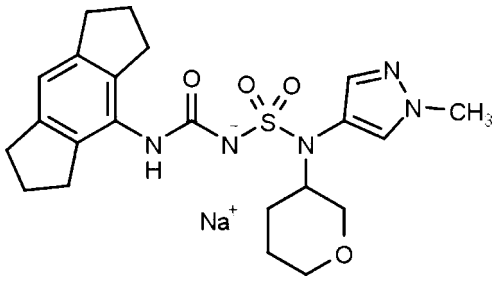
【0856】 **步驟2：1-甲基咪唑-4-胺**。在H_2下，向1-甲基-4-硝基-咪唑(2 g，15.7 mmol，1當量)於MeOH (100 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (1 g，15.7 mmol)。在25℃、H_2 (15 psi)下攪拌混合物1小時。將混合物用MeOH (50 ml)稀釋並減壓過濾。蒸發濾液，得到呈黃色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.03 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.60 - 3.10 (m, 5H)。

【0857】 **步驟3：1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-咪唑-4-胺**。遵循通用程序A，使用1-甲基咪唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1%TFA) - ACN]；B：0-10%，20分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合

物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.82 - 7.76 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.45 - 3.13 (m, 1H), 1.96 (d, *J*=13 Hz, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 182.4

【0858】 步驟4：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-咪唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：15-40%，21分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 460.2

實例22. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



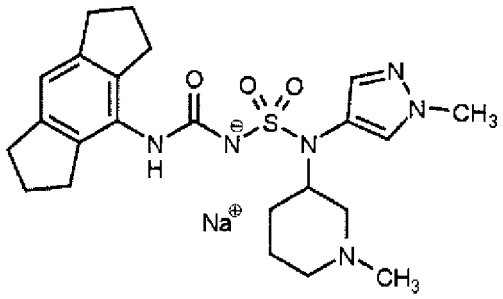
【0859】 步驟1：1-甲基-N-四氫哌喃-3-基-吡唑-4-胺。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及四氫哌喃-3-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：0-30%，21分鐘)純化粗產物，得到呈紅色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 7.12 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.92 (d, *J*=11 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.59 -

3.48 (m, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 3.12 - 3.01 (br. s, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.48 (m, 2H)。

【0860】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-3-基-吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：7-37%，21分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.68 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.06 m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 2.88 (t, *J*=8 Hz, 4H), 2.80 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.12-2.04 (m, 5H), 1.79 - 1.60 (m, 2H), 1.39 - 1.26 (m, 1H)。

LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 460.1

實例23. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽

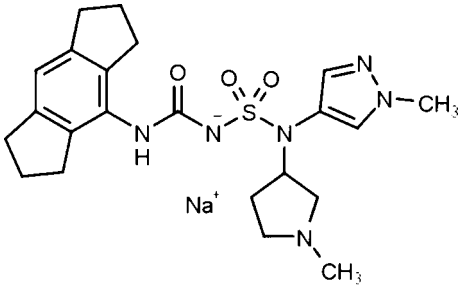


【0861】 **步驟1：1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺**。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及1-甲基哌啶-3-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM

NH_4HCO_3) - ACN]；B：0-25%，20分鐘)純化粗產物，得到呈紅色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.10 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (br. s, 1H), 2.56 - 2.40 (br. s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.87 - 1.66 (m, 2H), 1.64 - 1.48 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m, 1H)。

【0862】**步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：15-40%，21分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.05 - 3.00 (m, 1H), 2.87 (t, *J*=7.3 Hz, 4H), 2.81 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.40 - 2.16 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 5H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.28 - 1.12 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 473.2

實例24. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基吡咯啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



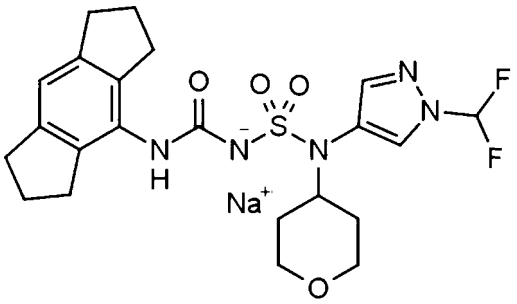
【0863】 **步驟1：3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**。向1-甲基吡唑-4-胺(1.0 g，10.3 mmol，1當量)及3-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.91 g，10.3 mmol，1當量)於DCM (10 ml)及CH_3COOH (1 ml)中之溶液中添加$NaBH_3CN$ (0.97 g，15.5 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌混合物3小時，接著真空濃縮。添加水(10 ml)，且用乙酸乙酯(3 × 30 ml)萃取水相。經合併之有機相用鹽水(3 × 10 ml)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，0-100%之EtOAc/石油)純化殘餘物，得到呈紅色油狀物之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.12 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 - 3.68 (br. s, 1H), 3.65 - 3.14 (m, 5H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (br. s, 1H), 1.45 (s, 9H)。

【0864】 **步驟2：1-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)吡唑-4-胺**。向3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(810 mg，3.04 mmol，1當量)於THF (20 ml)中之溶液中添加氫化鋰鋁(0.58 g，15.2 mmol，5當量)。將混合物在70℃下攪拌2小時，隨後藉由添加0℃之H_2O (3 ml)淬滅。將反應物用10% NaOH (3 ml)稀釋，過濾，且減壓濃縮濾液，得到直接使用的呈紅色油狀物之標題化合物。

【0865】 **步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基吡咯啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 5 μm 150×25 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：14-44%，10分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體

狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.71 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.86 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.79 (t, *J*=7 Hz, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 5H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 459.1

實例25. 1-{[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基](氧雜環己-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



【0866】 **步驟1：1-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑**。向4-硝基-1H-吡唑(2.0 g，17.7 mmol)於DMF (20 ml)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (5.76 g，17.7 mmol)，隨後在120℃下攪拌混合物5分鐘。經20分鐘向混合物中逐份添加(2-氯-2,2-二氟-乙醯基)醇鈉(5.39 g，35.4 mmol)。在120℃下攪拌混合物10分鐘。減壓移除溶劑。將殘餘物用水(30 ml)稀釋且用EtOAc (3 × 20 ml)萃取。合併經合併之有機層，且用鹽水(10 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到殘餘物。藉由FCC (5-20%之石油醚/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(Y = 17%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 60 Hz, 1H)

【0867】 **步驟2：1-(二氟甲基)吡唑-4-胺**。在N_2下，向1-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑(0.5 g，3.07 mmol)於MeOH (10 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (100 mg)。將懸浮液脫氣且用H_2淨化若干次。在25℃、H_2 (15 psi)

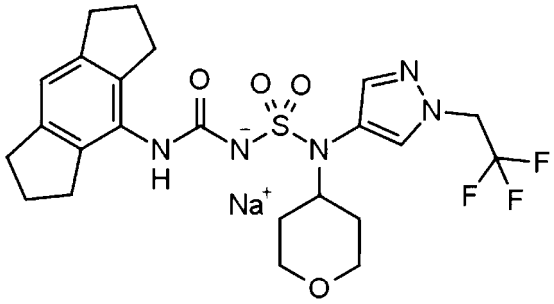
下攪拌混合物2小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到呈淺棕色油狀物之標題化合物，其不經進一步純化即直接使用(Y = 98%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.31 (s, 2H), 7.05 (t, *J* = 60 Hz, 1H), 3.30 - 2.94 (br s., 2H)。

【0868】 **步驟3：1-(二氟甲基)-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽**。向1-(二氟甲基)吡唑-4-胺(400 mg，3.01 mmol)於DCM (6 ml)中之溶液中添加四氫哌喃-4-酮(276 µl，3.01 mmol)及AcOH (0.70 ml，12.24 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。添加$NaBH_3CN$ (378 mg，6.02 mmol)，且在室溫下攪拌混合物12小時。減壓移除溶劑。藉由製備型HPLC (管柱：Acchrom C18ME 7 µm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-15%，23分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 40%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 59 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 4, 12 Hz, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H)。

【0869】 **步驟4：1-{[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基](氧雜環己-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-(二氟甲基)-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 10 µm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：2-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 4%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 - 7.29 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.28 - 4.25

(m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 8H), 2.10 - 1.98 (m, 4H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 496.2

實例26. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽



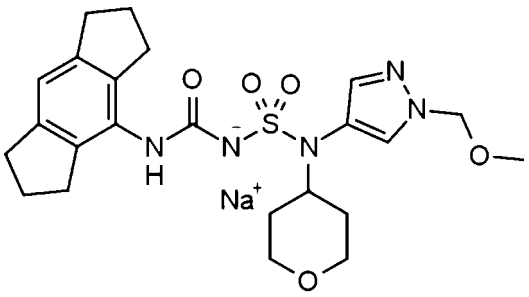
【0870】 **步驟1：4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑**。向4-硝基-1H-吡唑(5.0 g，44.2 mmol)於DMF (50 ml)中之溶液中添加1,1,1-三氟-2-碘-乙烷(6.51 ml，66.3 mmol)及Cs_2CO_3 (17.3 g，53.1 mmol)，隨後在60℃下攪拌混合物18小時。減壓移除溶劑。將殘餘物用水(30 ml)稀釋且用EtOAc (3 × 30 ml)萃取。合併有機層，且用鹽水(10 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並蒸發。藉由FCC (9-20%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(Y = 30%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.77 (q, *J* = 8 Hz, 2H)。

【0871】 **步驟2：1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺**。在N_2下，向4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑(2.0 g，10.25 mmol)於MeOH (30 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (200 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到呈紅棕色油狀物之標題化合物(Y = 100%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 7.21 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.54 (q, *J* = 9 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H)。

【0872】 **步驟3：N-四氫哌喃-4-基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺三氟乙酸鹽**。遵循通用程序A，使用1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：C18，移動相：[水(0.1% TFA) - ACN])純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 27%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.15 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.02 (q, *J* = 9 Hz, 2H), 4.03 (dd, *J* = 4, 12 Hz, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 1.97 - 1.93 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H)。

【0873】 **步驟4：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-四氫哌喃-4-基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM碳酸銨) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 5%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.88 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.95 (q, *J* = 9 Hz, 2H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.11 - 2.03 (m, 4H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 528.1

實例27. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-{[1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-基](氧雜環己-4-基)胺磺醯基}脲鈉鹽



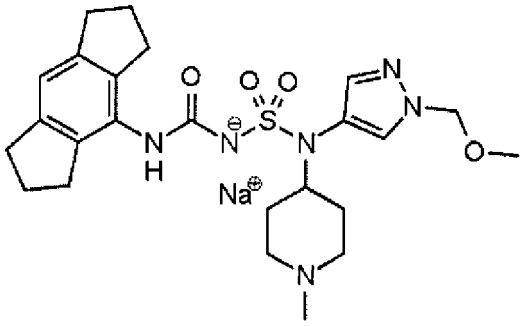
【0874】 **步驟1：1-(甲氧基甲基)-4-硝基-吡唑**。向4-硝基-1H-吡唑(5.0 g，44.2 mmol)於THF (50 ml)中之溶液中逐份添加甲醇鈉(2.87 g，53.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，隨後逐滴添加氯(甲氧基)甲烷(4.03 ml，53.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15小時。用EtOAc (100 ml)及水(50 mL)稀釋混合物。分離水層並用EtOAc (2 × 30 ml)萃取，且經合併之有機層用鹽水(20 ml)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。藉由FCC (9-20%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 76%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.42 (s, 3H)。

【0875】 **步驟2：1-(甲氧基甲基)吡唑-4-胺**。在N_2下，向1-(甲氧基甲基)-4-硝基-吡唑(3.0 g，19.1 mmol)於MeOH (50 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (300 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2 (15 psi)氛圍下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物。減壓濃縮濾液，得到呈紅棕色油狀物之標題化合物(Y = 99%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 7.20 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.98 (s, 2H)。

【0876】 **步驟3：1-(甲氧基甲基)-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺乙酸鹽**。遵循通用程序A，使用1-(甲氧基甲基)吡唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Acchrom C18ME 7 μm 250×50 mm，移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-30%，23分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 47%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.18 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.03 (dd, *J* = 5, 12 Hz, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.96 (dd, *J* = 2, 12 Hz, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H)。

【0877】 **步驟4：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-{[1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-基](氧雜環己-4-基)胺磺醯基}脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-(甲氧基甲基)-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM碳酸銨) - ACN]；B：2-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 7%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 4, 11 Hz, 2H), 3.48 (t, *J* = 11 Hz, 2H), 3.36 - 3.31 (m, 3H), 2.88 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.09 - 2.04 (m, 4H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 490.1

實例28. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-{[1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-基](1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基}脲鈉鹽

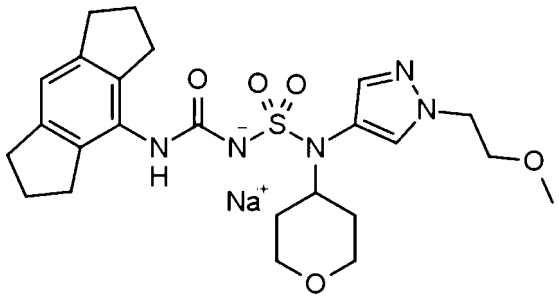


【0878】 **步驟1：N-[1-(甲氧基甲基)吡唑-4-基]-1-甲基-哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用1-(甲氧基甲基)吡唑-4-胺(*其合成參考實例27*)及1-甲基哌啶-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Acchrom C18ME 7 μm 250×50 mm，移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-20%，23分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.68 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.64 - 3.56

(m, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 3H), 3.09 (t, *J* = 13 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (br. s, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H)。

【0879】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-{[1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-基](1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基}脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-[1-(甲氧基甲基)吡唑-4-基]-1-甲基-哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM碳酸銨) - ACN]；B：2-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.89 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.18 (d, *J* = 12Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.72 - 2.64 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 6H), 1.61 - 1.51 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 503.2

實例29. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-{[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基](氧雜環己-4-基)胺磺醯基}脲鈉鹽



【0880】 **步驟1：1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-吡唑**。向4-硝基-1H-吡唑(5.0 g，44.2 mmol)於CH_3CN (100 ml)中之溶液中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(4.15 ml，44.2 mmol，4.15 mL)及K_2CO_3 (12.22 g，88.4 mmol)。在80℃下攪拌混合物12小時。減壓移除溶劑。將殘餘物用水(30 ml)稀釋且

用EtOAc (3×50 ml)萃取，合併有機層且用鹽水(20 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。藉由FCC (10-25%之石油醚/乙酸乙酯)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物(Y = 79%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.32 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H)。

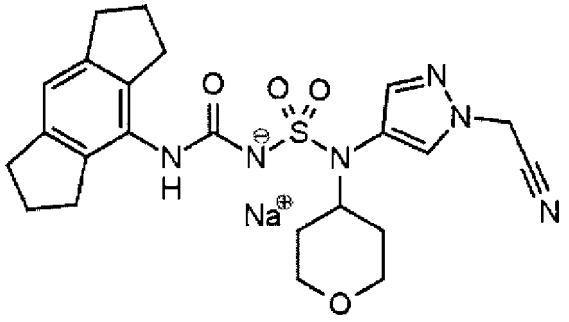
【0881】 **步驟2：1-(2-甲氧基乙基)吡唑-4-胺**。在N_2下，向1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-吡唑(3.0 g，17.53 mmol)於MeOH (50 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (300 mg)。將懸浮液脫氣且用H_2淨化若干次。在25℃、H_2氛圍下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物。減壓濃縮濾液，得到呈紅色油狀物之標題化合物(Y = 97%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.16 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.16 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.93 - 2.83 (br. s, 2H)。

【0882】 **步驟3：1-(2-甲氧基乙基)-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺**。遵循通用程序A，使用1-(2-甲氧基乙基)吡唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮，得到呈淺棕色油狀物之標題化合物(Y = 50%)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.34 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 4.03 (dd, *J* = 4, 12 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 3.42 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H)。

【0883】 **步驟4：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-{[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基](氧雜環己-4-基)胺磺醯基}脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-(2-甲氧基乙基)-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 10 μm 250×50 mm；移動相：

[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：3-33%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.67 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 3H), 3.90 (dd, *J*=4, 11 Hz, 2H), 3.71 (t, *J*=5 Hz, 2H), 3.47 (t, *J*=11 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.92 - 2.75 (m, 8H), 2.11 - 2.00 (m, 4H), 1.91 (d, *J*=11 Hz, 2H), 1.44 - 1.41 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 504.2

實例30. 1-{[1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基](氧雜環己-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



【0884】 **步驟1：2-(4-硝基吡唑-1-基)乙腈。**向4-硝基-1H-吡唑(5.0 g，44.2 mmol)於DMF (50 ml)中之溶液中添加2-溴乙腈(5.89 ml，88.4 mmol)及K_2CO_3 (18.3 g，133 mmol)，隨後在80℃下攪拌混合物5小時。減壓移除溶劑。將殘餘物用水(30 ml)稀釋且用EtOAc (3 × 50 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。藉由FCC (9-25%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(Y = 89%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.15 (s, 2H)。

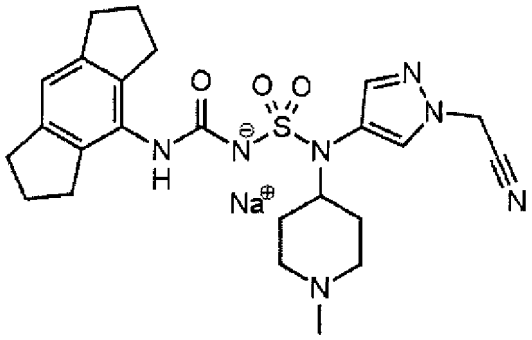
【0885】 **步驟2：2-(4-胺基吡唑-1-基)乙腈。**將2-(4-硝基吡唑-1-基)乙腈(6.0 g，39.4 mmol)、Fe (8.8 g，158 mmol)及NH_4Cl (8.4 g，158 mmol)於MeOH (120 ml)及H_2O (20 ml)中之混合物在80℃下攪拌4小時。

過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。藉由FCC (5-17%之MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之標題化合物(Y = 87%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.24 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.02 (s, 2H)。

【0886】 **步驟3：2-[4-(四氫哌喃-4-基胺基)吡唑-1-基]乙腈。**遵循通用程序A，使用2-(4-胺基吡唑-1-基)乙腈及四氫哌喃-4-酮，得到呈無色油狀物之標題化合物(Y = 59%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.31 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 2H)。

【0887】 **步驟4：1-{[1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基](氧雜環己-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及2-[4-(四氫哌喃-4-基胺基)吡唑-1-基]乙腈。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：3-33%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.48 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.13 - 2.04 (m, 4H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 485.2

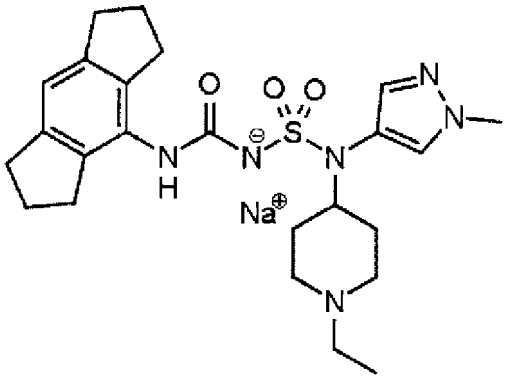
實例31. 1-{[1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基](1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



【0888】 **步驟1：2-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)胺基]吡唑-1-基]乙腈三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用2-(4-胺基吡唑-1-基)乙腈(*其合成參考實例30*)及1-甲基哌啶-4-酮，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 48%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 2H)。

【0889】 **步驟2：1-{[1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基](1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及2-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)胺基]吡唑-1-基]乙腈三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 8%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.95 - 2.75 (m, 10H), 2.59 (s, 3H), 2.20 - 1.95 (m, 6H), 1.65 - 1.50 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 498.2

實例32. 1-[(1-乙基哌啶-4-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽

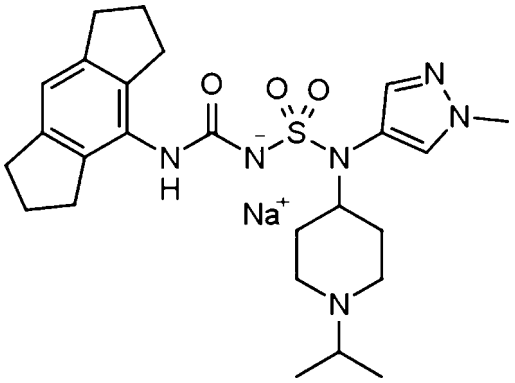


【0890】 **步驟1：1-乙基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。**向1-甲基吡唑-4-胺(1 g，10.3 mmol)於DCM (10 ml)中之溶液中添加1-乙基哌啶-4-酮(1.63 ml，12.4 mmol)及AcOH (2.0 ml，35 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，之後添加$NaBH_3CN$ (1.29 g，20.6 mmol)。在室溫下再攪拌混合物12小時。減壓移除溶劑。藉由製備型HPLC (管柱：Acchrom C18ME 7 μm，250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-30%，23分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 69%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 - 3.59 (m, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7Hz, 3H)。

【0891】 **步驟2：1-[(1-乙基哌啶-4-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-乙基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 10 μm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-35%，11分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 3%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.85

(s, 3H), 2.88 - 2.83 (m, 6H), 2.82 - 2.78 (m, 6H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.22 - 2.03 (m, 6H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7 Hz, 3H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 487.2

實例33. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-(丙-2-基)哌啶-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽

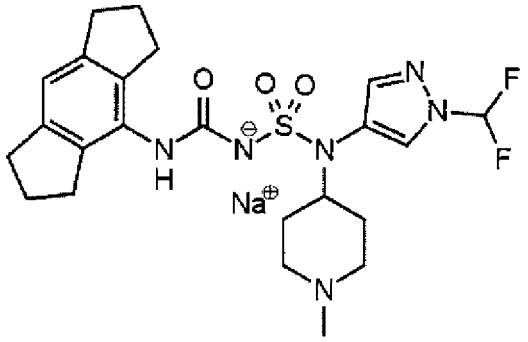


【0892】 步驟1：1-異丙基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及1-異丙基哌啶-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Acchrom C18ME 7 μm 250×50 mm，移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-20%，23分鐘)純化粗產物，得到淺棕色油狀物之標題化合物(Y = 36%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.93 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70 - 3.53 (m, 4H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.35 (d, *J* =7 Hz, 6H)。

【0893】 步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-(丙-2-基)哌啶-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-異丙基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM碳酸銨) - ACN]；B：2-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色

固體狀之標題化合物(Y = 8%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.26 - 3.23 (m, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.79 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 4H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 7 Hz, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 501.2

實例34. 1-{[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基](1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



【0894】 **步驟1：1-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑。** 向4-硝基-1H-吡唑(9.0 g，79.6 mmol)於DMF (90 ml)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (25.9 g，79.6 mmol)。在120℃下攪拌混合物5分鐘，隨後經20分鐘向混合物中逐份添加(2-氯-2,2-二氟-乙醯基)醇鈉(24.3 g，159.2 mmol)。在120℃下攪拌混合物10分鐘。減壓移除溶劑。將殘餘物用水(50 ml)稀釋且用EtOAc (3 × 60 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 ml)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。藉由FCC (5-20%之石油醚/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(Y = 77%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 60 Hz, 1H)。

【0895】 **步驟2：1-(二氟甲基)吡唑-4-胺。**在氮氣下，向1-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑(3.0 g，18.4 mmol)於MeOH (30 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (300 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2 (15

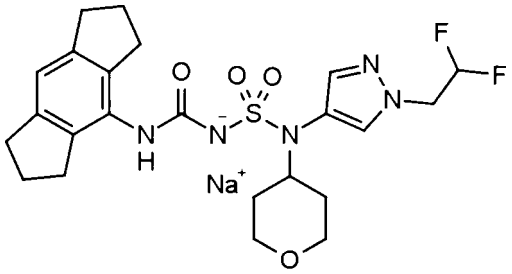
psi)氛圍下攪拌混合物3小時。減壓過濾混合物且蒸餾濾液，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 88%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.33 (s, 2H), 7.05 (t, *J* = 60 Hz, 1H), 3.32 - 2.80 (br. s, 2H)。

【0896】 **步驟3：N-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]-1-甲基-哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用1-(二氟甲基)吡唑-4-胺及1-甲基哌啶-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Acchrom C18ME 7 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-20%，23分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 66%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.56 - 7.13 (m, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H)。

【0897】 **步驟4：1-{[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基](1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]-1-甲基-哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.05%氫氧化銨v/v) - ACN]；B：2-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 4%)。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 60 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.70 - 2.62 (m, 4H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 509.2

實例35. 1-{[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基](氧雜環己-4-基)胺磺醯基}-

3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



【0898】 **步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-4-硝基吡唑。**在室溫、N_2氛圍下，向4-硝基-1H-吡唑(5.0 g，44.2 mmol)於THF (100 ml)中之溶液中添加2,2-二氟乙醇(4.35 g，53.1 mmol)及三苯膦(17.40 g，66.3 mmol)。將反應混合物冷卻至0℃，且添加偶氮二甲酸二異丙酯(10.3 ml，53.1 mmol)。使反應物溫至室溫且隨後攪拌12小時。減壓移除溶劑。藉由FCC (5-20%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 83%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.31 - 5.99 (m, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 2H)。

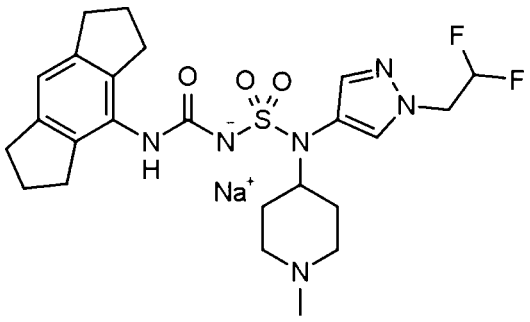
【0899】 **步驟2：1-(2,2-二氟乙基)吡唑-4-胺。**在N_2下，向1-(2,2-二氟乙基)-4-硝基吡唑(2.0 g，11.3 mmol)於MeOH (50 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (200 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。隨後在室溫、H_2 (15 psi)氛圍下攪拌混合物3小時。在室溫、H_2 (15 psi)氛圍下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到呈棕色油狀物之標題化合物(Y = 96%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.25 - 5.90 (m, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H)。

【0900】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。**向1-(2,2-二氟乙基)吡唑-4-胺(900 mg，6.12 mmol)於AcOH (2 ml)及DCM (10 ml)中之溶液中添加四氫哌喃-4-酮(562 µl，6.12 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。添加$NaBH_3CN$ (769 mg，12.2

mmol)，且在室溫下再攪拌反應混合物1.5小時。減壓蒸發混合物，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250×50 mm 10 μm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-20%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 24%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.36 - 6.07 (m, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H)。

【0901】 步驟4：1-{[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基](氧雜環已-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-(2,2-二氟乙基)-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 250×50 mm 10 μm；移動相：[水(0.05%氫氧化銨v/v) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 5%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.83 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.33 - 6.06 (m, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 2H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.47 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.10 - 2.05 (m, 4H), 1.90 - 1.86 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 510.2

實例36. 1-{[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基](1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽

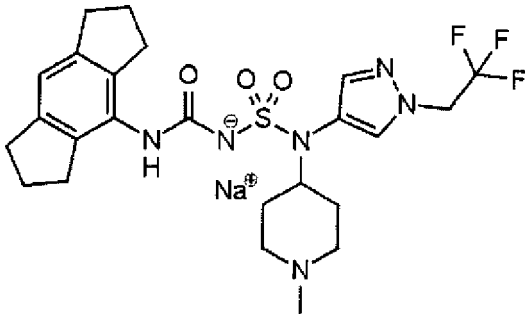


【0902】 **步驟1：N-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑-4-基]-1-甲基-哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用1-(2,2-二氟乙基)吡唑-4-胺(*其合成參考實例35*)及1-甲基哌啶-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250×50 mm 10 μm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-20%，20分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 68%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.18 (t, *J* = 55 Hz, 1H), 4.62 - 4.58 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 3H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H)。

【0903】 **步驟2：1-{[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基](1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-[1-(2,2-二氟乙基)吡唑-4-基]-1-甲基-哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：2-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 12%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.32 - 6.02 (m, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 8H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 6H), 1.59 - 1.50 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ =

523.2

實例37. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基哌啶-4-基)[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽



【0904】 **步驟1：4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑。**向4-硝基-1H-吡唑(5.0 g，44.2 mmol)於DMF (50 ml)中之溶液中添加1,1,1-三氟-2-碘乙烷(6.51 ml，66.3 mmol)及Cs_2CO_3 (17.29 g，53.1 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物18小時。減壓移除溶劑。將殘餘物用水(30 ml)稀釋且用EtOAc (3 × 30 ml)萃取。經合併之有機物用鹽水(10 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並過濾。藉由FCC (10-25%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(Y = 30%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 2H)。

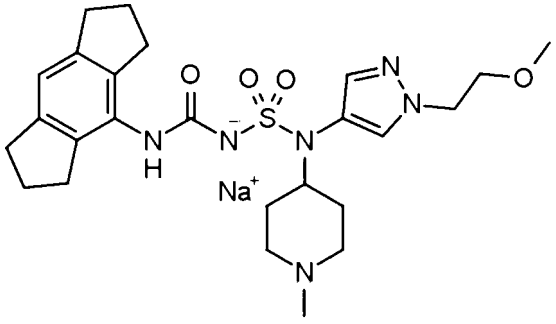
【0905】 **步驟2：1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺。**在N_2下，向4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑(2.0 g，10.25 mmol)於MeOH (30 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (200 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2氛圍下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物。減壓濃縮濾液，得到呈紅棕色油狀物之標題化合物(Y = 100%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.21 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 2H), 3.41 (s, 2H)。

【0906】 **步驟3：1-甲基-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺及1-

甲基哌啶-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250×50 mm 10 μm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-20%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 44%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.82 - 4.78 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.08 (t, *J* = 13 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.26 (d, *J* = 14 Hz, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 2H)。

【0907】 步驟4：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基哌啶-4-基)[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.05%氫氧化銨v/v) - ACN]；B：2-38%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 6%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 2H), 4.27 - 4.24 (m, 1H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 6H), 1.57 - 1.48 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 541.2

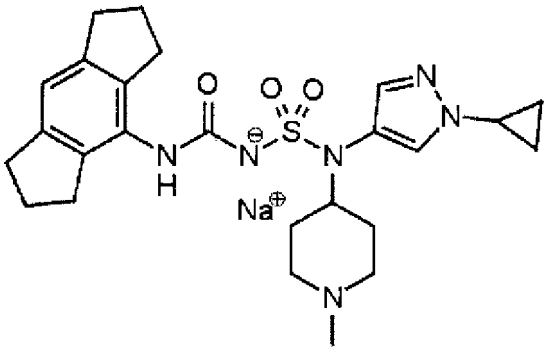
實例38. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-{[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基](1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基}脲鈉鹽



【0908】 **步驟1：N-[1-(2-甲氧基乙基)吡唑-4-基]-1-甲基-哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用1-(2-甲氧基乙基)吡唑-4-胺(*其合成參考實例29*)及1-甲基哌啶-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-10%，20分鐘)純化粗產物，得到呈淺棕色油狀物之標題化合物(Y = 48%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.32 - 2.21 (d, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H)。

【0909】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-{[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基](1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基}脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-[1-(2-甲氧基乙基)吡唑-4-基]-1-甲基-哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.05%氫氧化銨v/v) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 3%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 3H), 3.71 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 6H), 1.59 - 1.50 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 517.2

實例39. 1-[(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



【0910】 **步驟1：1-環丙基-4-硝基-吡唑。** 向4-硝基-1H-吡唑(2.0 g，17.7 mmol)於DCE (50 ml)中之溶液中添加環丙基硼酸(3.04 g，35.4 mmol)、4-第三丁基-2-(4-第三丁基-2-吡啶基)吡啶(4.75 g，17.7 mmol)、Na_2CO_3 (3.75 g，35.4 mmol)及$CuSO_4$ (2.71 ml，17.7 mmol)。在70℃下加熱反應混合物16小時。減壓移除溶劑。將殘餘物分配於EtOAc (50 ml)與H_2O (50 ml)之間。水相用EtOAc (3 × 50 ml)萃取，且經合併之有機物用鹽水(50 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由FCC (5-33%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 41%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 8.20 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 4H)。

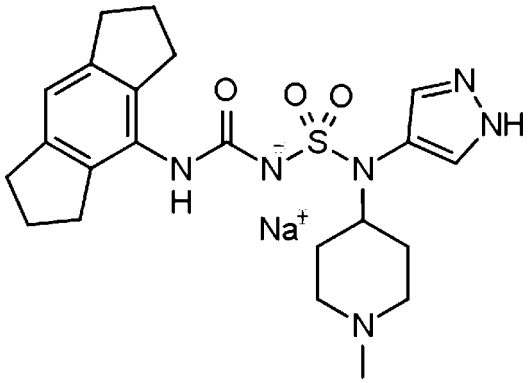
【0911】 **步驟2：1-環丙基吡唑-4-胺。**在氮氣氛圍下，向1-環丙基-4-硝基-吡唑(700 mg，4.57 mmol)於MeOH (20 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (100 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。隨後在室溫、H_2 (15 psi)下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到呈紫色油狀物之標題化合物(Y = 99%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 7.13 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 1.08 - 1.04 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H)。

【0912】 **步驟3：N-(1-環丙基吡唑-4-基)-1-甲基-哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用1-環丙基吡唑-4-胺及1-甲基哌啶-4-酮。藉

由製備型HPLC (管柱：Agela Innoval ods-2 250×80 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-9%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 46%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 3H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.10 - 1.03 (m, 4H)。

【0913】 **步驟4：1-[(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-(1-環丙基吡唑-4-基)-1-甲基-哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 4%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 6H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.07 - 1.02 (m, 4H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 499.2

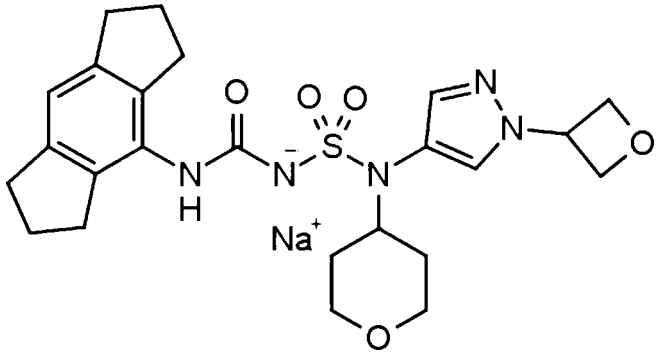
實例40. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基哌啶-4-基)(1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【0914】 **步驟1：1-甲基-N-(1H-吡唑-4-基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。** 遵循通用程序A，使用1H-吡唑-4-胺及1-甲基哌啶-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Acchrom C18ME 250×50 mm 7 μm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；23分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 34%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.82 (s, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 5H), 2.42- 2.15 (m, 2H), 2.10 - 1.85 (m, 2H)。

【0915】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基哌啶-4-基)(1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。** 遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-(1H-吡唑-4-基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro UniSil 5-100 C18 Ultra 100×250 mm 5 μm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 3%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.82 - 7.45 (br. s, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.15 - 2.01 (m, 6H), 1.63 - 1.48 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 459.2

實例41. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽



【0916】 步驟1：4-硝基-1-(氧雜環丁-3-基)吡唑。向4-硝基-1H-吡唑(5.0 g，44.2 mmol)於DMF (50 ml)中之溶液中添加3-碘氧雜環丁烷(8.14 g，44.2 mmol)及Cs_2CO_3 (21.6 g，66.3 mmol)，隨後在100℃下攪拌混合物2小時。減壓移除溶劑。將殘餘物用水(30 ml)稀釋且用EtOAc (3 × 50 ml)萃取。經合併之有機物用鹽水(20 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。藉由FCC (9-33%之EtOAc/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 84%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.55 - 5.41 (m, 1H), 5.14 - 5.01 (m, 4H)。

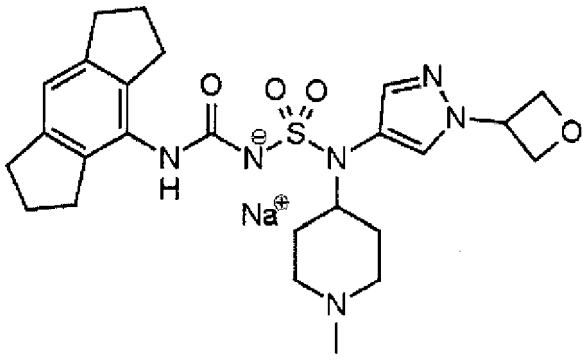
【0917】 步驟2：1-(氧雜環丁-3-基)吡唑-4-胺。在N_2下，向4-硝基-1-(氧雜環丁-3-基)吡唑(1.2 g，7.09 mmol)於MeOH (20 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (300 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2 (15 psi)下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到呈紫色固體狀之標題化合物(Y = 99%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 5.03 - 4.92 (m, 4H), 3.31 (s, 2H)。

【0918】 步驟3：1-(氧雜環丁-3-基)-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺。遵循通用程序A，使用1-(氧雜環丁-3-基)吡唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮，得

到呈淡紅色油狀物之標題化合物(Y = 76%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.40 (s,1H), 7.28 (s, 1H), 5.47 - 5.35 (m, 1H), 5.07 - 4.89 (m, 4H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 2H)。

【0919】 步驟4：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-(氧雜環丁-3-基)-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA 5 μm 100×250 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 7%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.62 - 5.50 (m, 1H), 5.03 (d, J = 7 Hz, 4H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.14 - 2.02 (m, 4H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 502.2

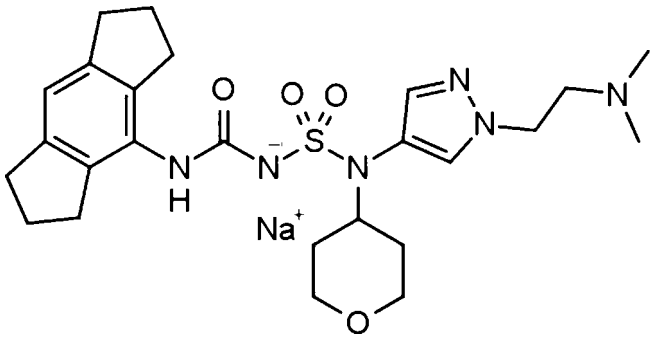
實例42. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基哌啶-4-基)[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽



【0920】 **步驟1：1-甲基-N-[1-(氧雜環丁-3-基)吡唑-4-基]哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用1-(氧雜環丁-3-基)吡唑-4-胺(*其合成參考實例41*)及1-甲基哌啶-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna 10 μm C18 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-10%，20分鐘)純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(Y = 52%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.63 - 5.46 (m, 1H), 5.07 - 4.96 (m, 4H), 3.69 - 3.52 (m, 3H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 1.99 - 1.80 (m, 2H)。

【0921】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基哌啶-4-基)[1-(氧雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-[1-(氧雜環丁-3-基)吡唑-4-基]哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA 5 μm 100×250 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：3-32%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 3%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.59 - 5.47 (m, 1H), 5.07 - 4.95 (m, 4H), 4.34 - 4.19 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 6H), 1.65 - 1.45 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 515.2

實例43. 1-({1-[2-(二甲基胺基)乙基]-1H-吡唑-4-基}(氧雜環己-4-基)胺磺醯基)-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



【0922】 **步驟1：N,N-二甲基-2-(4-硝基吡唑-1-基)乙胺。**向4-硝基-1H-吡唑(3.0 g，26.53 mmol)於DMF (40 ml)中之溶液中添加2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽(5.73 g，39.80 mmol)及Cs_2CO_3 (12.97 g，39.80 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物3小時，隨後減壓濃縮溶劑。將殘餘物分配於EtOAc (50 ml)與H_2O (50 ml)之間。進一步用EtOAc (3 × 50 ml)萃取水相，且經合併之有機物用鹽水(50 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。藉由FCC (25-85%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 39%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.23 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H)。

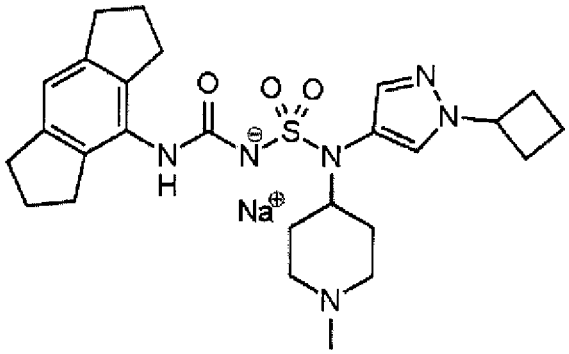
【0923】 **步驟2：1-[2-(二甲基胺基)乙基]吡唑-4-胺。**在N_2下，向N,N-二甲基-2-(4-硝基吡唑-1-基)乙胺(1.2 g，6.51 mmol)於MeOH (20 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (100 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次，隨後在室溫、H_2氛圍下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物且減壓移除溶劑，得到呈紫色油狀物之標題化合物(Y = 100%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.24 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.13 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H)。

【0924】 **步驟3：1-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺。**遵循通用程序A，使用1-[2-(二甲基胺基)乙基]吡唑-4-胺及四氫哌喃-

4-酮，得到呈無色油狀物之標題化合物(Y = 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.35 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.43 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.53 - 1.35 (m, 2H)。

【0925】 **步驟4：1-({1-[2-(二甲基胺基)乙基]-1H-吡唑-4-基}(氧雜環己-4-基)胺磺醯基)-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 3%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 3H), 3.92 (dd, J = 4, 11 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 11 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.49 (s, 6H), 2.13 - 2.03 (m, 4H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.56 - 1.41 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 517.2

實例44. 1-[(1-環丁基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



【0926】 **步驟1：1-環丁基-4-硝基-吡唑。**向冷卻至0℃的4-硝基-1H-吡唑(5 g，44.22 mmol)於DMF (50 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中(3.54 g，88.44 mmol))，且隨後添加溴環丁烷(4.17 ml，44.22 mmol)。在60℃下加熱反應混合物12小時。減壓移除溶劑。將殘餘物用水(30 ml)稀釋且用EtOAc (3 × 50 ml)萃取。經合併之有機物用鹽水(20 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且蒸發至乾。藉由FCC (10-25%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物(Y = 15%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.86 - 4.70 (m, 1H), 2.62 - 2.46 (m, 4H), 2.04 - 1.84 (m, 2H)。

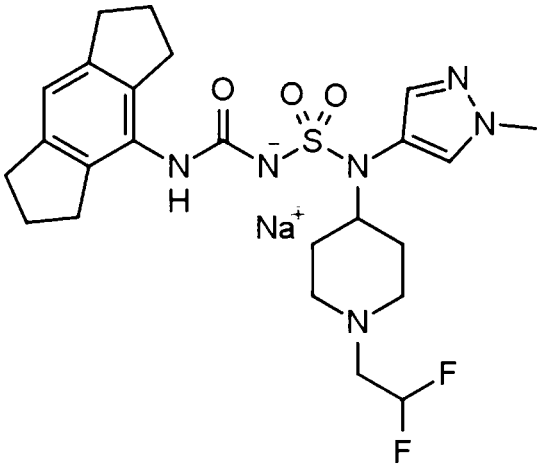
【0927】 **步驟2：1-環丁基吡唑-4-胺。**在N_2下，向1-環丁基-4-硝基-吡唑(1.0 g，5.98 mmol)於MeOH (20 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (100 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2 (15 psi)下攪拌混合物3小時。經由矽藻土過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到呈棕色油狀物之標題化合物(Y = 97%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.17 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.71 - 4.55 (m, 1H), 2.88 (br, 2H), 2.53 - 2.39 (m, 4H), 1.90 - 1.74 (m, 2H)。

【0928】 **步驟3：N-(1-環丁基吡唑-4-基)-1-甲基-哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用1-環丁基吡唑-4-胺及1-甲基哌啶-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-5%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 79%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.75 - 7.57 (m, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.55 -

2.41 (m, 4H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 4H)。

【0929】 **步驟4：1-[(1-環丁基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-(1-環丁基吡唑-4-基)-1-甲基-哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：3-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 5%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.63 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 7H), 2.13 - 2.02 (m, 6H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 513.2

實例45. 1-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



【0930】 **步驟1：4-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯**。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及4-側氧基哌啶-1-甲酸第三

丁酯，得到呈棕色油狀物之標題化合物(Y = 28%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.21 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.34 - 1.20 (m, 2H)。

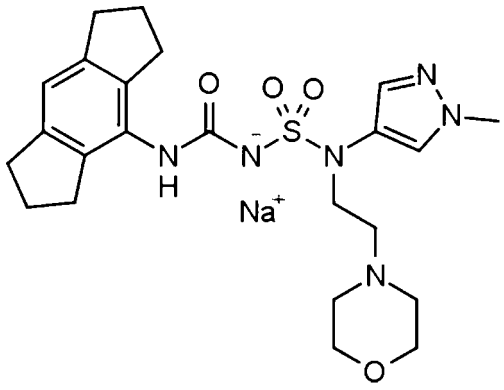
【0931】 **步驟2：N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺鹽酸鹽。**將4-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.0 g，10.70 mmol)及4 M HCl於EtOAc (60 ml)中之混合物在室溫下攪拌12小時。藉由過濾收集所得固體，得到呈淡紅色固體狀之標題化合物(Y = 99%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H)。

【0932】 **步驟3：1-(2,2-二氟乙基)-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。**向冷卻至0℃的N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺鹽酸鹽(1.20 g，5.55 mmol)於DMF (10 ml)中之溶液中添加1,1-二氟-2-碘-乙烷(440 µl，4.99 mmol)及K_2CO_3 (1.15 g，8.32 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後減壓濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 µm，250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-10%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 35%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.39 (t, J = 54 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51 - 3.18 (m, 5H), 2.98 - 2.62 (m, 2H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.65- 1.55 (m, 2H)。

【0933】 **步驟4：1-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵

循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-(2,2-二氟乙基)-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：3-33%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 8%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.03 - 5.73 (m, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.32 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 4H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.56 - 1.40 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 523.2

實例46. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺磺醯基]脲鈉鹽

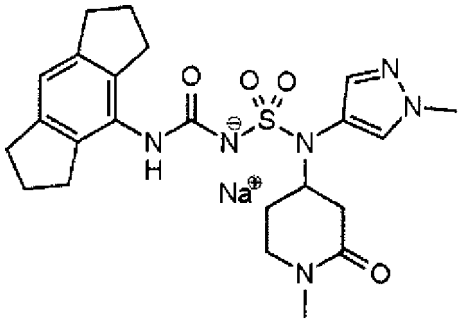


【0934】 步驟1：1-甲基-N-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。向1-甲基吡唑-4-胺(400 mg，4.12 mmol)於DMF (10 ml)中之溶液中添加4-(2-氯乙基)嗎啉(616 mg，4.12 mmol)、Cs_2CO_3 (2.01 g，6.18 mmol)及KI (684 mg，4.12 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物12小時，隨後減壓移除溶劑。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-4%，20分鐘)

純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(Y = 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.30 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 8H)。

【0935】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：2-32%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 7%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 7H), 3.27 - 3.20 (br. s, 4H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.82 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.14 - 2.02 (m, 4H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 489.2

實例47. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽

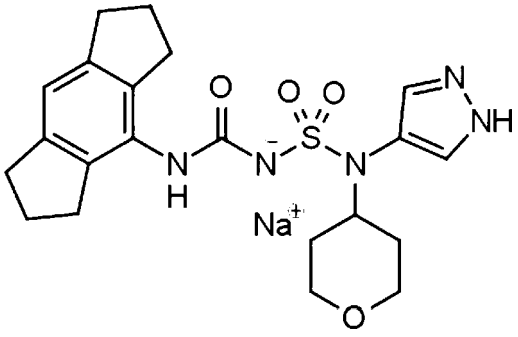


【0936】 **步驟1：1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]哌啶-2-酮三氟乙酸鹽**。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及1-甲基哌啶-2,4-二酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移

動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-10%，20分鐘)純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(Y = 47%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H)。

【0937】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]哌啶-2-酮三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 11H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 5H), 1.70 - 1.55 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 487.1

實例48. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)(1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽

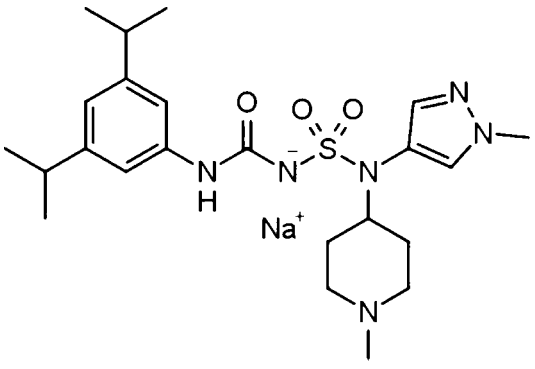


【0938】 **步驟1：N-四氫哌喃-4-基-1H-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽**。遵循

通用程序A，使用1H-吡唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-10%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 53%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.89 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 4, 12 Hz, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 2H)。

【0939】 步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)(1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-四氫哌喃-4-基-1H-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：2-32%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 4, 12 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.15 - 2.02 (m, 4H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 446.2

實例49. 3-[3,5-雙(丙-2-基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【0940】 **步驟1：3,5-二異丙烯基苯胺。**在室溫、N_2下，向3,5-二溴苯胺(5.0 g，19.9 mmol)於二噁烷(50 ml)及H_2O (5 ml)中之溶液中添加2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪(10.19 ml，53.8 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (729 mg，1.00 mmol)以及Cs_2CO_3 (19.48 g，59.8 mmol)。在100℃、N_2下攪拌反應物12小時。真空濃縮溶液，且將所得殘餘物傾入水(50 ml)中並攪拌0.5小時。用乙酸乙酯(3 × 100 ml)萃取水相。真空濃縮經合併之有機相。藉由FCC (17%之EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.76 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 2.06 (s, 6H)。

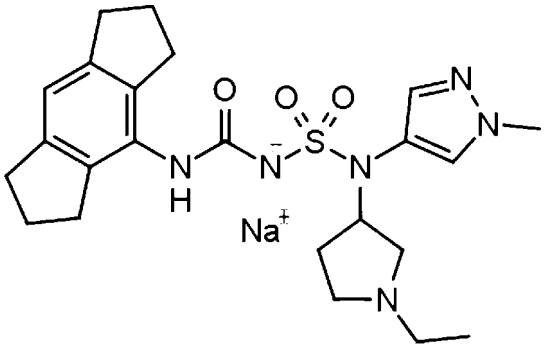
【0941】 **步驟2：3,5-二異丙基苯胺。**在室溫、N_2下，向3,5-二異丙烯基苯胺(1.0 g，5.77 mmol)於MeOH (10 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (200 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。隨後在室溫、H_2 (15 psi)下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物且用MeOH (100 ml)洗滌固體。真空濃縮濾液。藉由FCC (17%之EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈油狀物之標題化合物(Y = 44%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.25 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 1.13 (d, J = 7 Hz, 12H)。

【0942】 **步驟3：N-[(3,5-二異丙基苯基)胺甲醯基]胺磺醯氯。**向冷卻至-15℃的N-(側氧基亞甲基)胺磺醯氯(50 µl，0.58 mmol)於異丙基醚(1 ml)中之溶液中添加3,5-二異丙基苯胺(103 mg，0.58 mmol)於異丙基醚(1 ml)中之溶液。在-15℃下攪拌混合物0.5小時，得到標題化合物，呈於異丙基醚(2 ml)中之溶液之形式。混合物直接用於下一步驟中(Y = 100%)。

於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：$[M+MeOH+H]^+$ = 315.3

【0943】 步驟4：3-[3,5-雙(丙-2-基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用N-[(3,5-二異丙基苯基)胺甲醯基]胺磺醯氯及1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺(*其合成參考實例2*)。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：2-32%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.95 - 2.76 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 7 Hz, 12H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 477.3

實例50. 1-[(1-乙基吡咯啶-3-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



【0944】 步驟1：3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及3-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 73%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

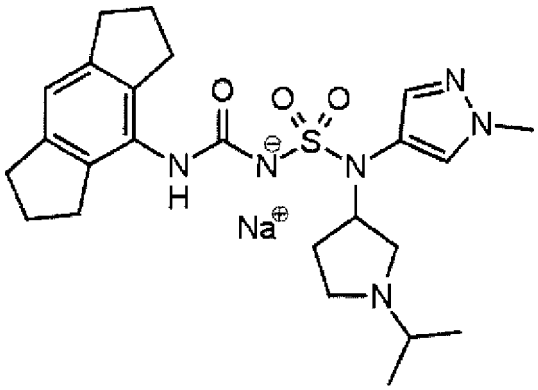
【0945】 **步驟2：1-甲基-N-吡咯啶-3-基-吡唑-4-胺鹽酸鹽。**向3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(5.0 g，18.77 mmol)之溶液中添加含4 M HCl之EtOAc (51.6 ml)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。過濾溶液且乾燥所得固體，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 100%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.05 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.69 - 3.67 (m, 1 H), 3.59 - 3.54 (m, 2 H), 3.44 - 3.40 (m, 2 H), 2.45 - 2.34 (m, 2 H)。

【0946】 **步驟3：N-(1-乙基吡咯啶-3-基)-1-甲基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用1-甲基-N-吡咯啶-3-基-吡唑-4-胺鹽酸鹽及乙醛。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-25%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.91 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 - 3.84 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.83 - 1.80 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0947】 **步驟4：1-[(1-乙基吡咯啶-3-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-(1-乙基吡咯啶-3-基)-1-甲基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：3-33%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 3%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇

-d_4) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.02 - 4.97 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 3.21 - 2.99 (m, 5H), 2.89 - 2.78 (m, 8H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 5H), 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 473.2

實例51. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-(丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺磺醯基]脲鈉鹽

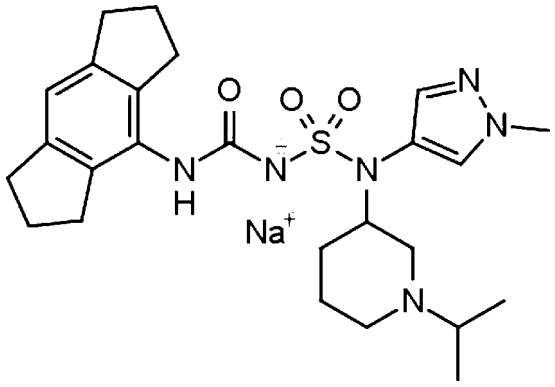


【0948】 **步驟1：N-(1-異丙基吡咯啶-3-基)-1-甲基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用1-甲基-N-吡咯啶-3-基-吡唑-4-胺鹽酸鹽(*其合成參考實例50*)及丙酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-25%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.05 - 9.96 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.65 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.33 - 3.14 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 1H), 1.24 (d, J = 3 Hz, 6H)。

【0949】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-(丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]

胺基}磺醯氯及N-(1-異丙基吡咯啶-3-基)-1-甲基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：3-33%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 5%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.97 - 4.92 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 4H), 2.89 - 2.79 (m, 8H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 4H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 487.2

實例52. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-(丙-2-基)哌啶-3-基]胺磺醯基]脲鈉鹽



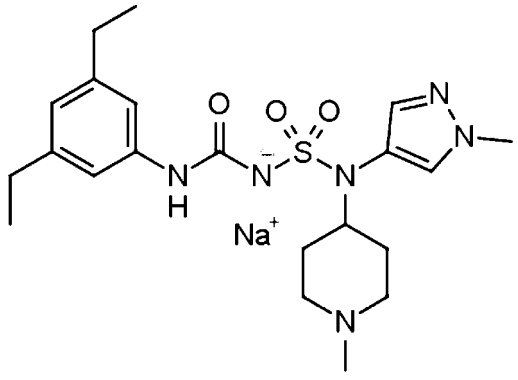
【0950】 步驟1：N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺鹽酸鹽。將3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，7.13 mmol) (*其合成參考實例62*)於含4 M HCl之EtOAc (21.4 ml)中之溶液在室溫下攪拌1小時。過濾溶液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 78%)。

【0951】 步驟2：1-異丙基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺三氟乙酸鹽。遵循通用程序A，使用N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺鹽酸鹽及丙酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna 10 µm C18 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-5%，20分鐘)純化粗產物，得到呈

黃色油狀物之標題化合物(Y = 64%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.49 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.56 - 3.53 (m, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 3H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.73 - 1.70 (m, 1H), 1.40 - 1.37 (m, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 6H)。一個NH不可見。

【0952】 步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-(丙-2-基)哌啶-3-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-異丙基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：3-33%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 8H), 2.65 - 2.50 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 6H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 8H)。NH不可見。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 501.2

實例53. 3-(3,5-二乙基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【0953】 **步驟1：3,5-二乙烯基苯胺。**向3,5-二溴苯胺(5.0 g，19.9 mmol)於1,4-二噁烷(50 ml)及H_2O (5 ml)中之溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼咪(9.13 ml，53.8 mmol)、Cs_2CO_3 (19.5 g，59.8 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (729 mg，1.0 mmol)。在100℃、N_2下攪拌混合物5小時。真空濃縮溶液，且將殘餘物傾入水(60 ml)中，並攪拌所得混合物0.5小時。用乙酸乙酯(3 × 100 ml)萃取水相。真空濃縮經合併之有機物。藉由FCC (17%之EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈油狀物之標題化合物(Y = 17%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.71 (s, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 4H), 5.70 - 5.64 (m, 2H), 5.17 (d, *J*=12 Hz, 2H), 5.10 - 5.06 (m, 2H)。

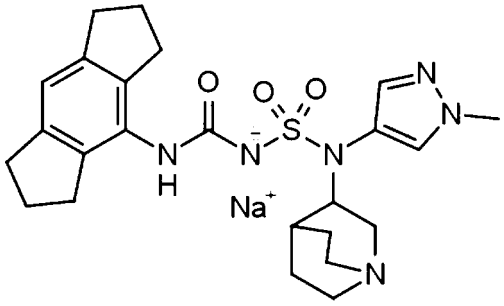
【0954】 **步驟2：3,5-二乙基苯胺。**向3,5-二乙烯基苯胺(600 mg，4.13 mmol)於MeOH (8 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (200 mg)，且在H_2 (15 psi)下攪拌混合物2小時。過濾溶液，且真空濃縮濾液。藉由FCC (25%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈綠色油狀物之標題化合物(Y = 18%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.22 - 6.18 (m, 3H), 4.82 (s, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 4H), 1.14 - 1.09 (m, 6H)。

【0955】 **步驟3：{[(3,5-二乙基苯基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯。**遵循通用程序D，使用3,5-二乙基苯胺，得到標題化合物，其呈於異丙基醚中之溶液之形式。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：= 287.3

【0956】 **步驟4：3-(3,5-二乙基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(3,5-二乙基苯基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽(*其合成參考實例2*)。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-

120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：3-33%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 7%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.23 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 7H), 2.13 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 8 Hz, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 449.2

實例54. 1-({1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基}(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基)-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽

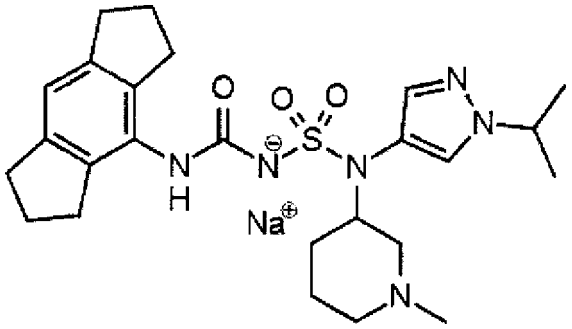


【0957】 **步驟1：第三丁基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及哌啶-3-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 39%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.24 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 4H), 3.02 - 3.00 (m, 1H), 2.29- 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H)。

【0958】 **步驟2：1-({1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基}(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基)-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵

循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及第三丁基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：3-33%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 30%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.54 - 4.52 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 8H), 2.24 (s, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 4H), 1.99 - 1.89 (m, 3H), 1.56 - 1.53 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 485.3

實例55. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基哌啶-3-基)[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽



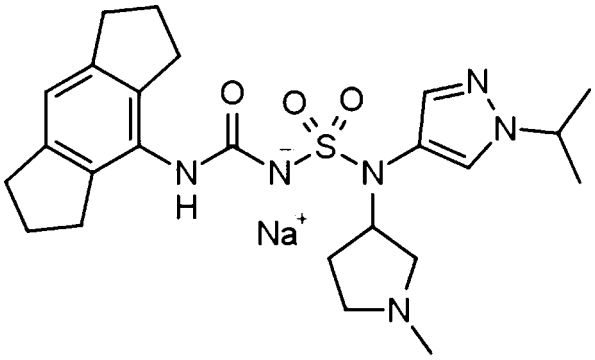
【0959】 步驟1：3-[(1-異丙基吡唑-4-基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。遵循通用程序A，使用1-異丙基吡唑-4-胺(*其合成參考實例56*)及3-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Innoval ods-2 250×80 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：20-60%，20分鐘)純化粗產物，得到呈黃色液體狀之標題化合物(Y = 17%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.92 - 4.89 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 1H), 3.15 - 2.90 (m, 3H), 2.07 - 2.01

(m, 1H), 1.76 - 1.73 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 16H), 1.27 - 1.25 (m, 1H)。

【0960】 **步驟2：N-(1-異丙基吡唑-4-基)-1-甲基-哌啶-3-胺三氟乙酸鹽。**向冷卻至0℃的3-[(1-異丙基吡唑-4-基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(550 mg，1.78 mmol)於THF (7 ml)中之溶液中添加氫化鋰鋁(677 mg，17.8 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物2小時。使反應混合物冷卻至室溫，且用H_2O (0.66 ml)及10%氫氧化鈉溶液(0.66 ml)淬滅。過濾混合物且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-25%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色液體狀之標題化合物(Y = 32%)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 223.4

【0961】 **步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基哌啶-3-基)[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-(1-異丙基吡唑-4-基)-1-甲基-哌啶-3-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 5 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：25-35%，12分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 6%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.82 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.40 - 2.21 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 5H), 1.88 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.48 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.22 - 1.12 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 501.3

實例56. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基吡咯啶-3-基)[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽



【0962】 **步驟1：1-異丙基-4-硝基-吡唑。**在室溫、N_2下，向4-硝基-1H-吡唑(10.0 g，88.44 mmol)於THF (200 ml)中之溶液中添加丙-2-醇(8.12 ml，106.1 mmol)及PPh_3 (32.5 g，123.8 mmol)。將反應混合物冷卻至0℃，隨後添加DIAD (20.6 ml，106.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物12小時，隨後減壓移除溶劑。藉由FCC (9-20%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 58%)。

【0963】 **步驟2：1-異丙基吡唑-4-胺。**在氮氣氛圍下，向1-異丙基-4-硝基-吡唑(3.0 g，19.34 mmol)於MeOH (40 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (600 mg)。淨化反應混合物，隨後在15 psi之H_2氛圍下攪拌2小時。減壓蒸發混合物，得到呈棕色液體狀之標題化合物(Y = 99%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.23 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.40- 4 .33 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6 Hz, 6H)。

【0964】 **步驟3：3-[(1-異丙基吡唑-4-基)胺基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。**遵循通用程序A，使用1-異丙基吡唑-4-胺及3-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Innoval ods-2 250×80 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：27-57%，20分鐘)純化粗產

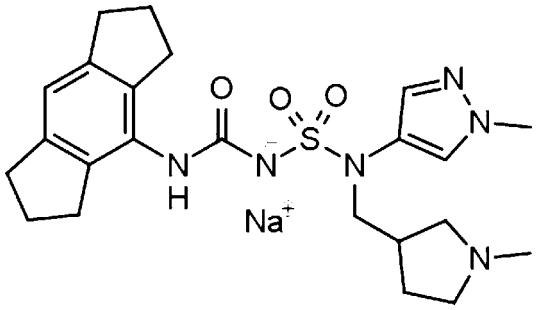
物，得到呈黃色液體狀之標題化合物(Y = 32%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 4, 11 Hz, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.46 (s, 9H)。

【0965】 **步驟4：1-異丙基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)吡唑-4-胺。**向冷卻至0℃的3-[(1-異丙基吡唑-4-基)胺基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg，0.204 mmol)於THF (10 ml)中之溶液中逐份添加氫化鋰鋁(774 mg，0.204 mmol)。在80℃下加熱反應混合物2小時。用H_2O (1 ml)及10% NaOH (水溶液) (1 ml)稀釋混合物。過濾混合物。減壓濃縮濾液，得到殘餘物，其直接用於下一步驟中。

【0966】 **步驟5：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基吡咯啶-3-基)[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-異丙基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：8-38%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 5%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 6H), 1.48 (d, J = 7 Hz, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 487.2

實例57. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑

-4-基)[(1-甲基吡咯啶-3-基)甲基]胺磺醯基]脲鈉鹽



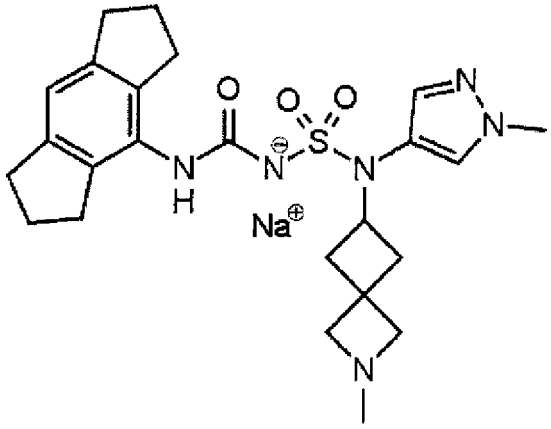
【0967】 **步驟1：2-[[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]甲基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。**遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及3-甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Innoval ods-2 250×80 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN])純化粗產物，得到呈紅色固體狀之標題化合物(Y = 49%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.41 (d, J = 7Hz, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0968】 **步驟2：1-甲基-N-[(1-甲基吡咯啶-3-基)甲基]吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。**將3-[[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]甲基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，3.57 mmol)於THF (5 ml)中之混合物脫氣，且用N_2淨化三次。將反應混合物冷卻至0℃，且用氫化鋰鋁(134 mg，3.57 mmol)逐份處理。在85℃、N_2氛圍下加熱混合物5小時。使反應混合物冷卻至室溫，且用水(0.13 ml)及10% NaOH水溶液(0.13 ml)處理。過濾所得混合物且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：C18；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN])純化殘餘物，得到呈紅色油狀物之標題化合物(Y = 54%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.80 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 - 3.53 (m, 3H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 1H),

2.95 (s, 3H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H)。

【0969】 **步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(1-甲基吡咯啶-3-基)甲基]胺磺醯基]脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-[(1-甲基吡咯啶-3-基)甲基]吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：C18；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN])純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 11%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 4H), 3.68 - 3.42 (m, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 11H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.09 -1.95 (m, 4H), 1.91 - 1.83 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 473.2

實例58. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)({2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基})胺磺醯基]脲鈉鹽



【0970】 **步驟1：6-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯**。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及6-側氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯。藉由製備型HPLC (管柱：C18；移動

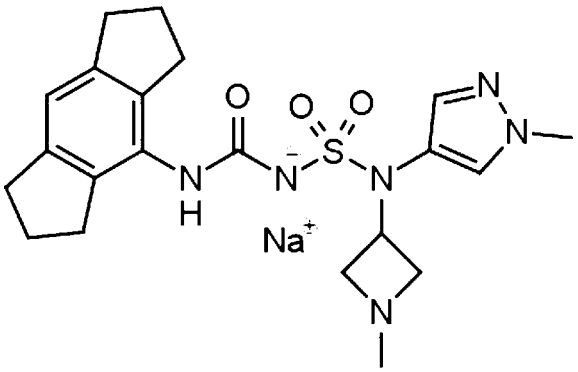
相：[水(0.1% TFA) - ACN])純化粗產物，得到呈紅色固體狀之標題化合物(Y = 63%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 8H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

【0971】 **步驟2：2-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-胺三氟乙酸鹽。**向冷卻至0℃的6-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(945 mg，3.23 mmol)於THF (10 ml)中之溶液中逐份添加氫化鋰鋁(1.23 g，32.3 mmol)。在85℃、N_2氛圍下加熱反應混合物12小時。用水(1.3 ml)及10% NaOH水溶液(1.3 ml)淬滅反應混合物。過濾混合物且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：C18；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN])純化殘餘物，得到呈紅色固體狀之標題化合物(Y = 85%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.55 - 2.39 (m, 2H)。

【0972】 **步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)({2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基})胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及2-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：C18；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN])純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 12%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.63 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.58 - 4.46 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s,

2H), 2.86 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.77 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 2.16 - 1.96 (m, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 485.2

實例59. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基氮雜環丁-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



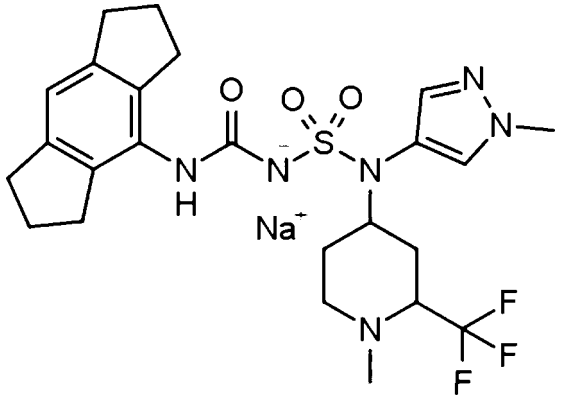
【0973】 步驟1：3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Innoval ods-2 350×100 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：3-35%，23分鐘)純化粗產物，得到呈紅色固體狀之標題化合物(Y = 37%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.12 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

【0974】 步驟2：1-甲基-N-(1-甲基氮雜環丁-3-基)吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。向冷卻至0℃的3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.73 mmol)於THF (10 ml)中之溶液中添加氫化鋰鋁(1.04 g，27.3 mmol)。在0℃下攪拌混合物0.5小時，隨後將混合物在85℃下加熱2.5小時。用水(1 ml)及8% NaOH溶液(1 ml)稀釋反應混合物，隨後過濾混合物。減壓濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：

Xtimate C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：0-8%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈紅色油狀物之標題化合物(Y = 39%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.18 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 3H), 3.84 - 3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)。

【0975】 步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基氮雜環丁-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-(1-甲基氮雜環丁-3-基)吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Triart製備型C18-s 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 3%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.00 - 4.96 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 4H), 2.82 - 2.78 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.10 - 2.05 (m, 4H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 445.1

實例60. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-甲基-2-(三氟甲基)哌啶-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽



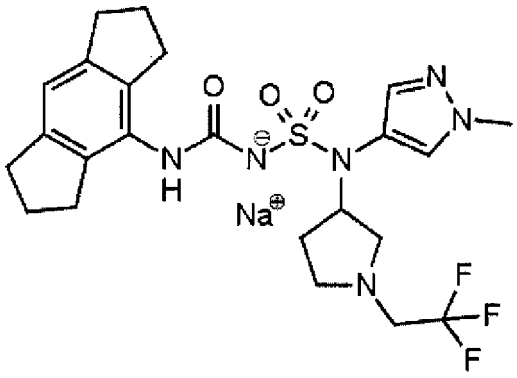
【0976】 **步驟1：4-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]-2-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。**遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及4-側氧基-2-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：35-45%，20分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 23%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.38 - 1.35 (m, 1H)。

【0977】 **步驟2：1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)-2-(三氟甲基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。**向冷卻至0℃的4-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]-2-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(250 mg，0.72 mmol)於THF (3 ml)中之溶液中添加氫化鋰鋁(272 mg, 7.2 mmol)。在90℃下加熱反應混合物3.5小時。將反應混合物冷卻至0℃，且添加H_2O (0.3 ml)以淬滅反應物。隨後用10% NaOH水溶液稀釋反應混合物，並攪拌10分鐘。過濾混合物，且用10:1之DCM/MeOH (20 ml)洗滌固體，並再次過濾。減壓濃縮濾液，且藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-20%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 37%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.45 - 3.25 (m, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 2H)。

【0978】 **步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-**

[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-甲基-2-(三氟甲基)哌啶-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)-2-(三氟甲基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 250×50 mm 10 μm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：10-40%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 8%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.93 - 2.90 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 5H), 2.72 - 2.69 (m, 4H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 5H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.34 - 1.12 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 541.2

實例61. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基]胺磺醯基]脲鈉鹽



【0979】 **步驟1：3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及3-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H),

3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。

【0980】 **步驟2：1-甲基-N-吡咯啶-3-基-吡唑-4-胺鹽酸鹽。**將3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(3.0 g，11.26 mmol)於含4 M HCl之EtOAc (2.82 ml，11.26 mmol)中之溶液在室溫下攪拌12小時。真空濃縮溶液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 96%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.61 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 3.35 - 3.17 (m, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 1H)。

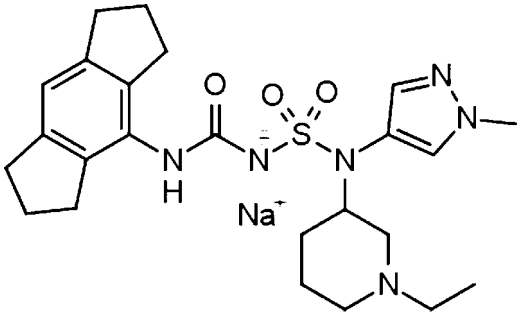
【0981】 **步驟3：2,2,2-三氟-1-[3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡咯啶-1-基]乙酮。**向1-甲基-N-吡咯啶-3-基-吡唑-4-胺鹽酸鹽(608 mg，3.01 mmol)於MeOH (5 ml)中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸乙酯(5.00 ml，36.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。隨後向溶液中添加DIPEA (2.10 ml，12.0 mmol)。在室溫下再攪拌混合物10小時。濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-22%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 19%)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 263.1

【0982】 **步驟4：1-甲基-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。**向10 M BH_3-Me_2S (3 ml)中添加2,2,2-三氟-1-[3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡咯啶-1-基]乙酮三氟乙酸鹽(270 mg，0.72 mmol)。在室溫下攪拌混合物23小時。將溶液冷卻至0℃，且用MeOH (20 ml)逐滴處理。真空濃縮所得溶液。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna

C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-25%，23分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 58%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.38 (q, J = 10 Hz, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 3H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H)。NH質子不可見。

【0983】 步驟5：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基]吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：1-35%，30分鐘)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(Y = 5%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.13 - 2.96 (m, 4H), 2.88 - 2.77 (m, 8H), 2.71 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 4H), 1.83 - 1.78 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 527.2

實例62. 1-[(1-乙基哌啶-3-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



【0984】 **步驟1：3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。**遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及3-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 55%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.04 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.92 - 2.61 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.66 - 1.63 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.34 - 1.27 (m, 2H)。

【0985】 **步驟2：3-[(1-甲基吡唑-4-基)-(2,2,2-三氟乙醯基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。**向冷卻至0℃的3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.0 g，10.7 mmol)於DCM (20 ml)中之溶液中添加三乙胺(2.23 ml，16.1 mmol)及三氟乙酸酐(1.49 ml，10.7 mmol)。在0℃下攪拌混合物2小時。真空濃縮溶液。藉由FCC (0-100%之EtOAc/石油醚)純化粗反應產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.18 - 1.07 (m, 4H)。

【0986】 **步驟3：2,2,2-三氟-N-(1-甲基吡唑-4-基)-N-(3-哌啶基)乙醯胺鹽酸鹽。**將3-[(1-甲基吡唑-4-基)-(2,2,2-三氟乙醯基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，5.31 mmol)及4 M HCl於EtOAc (1.33 ml，5.31 mmol)中之溶液在室溫下攪拌3小時。真空濃縮溶液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 90%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.92 - 7.62 (br. s, 2H), 7.52 (s, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.36 - 1.26 (m, 1H)。

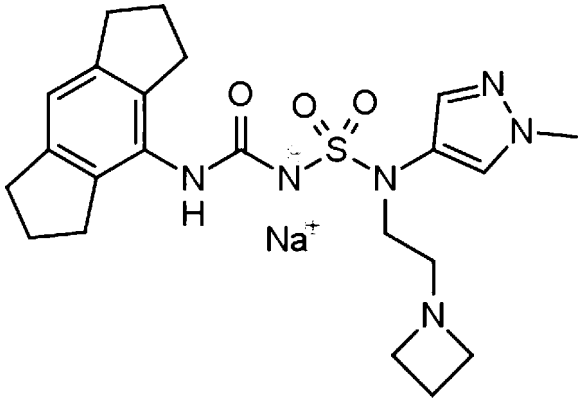
【0987】 **步驟4：N-(1-乙基-3-哌啶基)-2,2,2-三氟-N-(1-甲基吡唑-4-基)乙醯胺三氟乙酸鹽。**向2,2,2-三氟-N-(1-甲基吡唑-4-基)-N-(3-哌啶基)乙醯胺鹽酸鹽(1.13 g，3.62 mmol)於DMF (10 ml)中之溶液中添加碘乙烷(579 µl，7.24 mmol)及K_2CO_3 (1.00 g，7.24 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時，接著真空濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 µm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-20%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.69 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.27 - 1.20 (m, 4H)。

【0988】 **步驟5：1-乙基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺三氟乙酸鹽。**向N-(1-乙基-3-哌啶基)-2,2,2-三氟-N-(1-甲基吡唑-4-基)乙醯胺三氟乙酸鹽(756 mg，1.81 mmol)於MeOH (5 ml)及H_2O (5 ml)中之溶液中添加NaOH (145 mg，3.61 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物5小時。真空濃縮溶液。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 µm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-15%，23分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.41 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 3.24 - 3.00 (m, 4H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 4H)。

【0989】 **步驟6：1-[(1-乙基哌啶-3-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽。**遵循通用程序

B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-乙基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：1-33%，25分鐘)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(Y = 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 10H), 2.52 - 2.25 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 5H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 4H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 487.2

實例63. 1-{[2-(氮雜環丁-1-基)乙基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽

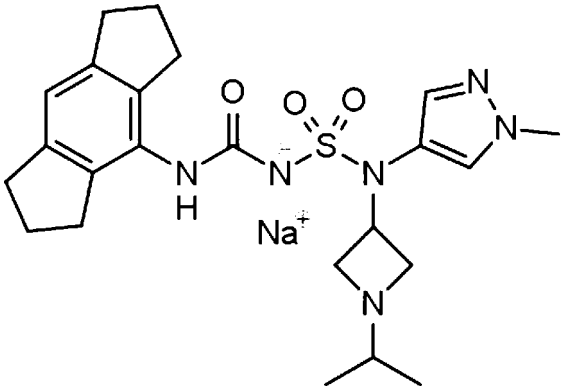


【0990】 步驟1：N-[2-(氮雜環丁-1-基)乙基]-1-甲基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。向1-甲基吡唑-4-胺(406 mg，4.18 mmol)於DMF (2 ml)中之溶液中添加1-(2-氯乙基)氮雜環丁烷(500 mg，4.18 mmol)、Cs_2CO_3 (2.04 g，6.27 mmol)及KI (763 mg，4.60 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物12小時。減壓移除溶劑。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-5%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇

-d_4) δ ppm 7.20 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.29 - 4.02 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.69 - 2.34 (m, 2H)。

【0991】 **步驟2：1-{[2-(氮雜環丁-1-基)乙基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基}-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-[2-(氮雜環丁-1-基)乙基]-1-甲基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Triart製備型C18-s 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：1-31%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 5%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.27 - 4.06 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.53 - 2.40 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 4H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 459.2

實例64. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-(丙-2-基)氮雜環丁-3-基]胺磺醯基]脲鈉鹽



【0992】 **步驟1：3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Innoval ods-2

350×100 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：3-35%，23分鐘)純化粗產物，得到呈紅色固體狀之標題化合物(Y = 58%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.24 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0993】 **步驟2：3-[(1-甲基吡唑-4-基)-(2,2,2-三氟乙醯基)胺基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**向冷卻至0℃的3-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，5.95 mmol)及三乙胺(1.65 ml，11.9 mmol)於DCM (15 ml)中之溶液中逐滴添加(2,2,2-三氟乙醯基)2,2,2-三氟乙酸鹽(0.99 ml，7.13 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物2小時。減壓移除溶劑，得到殘餘物。藉由FCC (0-40%之乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 63%)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.94 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0994】 **步驟3：N-(氮雜環丁-3-基)-2,2,2-三氟-N-(1-甲基吡唑-4-基)乙醯胺鹽酸鹽。**將3-[(1-甲基吡唑-4-基)-(2,2,2-三氟乙醯基)胺基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.16 mmol)於含4 M HCl之EtOAc (10 ml)中之混合物在室溫下攪拌23小時。減壓移除溶劑，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-20%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 49%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.32 (q, J = 8 Hz, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 4.16 - 4.11 (m, 2H), 3.96 (s, 3H)。

【0995】 **步驟4：2,2,2-三氟-N-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)-N-(1-甲基**

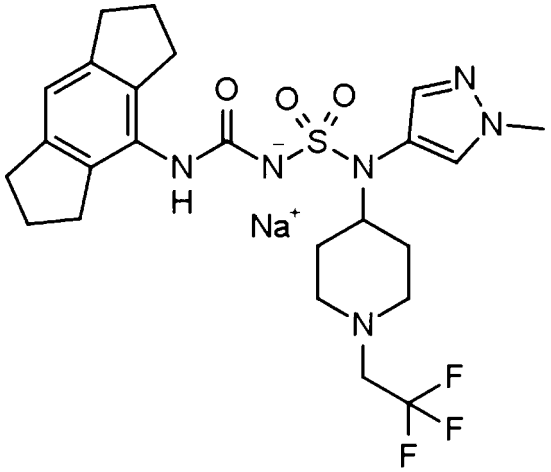
吡唑-4-基)乙醯胺鹽酸鹽。遵循通用程序A，使用N-(氮雜環丁-3-基)-2,2,2-三氟-N-(1-甲基吡唑-4-基)乙醯胺鹽酸鹽及丙酮，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 89%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.91 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6 Hz, 6H)。

【0996】 步驟5：N-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)-1-甲基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。向2,2,2-三氟-N-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)-N-(1-甲基吡唑-4-基)乙醯胺鹽酸鹽(254 mg，0.78 mmol)於MeOH (1.5 ml)及H_2O (1.5 ml)中之溶液中添加NaOH (62 mg，1.55 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。減壓移除溶劑，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-5%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈無色液體狀之標題化合物(Y = 67%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 6H)。

【0997】 步驟6：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-(丙-2-基)氮雜環丁-3-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-(1-異丙基氮雜環丁-3-基)-1-甲基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：1-30%，25分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 11%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-

d_4) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.88- 3.82 (m, 5H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 2.86 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.79 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.11 - 2.01 (m, 4H), 1.11 (d, *J* = 6 Hz, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 473.2

實例65. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽

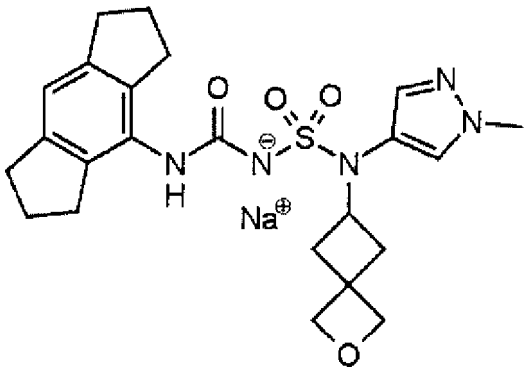


【0998】 步驟1：2,2,2-三氟-1-[4-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]-1-哌啶基]乙酮。向N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺鹽酸鹽(800 mg，3.69 mmol)(*其合成參考實例45*)於MeOH (8 ml)中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸乙酯(6.66 ml，48.3 mmol)及DIPEA (1.29 ml，7.38 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物10小時。真空濃縮溶液。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 µm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-30%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 85%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.90 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.27 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.92 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.53 - 1.37 (m, 2H)。NH不可見。

【0999】 **步驟2：N-(1-甲基吡唑-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。**向2,2,2-三氟-1-[4-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]-1-哌啶基]乙酮(870 mg，3.15 mmol)之溶液中添加10 M BH_3-Me_2S (10 ml)。在室溫下攪拌混合物24小時。藉由添加0℃之MeOH (10 ml)淬滅反應混合物，隨後真空濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-25%，20分鐘)純化殘餘物，得到標題化合物(Y = 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.98 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.34 - 3.20 (m, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.39 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 2H)。NH質子不可見。

【1000】 **步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-(1-甲基吡唑-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-40%，30分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.04 - 2.93 (m, 4H), 2.91 - 2.77 (m, 8H), 2.48 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 5H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 541.2

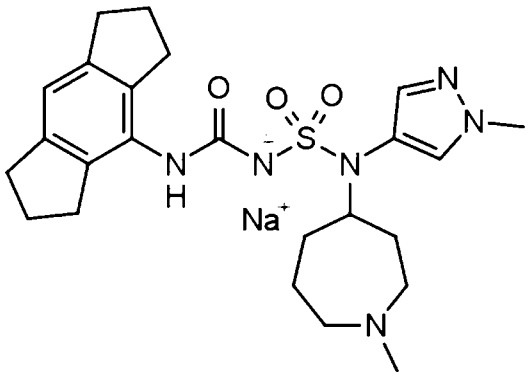
實例66. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)({2-氧雜螺[3.3]庚-6-基})胺磺醯基]脲鈉鹽



【1001】 步驟1：1-甲基-N-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及2-氧雜螺[3.3]庚-6-酮。藉由製備型HPLC (管柱：C18；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN])純化粗產物，得到呈紅色油狀物之標題化合物(Y = 36%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.20 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 2H)。

【1002】 步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)({2-氧雜螺[3.3]庚-6-基})胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 5 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：1-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 1%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.25 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 4H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 472.2

實例67. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基氮雜環庚-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



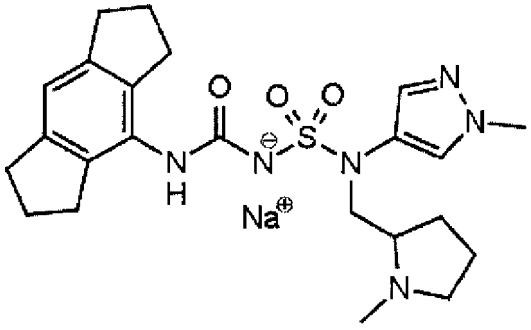
【1003】 **步驟1：4-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯。**遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及4-氧雜氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Innoval ods-2 250×80 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：5-38%，20分鐘)純化粗產物，得到呈紅色固體狀之標題化合物(Y = 33%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.16 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.27 - 3.25 (m, 1H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)。

【1004】 **步驟2：1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)氮雜環庚-4-胺三氟乙酸鹽。**向冷卻至0℃的4-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，3.40 mmol)於THF (10 ml)中之溶液中添加氫化鋰鋁(0.93 g，24.5 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時，隨後在85℃下加熱2.5小時。用水(1 ml)及8% NaOH水溶液(1 ml)淬滅反應混合物。過濾混合物且減壓蒸發濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-5%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 37%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.69 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.59 - 3.48 (m, 3H), 3.21 - 3.04 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.56 - 1.81

(m, 6H)。

【1005】 步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基氮雜環庚-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)氮雜環庚-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 5 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 15%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.69 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.16 - 3.09 (m, 4H), 2.95 - 2.76 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 3H), 1.62 - 1.58 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 487.2

實例68. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(1-甲基吡咯啶-2-基)甲基]胺磺醯基]脲鈉鹽



【1006】 步驟1：2-[[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]甲基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 28%)。^{1}H NMR (400

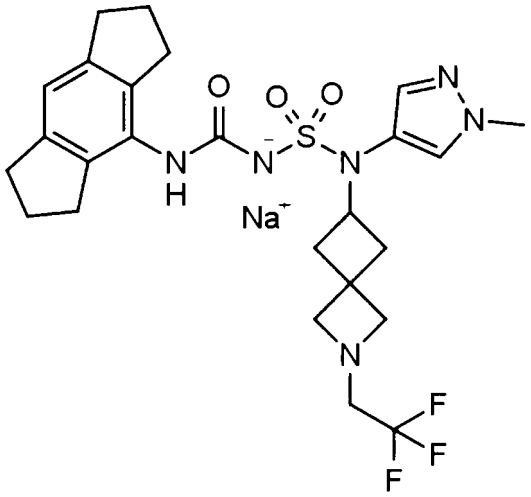
MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.20 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

【1007】 **步驟2：1-甲基-N-[(1-甲基吡咯啶-2-基)甲基]吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。**向2-[[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]甲基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(50 mg，0.18 mmol)於THF (1 ml)中之溶液中添加氫化鋰鋁(68 mg，1.78 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物1小時。用H_2O (0.8 ml)且隨後用10%氫氧化鈉水溶液(0.8 ml)稀釋混合物。減壓過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (TFA條件；管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-5%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈紅色液體狀之標題化合物。

【1008】 **步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(1-甲基吡咯啶-2-基)甲基]胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-[(1-甲基吡咯啶-2-基)甲基]吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 10 μm 150×40 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：15-35%，11分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 3%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 3H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.88 - 2.83 (m, 8H), 2.14 - 1.97 (m, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 473.2

實例69. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑

-4-基)[2-(2,2,2-三氟乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]胺磺醯基]脲鈉鹽



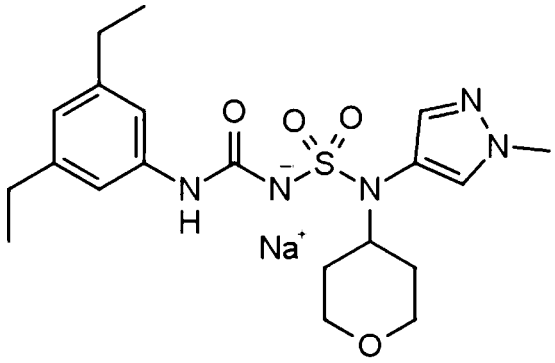
【1009】 步驟1：N-(1-甲基吡唑-4-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-胺鹽酸鹽。將6-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(600 mg，2.05 mmol) (*其合成參考實例58*)於含4 M HCl之EtOAc (0.51 ml，2.05 mmol)中之混合物在室溫下攪拌16小時。真空濃縮溶液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 85%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.00 - 11.60 (br. s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.09 - 3.90 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 1H)。

【1010】 步驟2：2,2,2-三氟-1-[6-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]乙酮。向N-(1-甲基吡唑-4-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-胺鹽酸鹽(400 mg，1.75 mmol)於MeOH (1 ml)中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸乙酯(3.36 ml，24.4 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時。添加DIPEA (0.91 ml，5.25 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物14小時。真空濃縮溶液。藉由製備型TLC (10:1之乙酸乙酯/甲醇；Rf = 0.56)純化粗反應產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 40%)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 289.2

【1011】 **步驟3：N-(1-甲基吡唑-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-胺三氟乙酸鹽。**將2,2,2-三氟-1-[6-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]乙酮(200 mg，0.69 mmol)於10 M BH_3-Me_2S (3 ml)中之混合物在室溫下攪拌7小時。將溶液冷卻至0℃，且逐滴添加MeOH (20 ml)。真空濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-20%，20分鐘)純化粗反應產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 22%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 - 3.58 (m, 6H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.01 (s, 1H)。

【1012】 **步驟4：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[2-(2,2,2-三氟乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及N-(1-甲基吡唑-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 5 μm 150×25 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：30-40%，12分鐘)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(Y = 7%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 8H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 553.2

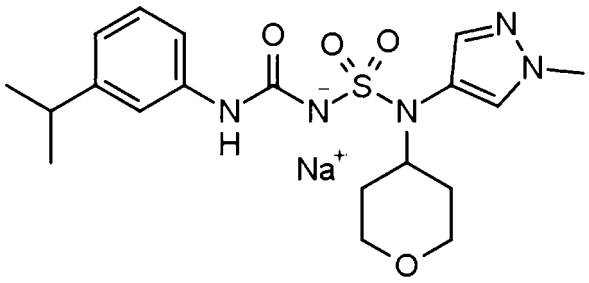
實例70. 3-(3,5-二乙基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【1013】 **步驟1：N-[(3,5-二乙基苯基)胺甲醯基]胺磺醯氯。**向冷卻至-30℃的N-(側氧基亞甲基)胺磺醯氯(58 µl，0.67 mmol)於異丙基醚(1 ml)中之溶液中添加3,5-二乙基苯胺(156 µl，0.67 mmol)於異丙基醚(1 ml)中之溶液。在-30℃下攪拌反應混合物2小時，得到標題化合物，呈於異丙基醚(2 ml)中之溶液之形式。立即使用此化合物。

【1014】 **步驟2：3-(3,5-二乙基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用N-[(3,5-二乙基苯基)胺甲醯基]胺磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-3-基-吡唑-4-胺(*其合成參考實例1*)。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：0-30%，26分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 2%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.38 - 4.19 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 2.58 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 436.2

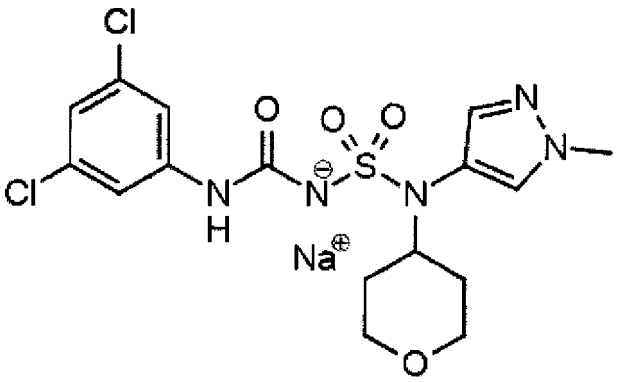
實例71. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-[3-(丙-2-基)苯基]脲鈉鹽



【1015】 步驟1：N-[(3-異丙基苯基)胺甲醯基]胺磺醯氯。向冷卻至-30℃的N-(側氧基亞甲基)胺磺醯氯(96 µl，1.11 mmol)於異丙基醚(2 ml)中之溶液中添加3-異丙基苯胺(156 µl，1.11 mmol)於異丙基醚(2 ml)中之溶液。在-30℃下攪拌混合物2小時，得到標題化合物，呈於異丙基醚(4 ml)中之溶液之形式(Y = 98%)。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：$[M+MeOH+H]^+$ = 273.1

【1016】 步驟2：1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-[3-(丙-2-基)苯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用N-[(3-異丙基苯基)胺甲醯基]胺磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-3-基-吡唑-4-胺(*其合成參考實例1*)。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：0-30%，25分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 24%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 7 Hz, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 422.1

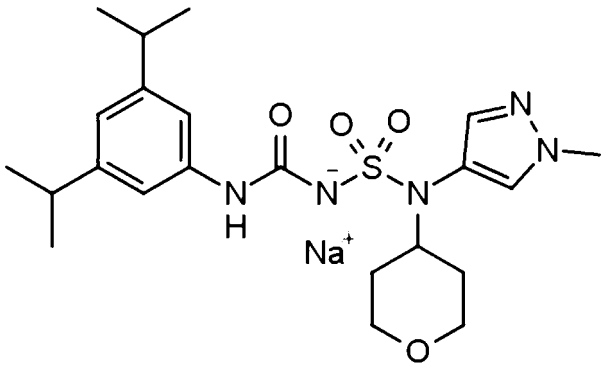
實例72. 3-(3,5-二氯苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【1017】 步驟1：N-[(3,5-二氯苯基)胺甲醯基]胺磺醯氯。向冷卻至-78℃的N-(側氧基亞甲基)胺磺醯氯(169 μl，1.94 mmol)於異丙基醚(3 ml)中之溶液中添加含3,5-二氯苯胺(196 μl，1.85 mmol)之異丙基醚(3 ml)。在-78℃下攪拌反應混合物2小時，得到標題化合物，呈於異丙基醚(6 ml)中之溶液之形式。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：$[M+MeOH+H]^+$ = 299.0

【1018】 步驟2：3-(3,5-二氯苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環已-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用N-[(3,5-二氯苯基)胺甲醯基]胺磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-3-基-吡唑-4-胺(*其合成參考實例1*)。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：0-30%，25分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 17%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.97 - 6.94 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 1.91 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 1.45 - 1.39 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 448.0

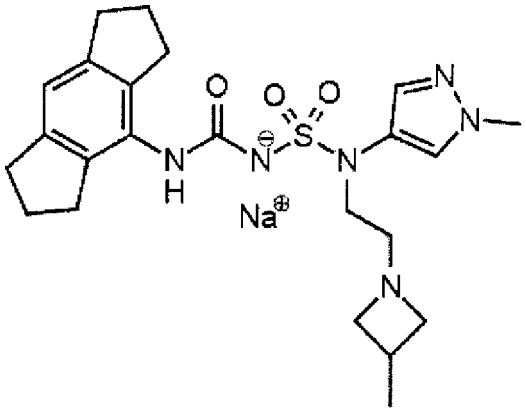
實例73. 3-[3,5-雙(丙-2-基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環已-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【1019】 **步驟1：N-[(3,5-二異丙基苯基)胺甲醯基]胺磺醯氯。**向冷卻至-30℃的N-(側氧基亞甲基)胺磺醯氯(73 µl，0.85 mmol)於二異丙基醚(3 ml)中之溶液中添加含3,5-二異丙基苯胺(156 µl，0.85 mmol)之二異丙基醚(3 ml)。在-30℃下攪拌反應混合物1小時，得到標題化合物，呈於二異丙基醚(6 ml)中之溶液之形式。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：= 315.3

【1020】 **步驟2：3-[3,5-雙(丙-2-基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用N-[(3,5-二異丙基苯基)胺甲醯基]胺磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺(*其合成參考實例1*)。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：5-35%，28分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 11, 4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2.92 - 2.77 (m, 2H), 1.89 (dd, *J* = 12, 2 Hz, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 7 Hz, 12H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 464.2

實例74. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[2-(3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基]胺磺醯基]脲鈉鹽



【1021】 步驟1：N-(1-甲基吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁酯。向1-甲基吡唑-4-胺(5.0 g，51.5 mmol)於DCM (50 ml)中之混合物中添加三乙胺(14.33 ml，103 mmol)及二碳酸二第三丁酯(14.2 ml，61.8 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。真空濃縮溶液。藉由FCC (50%之EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈油狀物之標題化合物(Y = 98%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

【1022】 步驟2：N-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-N-(1-甲基吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁酯。向冷卻至0℃的N-(1-甲基吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁酯(10 g，50.7 mmol)於DMF (20 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，4.06 g，101 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時。添加2-溴乙氧基-第三丁基-二甲基矽烷(24.3 g，101 mmol)，保持反應物處於0℃。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。添加H_2O (100 ml)且用EtOAc (3×100 ml)萃取有機物。經合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由FCC (9%之EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 51%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 - 7.50 (m, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 - 3.51 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), -0.03 (s, 6H)。

【1023】 **步驟3：N-(2-羥乙基)-N-(1-甲基吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁酯。**在N_2氛圍下，用含1 M TBAF之THF (8.44 ml)處理N-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-N-(1-甲基吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁酯(2.0 g，5.63 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。真空濃縮溶液。藉由FCC (0-100%之EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 77%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 - 7.45 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.52 - 3.47 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)。

【1024】 **步驟4：N-(1-甲基吡唑-4-基)-N-(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯。**將乙二醯氯(330 µl，3.77 mmol)於DCM (3 ml)中之溶液冷卻至-78℃，且用DMSO (567 µl，7.25 mmol)於DCM (3 ml)中之溶液處理。在-78℃下攪拌反應混合物10分鐘。用N-(2-羥乙基)-N-(1-甲基吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁酯(700 mg，2.90 mmol)於DCM (3 ml)中之溶液逐滴處理反應混合物。在-78℃下攪拌反應混合物15分鐘，用三乙胺(2.10 ml，15.1 mmol)處理，且再攪拌5分鐘。添加H_2O (10 ml)，且用DCM (10 ml)萃取所得混合物。有機相用NH_4Cl (3 × 10 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 73%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 - 9.52 (m, 1H), 7.78 - 7.56 (m, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 1H), 4.41 (d, J = 15 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

【1025】 **步驟5：N-[2-(3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基]-N-(1-甲基吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用3-甲基氮雜環丁烷及N-(1-甲基吡唑-4-基)-N-(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 µm 250×50 mm；移動

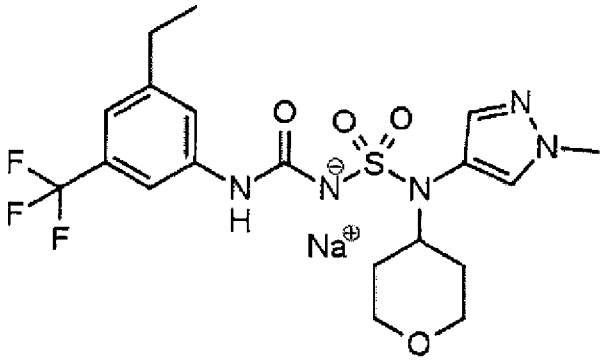
相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-30%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 41%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 10.08 - 9.96 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 - 3.68 (m, 4H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 2.86 - 2.82 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.18 - 1.11 (m, 3H)。

【1026】 **步驟6：1-甲基-N-[2-(3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基]吡唑-4-胺。**向N-[2-(3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基]-N-(1-甲基吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽(486 mg，1.19 mmol)於DCM (5 ml)中之溶液中添加TFA (1 ml)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。真空濃縮溶液，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.24 - 5.50 (br. s, 2H), 4.11 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 5H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 1.20 - 1.15 (m, 3H)。

【1027】 **步驟7：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[2-(3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基]胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用N-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基胺甲醯基)胺磺醯氯及1-甲基-N-[2-(3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基]吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：5-40%，28分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 4%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.65 (m, 4H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.95 - 2.79 (m, 9H), 2.07 - 2.03 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6 Hz, 3H)。

LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 473.2

實例75. 3-[3-乙基-5-(三氟甲基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



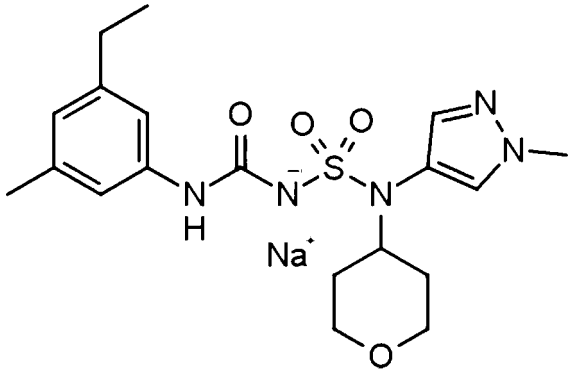
【1028】 **步驟1：3-乙基-5-(三氟甲基)苯胺。**在氮氣氛圍下，向3-乙烯基-5-(三氟甲基)苯胺(500 mg，2.67 mmol)於MeOH (5 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (100 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2 (15 psi)下攪拌混合物12小時。經由矽藻土過濾反應混合物，且真空濃縮濾液，得到呈綠色油狀物之標題化合物(Y = 87%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.66 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.52 - 2.36 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【1029】 **步驟2：({[3-乙基-5-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)磺醯氯。**遵循通用程序D，使用3-乙基-5-(三氟甲基)苯胺，得到標題化合物，呈於異丙基醚中之溶液之形式。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：= 327.2

【1030】 **步驟3：3-[3-乙基-5-(三氟甲基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用({[3-乙基-5-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺(*其合成參考實例1*)。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro

Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：5-35%，25分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 14%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 2.70 (q, J = 8 Hz, 2H), 1.92 - 1.88 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.26 (t, J = 8 Hz, 3H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 476.1

實例76. 3-(3-乙基-5-甲基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



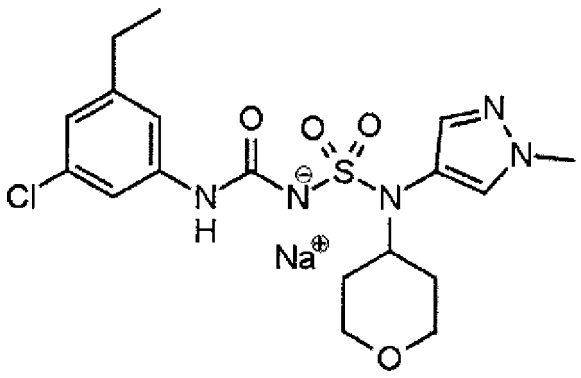
【1031】**步驟1：3-乙烯基-5-甲基苯胺。**向3-溴-5-甲基-苯胺(2.0 g，10.75 mmol)於二噁烷(20 ml)及H_2O (2 ml)中之溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼咯(4.92 ml，29.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.18 g，1.61 mmol)及Cs_2CO_3 (10.5 g，32.3 mmol)。在100℃、N_2下攪拌混合物12小時。過濾溶液，且真空濃縮濾液。藉由FCC (25%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.57 - 6.49 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 11 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)。

【1032】 **步驟2：3-乙基-5-甲基-苯胺。**在氮氣氛圍下，向3-乙烯基-5-甲基苯胺(0.98 g，7.36 mmol)於MeOH (10 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (200 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2 (15 psi)下攪拌混合物12小時。過濾溶液且真空濃縮濾液，得到呈黑色油狀物之標題化合物(Y = 80%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.25 - 6.19 (m, 3H), 4.82 (s, 2H), 2.41 (q, J = 8 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.11 (t, J = 8 Hz, 3H)。

【1033】 **步驟3：{[(3-乙基-5-甲基苯基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯。**遵循通用程序D，使用3-乙基-5-甲基-苯胺，得到標題化合物，其呈於異丙基醚中之溶液之形式。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：= 273.1

【1034】 **步驟4：3-(3-乙基-5-甲基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(3-乙基-5-甲基苯基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺(*其合成參考實例1*)。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 5-100 C18 Ultra 5μm 250×100 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：5-35%，22分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.04 (d, J = 4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.58 (q, J = 8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.21 (t, J = 8 Hz, 3H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 422.1

實例77. 3-(3-氯-5-乙基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



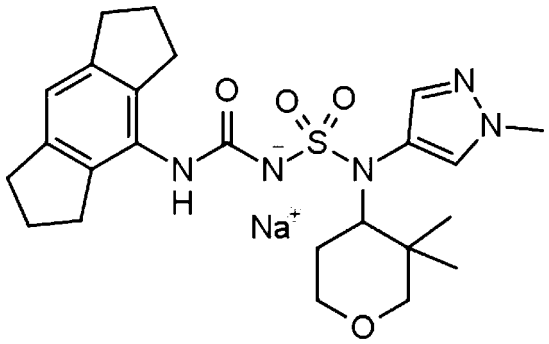
【1035】 **步驟1：3-氯-5-乙烯基苯胺。**將3-溴-5-氯-苯胺(5.0 g，24.2 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼咗(11.1 ml，65.4 mmol)、Cs_2CO_3 (7.89 g，24.2 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (2.66 g，3.6 mmol)於二噁烷(50 ml)及H_2O (5 ml)中之混合物在100℃、N_2下加熱22小時。過濾溶液，且真空濃縮濾液。藉由FCC (0-100%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 24%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.63 (s, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 2H), 6.52 - 6.50 (m, 1H), 5.71 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.22 (d, *J* = 11 Hz, 1H)。

【1036】 **步驟2：3-氯-5-乙基-苯胺。**在N_2下，向3-氯-5-乙烯基苯胺(500 mg，3.26 mmol)於MeOH (5 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (100 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2 (30 psi)下攪拌混合物12小時。過濾反應混合物，且濃縮濾液並用水(20 ml)稀釋。用乙酸乙酯(3 × 20 ml)萃取水相。經合併之有機相用鹽水(20 ml)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.44 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.43 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 8 Hz, 3H)。NH質子不可見。

【1037】 **步驟3：{[(3-氯-5-乙基苯基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯。**遵循通用程序D，使用3-氯-5-乙基-苯胺，得到標題化合物，其呈於異丙基醚中之溶液之形式。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：= 293.2

【1038】 **步驟4：3-(3-氯-5-乙基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(3-氯-5-乙基苯基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺(*其合成參考實例1*)。藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：2-30%，27分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.60 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* = 4, 12 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 2.56 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.47 - 1.36 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 8 Hz, 3H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 442.1

實例78. 1-[(3,3-二甲基氧雜環己-4-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽

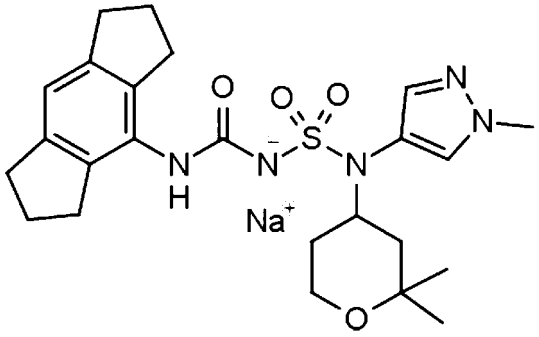


【1039】 **步驟1：N-(3,3-二甲基四氫哌喃-4-基)-1-甲基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及3,3-二甲基四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：C18，移動相：[水(0.1% TFA) - ACN])純化粗產物，得到呈紅色固體狀之標題化合物(Y = 43%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.98 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.01 (dd, *J* = 5, 5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 3.18 (d, *J* =

11 Hz, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 210.3

【1040】 步驟2：1-[(3,3-二甲基氧雜環己-4-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用N-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基胺甲醯基)胺磺醯氯及N-(3,3-二甲基四氫哌喃-4-基)-1-甲基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：C18；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN])純化粗產物，得到呈粉色固體狀之標題化合物(Y = 2%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (t, J = 11 Hz, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.82 - 2.74 (m, 4H), 2.12 - 2.04 (m, 4H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 488.2

實例79. 1-[(2,2-二甲基氧雜環己-4-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽

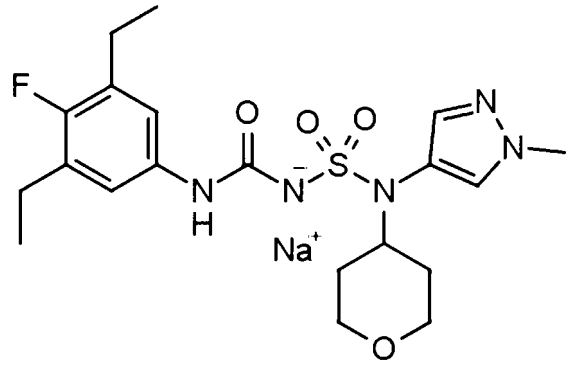


【1041】 步驟1：N-(2,2-二甲基四氫哌喃-4-基)-1-甲基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及2,2-二甲基四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：C18，移動相：[水(0.1% TFA) - ACN])純化粗產物，得到呈紅色固體狀之標題化合物(Y = 25%)。^{1}H NMR (400

MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 - 3.67 (m, 3H), 1.97 - 1.93 (m, 2H), 1.60 - 1.41 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 210.2

【1042】 **步驟2：1-[(2,2-二甲基氧雜環己-4-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽**。遵循通用程序B，使用N-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基胺甲醯基)胺磺醯氯及N-(2,2-二甲基四氫哌喃-4-基)-1-甲基-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：C18；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN])純化粗產物，得到呈固體狀之標題化合物(Y = 12%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 8 Hz, 4H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.12 - 2.05 (m, 4H), 1.86 (dd, *J* = 4, 4 Hz, 2H), 1.35 - 1.24 (m, 5H), 1.15 (s, 3H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 488.2

實例80. 3-(3,5-二乙基-4-氟苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【1043】 **步驟1：4-氟-3,5-乙烯基-苯胺**。在室溫、N_2下，向3,5-二溴-4-氟-苯胺(1.0 g，3.72 mmol)於二噁烷(10 ml)及H_2O (1 ml)中之溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼咯(1.70 ml，10.0 mmol)、

$Pd(dppf)Cl_2$ (408 mg，0.56 mmol)及Cs_2CO_3 (3.63 g，11.2 mmol)。在100℃、N_2下攪拌混合物12小時。過濾溶液，且真空濃縮濾液。藉由FCC (25%之乙酸乙酯/石油)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 25%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.80 - 6.68 (m, 4H), 5.72 (d, J = 18 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 11 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H)。

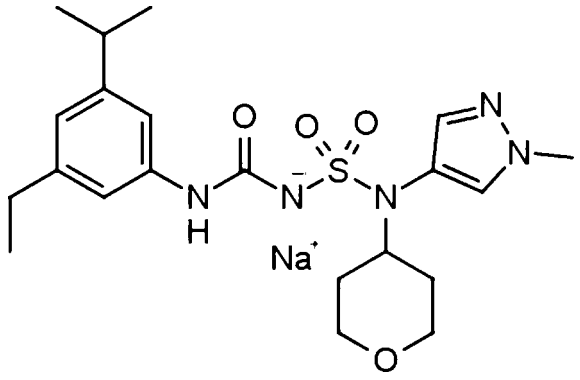
【1044】 **步驟2：3,5-二乙基-4-氟苯胺。**在N_2下，向4-氟-3,5-乙烯基-苯胺(150 mg，0.92 mmol)於MeOH (3 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (50 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2 (15 psi)下攪拌混合物12小時。過濾溶液且真空濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 98%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 6.34 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 4H), 1.12 - 1.05 (m, 6H)。

【1045】 **步驟3：{[(3,5-二乙基-4-氟苯基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯。**遵循通用程序D，使用3,5-二乙基-4-氟苯胺，得到標題化合物，其呈於異丙基醚中之溶液之形式。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：= 305.3

【1046】 **步驟4：3-(3,5-二乙基-4-氟苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(3,5-二乙基-4-氟苯基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺(*其合成參考實例1*)。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-30%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 2%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.61 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.10 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 4, 12 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.59 (q, J = 8 Hz 4H), 1.95 -1.86 (m, 2H), 1.44 -1.38

(m, 2H), 1.20 (t, J = 8 Hz, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 454.2

實例81. 3-[3-乙基-5-(丙-2-基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



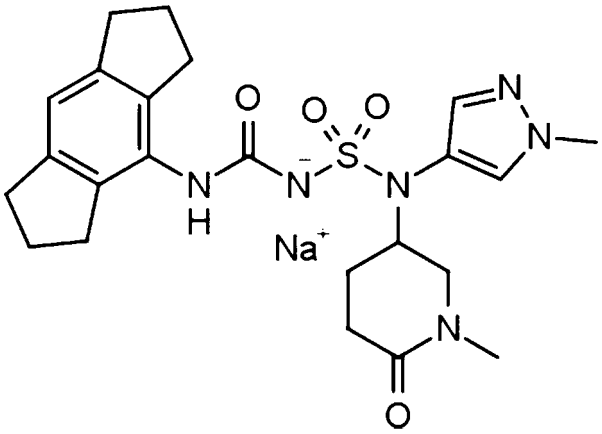
【1047】 **步驟1：3-乙烯基-5-(丙-1-烯-2-基)苯胺。**向3-溴-5-乙烯基苯胺(900 mg，4.54 mmol)於二噁烷(10 ml)及H_2O (1 ml)中之溶液中添加2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(2.06 g，12.3 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.50 g，0.68 mmol)及Cs_2CO_3 (4.44 g，13.6 mmol)。在100℃、N_2下攪拌反應混合物12小時。過濾溶液，且真空濃縮濾液。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 47%)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 160.1

【1048】 **步驟2：3-乙基-5-異丙基苯胺。**在H_2下向3-乙烯基-5-(丙-1-烯-2-基)苯胺(400 mg，2.51 mmol)於MeOH (5 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (100 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2 (15 psi)下攪拌混合物2小時。過濾溶液且真空濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 98%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.95 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.00 - 3.28 (br. s, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.58 (q, J = 8 Hz, 2H), 1.19 - 1.15 (m, 9H)。

【1049】 **步驟3：({[3-乙基-5-(丙-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)磺醯氯。**遵循通用程序D，使用3-乙基-5-異丙基苯胺，得到標題化合物，其呈於異丙基醚中之溶液之形式。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：= 301.1

【1050】 **步驟4：3-[3-乙基-5-(丙-2-基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用({[3-乙基-5-(丙-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)磺醯氯及1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺(*其合成參考實例1*)。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 2%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 4, 12 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (t, *J* = 10 Hz, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.61 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.89 (dd, *J* = 2, 12 Hz, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (m, 9H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 450.2

實例82. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基-6-側氧基哌啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽

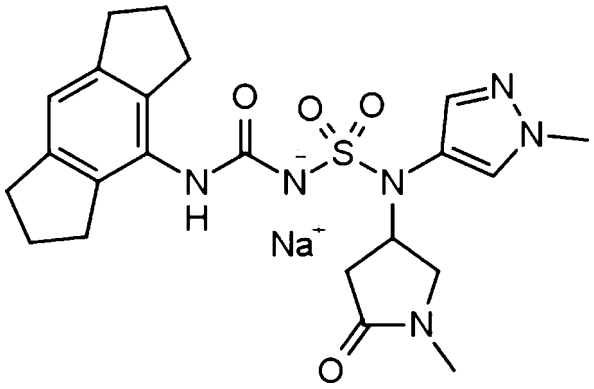


【1051】 **步驟1：1-甲基-5-[(1-甲基吡唑-3-基)胺基]哌啶-2-酮。**將5-胺基-1-甲基-哌啶-2-酮(100 mg，0.78 mmol)、3-碘-1-甲基-吡唑(160

mg，0.77 mmol)、第三丁醇鈉(142 mg，1.48 mmol)及[2-(2-胺基乙基)苯基]-氯-鈀;二第三丁基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]膦*(亦稱為tBuXPhos Pd G1)* (51 mg，74 μmol)於甲苯(1 ml)中之混合物在110℃、N_2下攪拌1小時。減壓移除溶劑，且藉由製備型HPLC (管柱：Nano-micro Kromasil C18 5 μm 100×30 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-20%，10分鐘)純化殘餘物，得到呈無色膠狀物之標題化合物(Y = 26%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.56 - 2.38 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H)。

【1052】 步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基-6-側氧基哌啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-5-[(1-甲基吡唑-3-基)胺基]哌啶-2-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Luna C18 5 μm 100×30 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：20-37%，10分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 8%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.76 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.94 - 2.76 (m, 11H), 2.54 - 2.35 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 5H), 1.68 - 1.54 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 487.2

實例83. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽

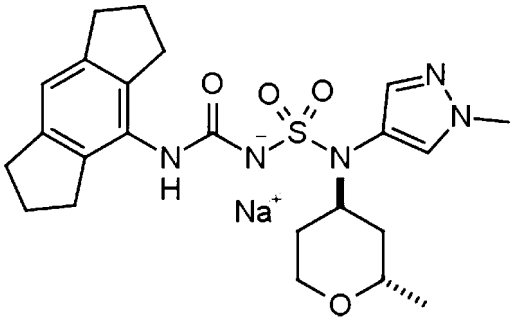


【1053】 **步驟1：1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡咯啶-2-酮三氟乙酸鹽。**向4-胺基-1-甲基-吡咯啶-2-酮(100 mg，0.88 mmol)於甲苯(2 ml)中之溶液中添加4-碘-1-甲基-吡唑(200 mg，0.96 mmol)、第三丁醇鈉(168 mg，1.75 mmol)及[2-(2-胺基乙基)苯基]-氯-鈀;二第三丁基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]膦*(亦稱為tBuXPhos Pd G1)* (60 mg，88 μmol)，隨後在100℃下攪拌混合物3小時。減壓濃縮混合物。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge製備型OBD C18 5 μm 150×30；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-30%，10分鐘)純化殘餘物，得到呈無色膠狀物之標題化合物(Y = 20%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.63 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 3, 11 Hz, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 4H), 2.41 (dd, *J* = 3, 18 Hz, 1H)。

【1054】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)胺基]吡咯啶-2-酮三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-30%，20分鐘)純化粗產

物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 6%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.10 - 4.96 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 2.87 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 4H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 473.2

實例84. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[外消旋-反-(2-甲基氧雜環己-4-基)]胺磺醯基]脲鈉鹽



【1055】 步驟1：1-甲基-N-(2-甲基四氫呋喃-4-基)吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。遵循通用程序A，使用1-甲基吡唑-4-胺及2-甲基四氫呋喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-25%，20分鐘)純化粗產物，得到呈固體狀之標題化合物(Y = 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 2.02 - 1.78 (m, 4H), 1.24 - 1.22 (m, 3H)。

【1056】 步驟2：(1-甲基-1H-吡唑-4-基)((外消旋-反)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯及**(1-甲基-1H-吡唑-4-基)((外消旋-順)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯**。向1-甲基-N-(2-甲基四氫呋喃-4-基)吡唑-4-胺三氟乙酸鹽(400 mg，2.05 mmol)於DCM (10 ml)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(565 μl，2.46 mmol)及Et_3N (0.57 ml，

4.10 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物12小時。減壓移除溶劑，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：16-46%，20分鐘)純化殘餘物，得到標題化合物。得到呈黃色油狀物之(1-甲基-1H-吡唑-4-基)((外消旋-順)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(350 mg)。得到呈黃色油狀物之(1-甲基-1H-吡唑-4-基)((外消旋-反)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(320 mg)。

【1057】 **(1-甲基-1H-吡唑-4-基)((外消旋-順)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯**。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.55 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 3H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.30 (d, J = 7 Hz, 3H)。

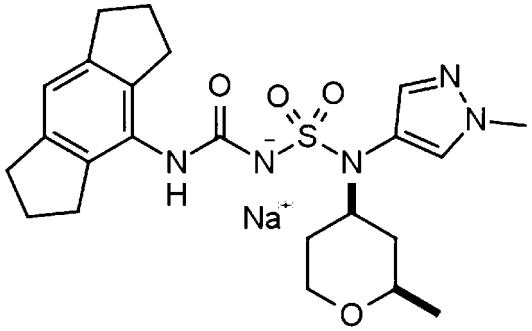
【1058】 **(1-甲基-1H-吡唑-4-基)((外消旋-反)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯**。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 3H), 1.48 - 1.37 (m, 10H), 1.13 (d, J = 6 Hz, 3H)。

【1059】 **步驟3：1-甲基-N-((外消旋-反)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。**向(1-甲基-1H-吡唑-4-基)((外消旋-反)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(320 mg，0.78 mmol)於DCM (2 ml)中之溶液中添加TFA (0.40 ml，5.40 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。減壓移除溶劑，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 42%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.04 - 4.00

(m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6 Hz, 3H)。

【1060】 步驟4：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[外消旋-反-(2-甲基氧雜環己-4-基)]胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-((外消旋-反)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：10-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 2%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.15 - 2.01 (m, 4H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 1H), 1.27 (d, J =7 Hz, 3H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 474.1

實例85. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[外消旋-順-(2-甲基氧雜環己-4-基)]胺磺醯基]脲鈉鹽

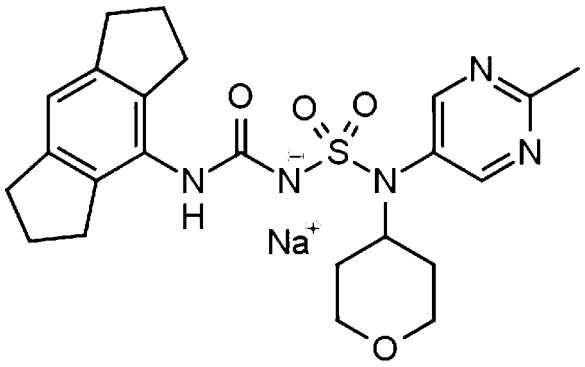


【1061】 步驟1：1-甲基-N-((外消旋-順)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。向(1-甲基-1H-吡唑-4-基)((外消旋-順)-2-

甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(310 mg，0.76 mmol) (*其合成參考實例84*)於DCM (2 ml)中之溶液中添加TFA (0.40 ml，5.40 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。減壓移除溶劑，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 43%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.97 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.04 - 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.63 - 1.58 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6 Hz, 3H)。

【1062】 步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[外消旋-順-(2-甲基氧雜環己-4-基)]胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-((外消旋-順)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：10-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 4%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.79 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.15 - 2.02 (m, 4H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.48 - 1.31 (m, 1 H), 1.11 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 474.1

實例86. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(2-甲基嘧啶-5-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽

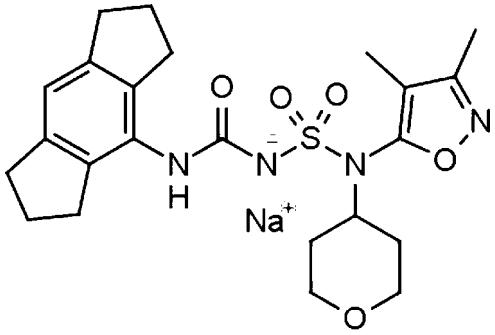


【1063】 **步驟1：2-甲基-N-四氫哌喃-4-基-嘧啶-5-胺。**向5-溴-2-甲基-嘧啶(700 mg，4.05 mmol)及四氫哌喃-4-胺(818 mg，8.09 mmol)於甲苯(12 ml)中之溶液中添加BINAP (504 mg，0.81 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (91 mg，0.40 mmol)及Cs_2CO_3 (2.64 g，8.09 mmol)。在100℃、N_2下攪拌混合物3小時。將混合物傾入至乙酸乙酯(100 ml)中，且用10:1之H_2O/甲醇(4 × 100 ml)洗滌。真空濃縮EtOAc相。藉由FCC (33-100%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 45%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.07 (s, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 2H)。

【1064】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(2-甲基嘧啶-5-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及2-甲基-N-四氫哌喃-4-基-嘧啶-5-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-30%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 7%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.63 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 4, 11 Hz, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 4H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.47 - 1.30 (m, 2H)。LC-

MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 472.1

實例87. 1-[(3,4-二甲基-1,2-噁唑-5-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



【1065】 步驟1：N-氯磺醯基胺基甲酸第三丁酯。在N_2下，向冷卻至0℃的N-(側氧基亞甲基)胺磺醯氯(491 µl，5.65 mmol)於DCM (5 ml)中之溶液中添加第三丁醇(541 µl，5.65 mmol)於DCM (5 ml)中之溶液。在0℃下攪拌反應混合物2小時，得到標題化合物於DCM (10 ml)中之溶液。混合物不經處理即用於下一步驟中。

【1066】 步驟2：3,4-二甲基-N-四氫哌喃-4-基-異噁唑-5-胺三氟乙酸鹽。遵循通用程序A，使用3,4-二甲基異噁唑-5-胺及四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 µm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 58%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.75 - 8.25 (br. s, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 2H)。

【1067】 步驟3：N-[(3,4-二甲基異噁唑-5-基)-四氫哌喃-4-基-胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯。向3,4-二甲基-N-四氫哌喃-4-基-異噁唑-5-胺三氟乙酸鹽(600 mg，1.93 mmol)於DCM (6 ml)中之溶液中添加N-氯磺醯基

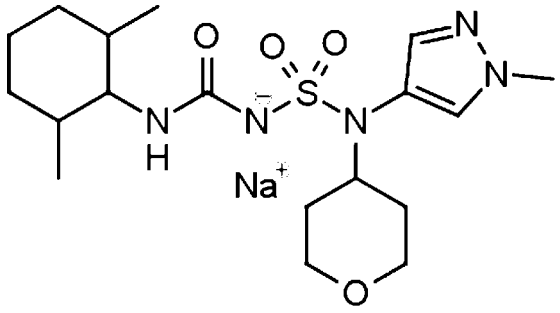
胺基甲酸第三丁酯(417 mg，1.93 mmol)於DCM (3.42 ml)中之溶液。添加DIPEA (1.01 ml，5.80 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。減壓移除溶劑，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：20-50%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 16%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 4.52 - 4.35 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 4, 11 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.02 - 1.98 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.49 - 1.42 (m, 2H)。

【1068】 **步驟4：3,4-二甲基-5-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]異噁唑三氟乙酸鹽。**向N-[(3,4-二甲基異噁唑-5-基)-四氫哌喃-4-基-胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.20 mmol)於DCM (2 ml)中之溶液中添加TFA (400 μl，5.40 mmol)，隨後在室溫下攪拌反應混合物3小時。減壓移除溶劑，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 88%)。

【1069】 **步驟5：1-[(3,4-二甲基-1,2-噁唑-5-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽。**向冷卻至0℃的3,4-二甲基-5-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]異噁唑三氟乙酸鹽(100 mg，0.26 mmol)於THF (2 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，41 mg，1.03 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時，隨後添加4-異氰酸酯基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(51 mg，0.26 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌1.5小時。減壓移除溶劑，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：10-36%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 19%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm

6.98 (s, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 11 Hz, 2H), 2.93 - 2.78 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.47 - 1.39 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 475.1

實例88. 1-(2,6-二甲基環己基)-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【1070】 **步驟1：N-(2,6-二甲基亞環己基)羥胺。**向2,6-二甲基環己酮(1.5 g，11.9 mmol)於EtOH (15 ml)及H_2O (3 ml)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(1.24 g，17.8 mmol)及乙酸鈉(1.56 g，19.0 mmol)。在80℃下加熱反應混合物2小時。濃縮反應混合物以移除EtOH，隨後用水(10 ml)稀釋。水相用EtOAc (3 × 30 ml)萃取，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 91%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.13 (s, 1H), 1.45 - 1.18 (m, 8H), 1.10 - 0.96 (m, 6H)。

【1071】 **步驟2：2,6-二甲基環己烷胺。**向N-(2,6-二甲基亞環己基)羥胺(1.52 g，10.8 mmol)於MeOH (8 ml)中之溶液中添加Raney-Ni (400 mg)。在H_2 (50 psi)下攪拌反應混合物12小時。過濾反應混合物且真空濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 64%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 2H), 1.74 - 1.71 (m, 2H), 1.47 -1.35 (m, 6H), 0.89 (d, *J* = 7 Hz, 6H)。

【1072】 **步驟3：2-異氰酸酯基-1,3-二甲基-環己烷。**遵循通用程序C，使用2,6-二甲基環己烷胺，得到呈黃色固體狀之標題化合物。於苯甲胺中之LC-MS (ESI)：m/z：= 261.2

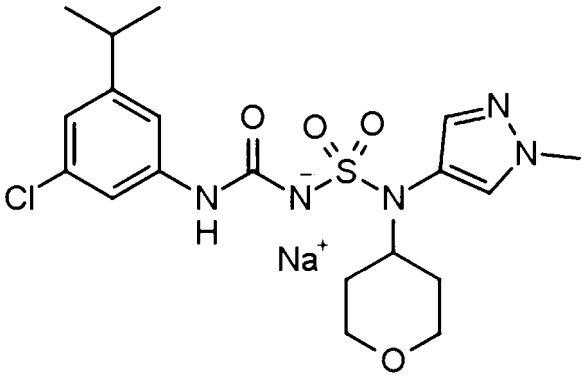
【1073】 **步驟4：N-[(1-甲基吡唑-4-基)-四氫哌喃-4-基-胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯。**向1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺(1.26 g，6.94 mmol) (*其合成參考實例1*)於DCM (20 ml)中之溶液中添加DIPEA (3.63 ml，20.8 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物0.5小時。用N-氯磺醯基胺基甲酸第三丁酯(1.5 g，6.96 mmol) (*其合成參考實例87*)於DCM (12 ml)中之溶液逐滴處理反應混合物，且在室溫下攪拌混合物4.5小時。真空濃縮溶液。藉由FCC (0-100%之EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈粉色固體狀之標題化合物(Y = 76%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 5H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 1.72 - 1.69 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35 - 1.24 (m, 2H)。

【1074】 **步驟5：1-甲基-4-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]吡唑。**將N-[(1-甲基吡唑-4-基)-四氫哌喃-4-基-胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯(1.0 g，2.77 mmol)於含4 M HCl之EtOAc (15 ml)中之混合物在室溫下攪拌12小時。真空濃縮溶液，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.50 - 4.98 (br. s, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 5H), 3.33 (t, J = 12 Hz, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.17 - 1.08 (m, 2H)。

【1075】 **步驟6：1-(2,6-二甲基環己基)-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**向1-甲基-4-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-

基)胺基]吡唑(147 mg，0.49 mmol)於THF (1.5 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，39 mg，0.98 mmol)。向反應混合物中添加2-異氰酸酯基-1,3-二甲基-環己烷(60 mg，0.39 mmol)，且攪拌反應混合物2小時。真空濃縮溶液。藉由製備型HPLC (管柱：Huapu C8 Extreme BDS 5 μm 15030 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：15-45%，10分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 7%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 4H), 3.50 - 3.41 (m, 3H), 2.20 - 1.95 (m, 1H), 1.88 - 1.41 (m, 10H), 1.18 - 1.09 (m, 1H), 1.02 - 0.82 (m, 7H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 414.2

實例89. 1-[3-氯-5-(丙-2-基)苯基]-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



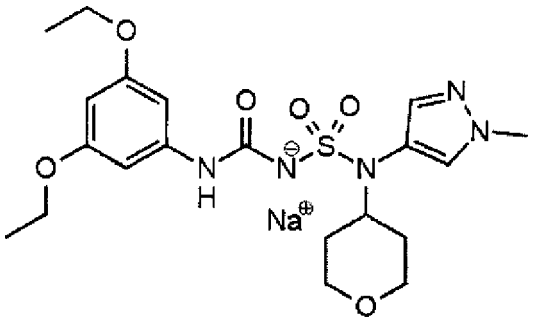
【1076】 **步驟1：3-氯-5-異丙烯基苯胺。**向3-溴-5-氯-苯胺(3.0 g，14.5 mmol)於二噁烷(30 ml)及H_2O (3 ml)中之溶液中添加2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪(2.93 g，17.44 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (1.06 g、1.45 mmol)及Cs_2CO_3 (14.20 g，43.6 mmol)。在130℃下攪拌混合物3小時。過濾溶液，且真空濃縮濾液。藉由FCC (25%之乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 82%)。。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 168.3

【1077】 **步驟2：3-氯-5-異丙基苯胺。**在N_2下，向3-氯-5-異丙烯基苯胺(2.0 g，11.93 mmol)於MeOH (20 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (200 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2 (15 psi)下攪拌混合物2小時。過濾溶液且真空濃縮濾液，得到呈綠色油狀物之標題化合物(Y = 47%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.46 - 6.41 (m, 3H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 1.13 (d, J = 7 Hz, 6H)。NH_2不可見。

【1078】 **步驟3：1-氯-3-異氰酸酯基-5-(丙-2-基)苯。**遵循通用程序C，使用3-氯-5-異丙基苯胺，得到呈黃色固體狀之標題化合物。

【1079】 **步驟4：1-[3-氯-5-(丙-2-基)苯基]-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**在氮氣下，向冷卻至0℃的1-甲基-4-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]吡唑(182 mg，0.61 mmol) (*其合成參考實例88*)於THF (2 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，61 mg，1.53 mmol)，且隨後添加1-氯-3-異氰酸酯基-5-(丙-2-基)苯(120 mg，0.61 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。真空濃縮溶液。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：8-38%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 47%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7 Hz, 6H)。

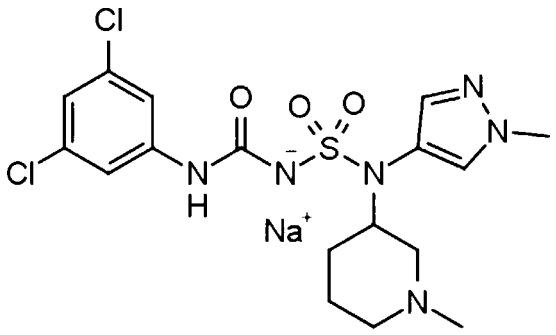
實例90. 3-(3,5-二乙氧基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【1080】 步驟1：1,3-二乙氧基-5-異氰酸酯基-苯。遵循通用程序C，使用3,5-二乙氧苯胺，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 100%)。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：= 239.9

【1081】 步驟2：3-(3,5-二乙氧基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。向冷卻至0℃的1-甲基-4-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]吡唑(150 mg，0.40 mmol) (*其合成參考實例88*)於THF (2 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，64 mg，1.60 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時，隨後向反應混合物中添加1,3-二乙氧基-5-異氰酸酯基-苯(83 mg，0.40 mmol)。在0℃下再攪拌反應混合物1.5小時。用MTBE (20 ml)稀釋反應混合物且減壓移除溶劑，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：5-30%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 16%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.99 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (t, *J* = 11 Hz, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7 Hz, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 468.1

實例91. 3-(3,5-二氯苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【1082】 **步驟1：1,3-二氯-5-異氰酸酯基-苯。**遵循通用程序C，使用3,5-二氯苯胺，得到呈棕色液體狀之標題化合物(Y = 99%)。

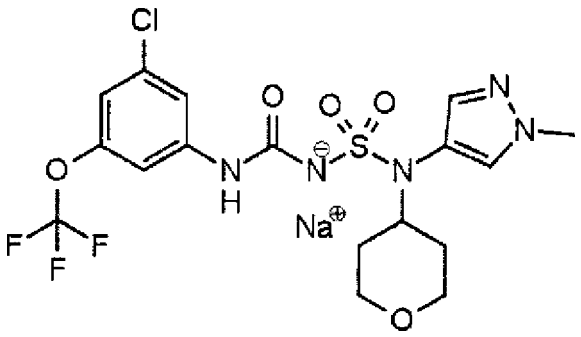
【1083】 **步驟2：N-[(1-甲基-3-哌啶基)-(1-甲基吡唑-4-基)胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽。**向1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺(600 mg，2.78 mmol) (*其合成參考實例23*)於DCM (10 ml)中之溶液中添加DIPEA (1.45 ml，8.34 mmol)，且在室溫下攪拌溶液0.5小時。用N-氯磺醯基胺基甲酸第三丁酯(599 mg，2.78 mmol) (*其合成參考實例87*)於DCM (5 ml)中之溶液逐滴處理反應混合物，且在室溫下攪拌混合物0.5小時。真空濃縮溶液。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.30 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.20 - 1.11 (m, 1H)。

【1084】 **步驟3：1-甲基-3-[(1-甲基吡唑-4-基)-胺磺醯基-胺基]哌啶三氟乙酸鹽。**向N-[(1-甲基-3-哌啶基)-(1-甲基吡唑-4-基)胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽(700 mg，1.87 mmol)於DCM (10 ml)中之溶液中添加TFA (2 ml)，且在室溫下攪拌反應物5小時。真空濃縮溶液，得到

呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 96%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.77 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 2.76 (d, J = 4 Hz, 3H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.23 - 1.11 (m, 1H)。

【1085】 步驟4：3-(3,5-二氯苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。向冷卻至0℃的1-甲基-3-[(1-甲基吡唑-4-基)-胺磺醯基-胺基]哌啶三氟乙酸鹽(100 mg，0.26 mmol)於THF (3 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，41 mg，1.0 mmol)，隨後在0℃下攪拌混合物0.5小時。向此混合物中添加1,3-二氯-5-異氰酸酯基-苯(35 µl，0.26 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物1.5小時。用MTBE (20 ml)稀釋混合物。減壓蒸發溶劑，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 µm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：8-35%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 19%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.63 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.93 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 461.0

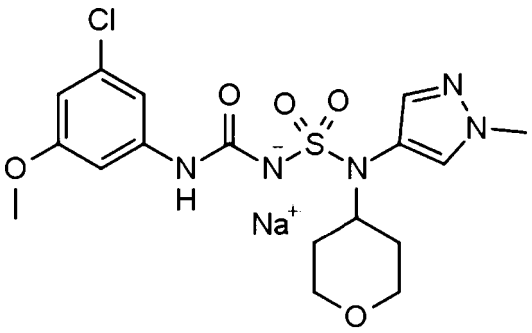
實例92. 1-[3-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【1086】 **步驟1：1-氯-3-異氰酸酯基-5-(三氟甲氧基)苯。**遵循通用程序C，使用3-氯-5-(三氟甲氧基)苯胺，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 100%)。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：= 270.2

【1087】 **步驟2：1-[3-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**向冷卻至0℃的1-甲基-4-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]吡唑(150 mg，0.51 mmol) (*其合成參考實例106*)於THF (3 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，81 mg，2.0 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時，隨後用1-氯-3-異氰酸酯基-5-(三氟甲氧基)苯(120 mg，0.50 mmol)處理。在0℃下攪拌反應混合物1.5小時。用MTBE (20 ml)稀釋反應混合物且減壓移除溶劑，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：2-35%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 22%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.67 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 4, 12 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 1.90 (dd, *J* = 2, 12 Hz, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 498.0

實例93. 3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



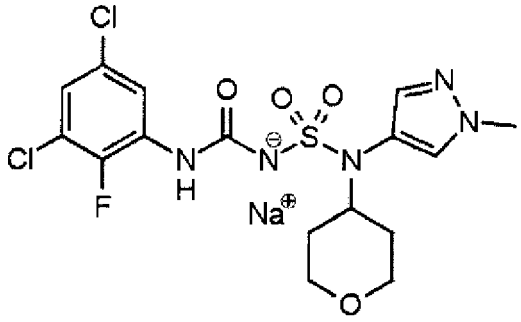
【1088】 **步驟1：3-氯-5-甲氧基-苯胺。**在N_2氛圍下，向1-氯-3-甲氧基-5-硝基-苯(500 mg，2.67 mmol)於MeOH (3 ml)中之溶液中添加NH_4Cl (1.28 g，24.0 mmol)、H_2O (1 ml)及Fe (1.04 g，18.7 mmol)。在80℃下攪拌混合物1小時。使反應混合物冷卻至室溫，過濾且濃縮濾液，得到呈棕色油狀物之標題化合物(Y = 71%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.19 (t, *J*=4 Hz, 1H), 6.10 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 6.06 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 5.62 - 5.15 (br. s, 2H), 3.65 (s, 3H)。

【1089】 **步驟2：1-氯-3-異氰酸酯基-5-甲氧基-苯。**遵循通用程序C，使用3-氯-5-甲氧基-苯胺，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 86%)。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：= 216.0

【1090】 **步驟3：3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**向冷卻至0℃的1-甲基-4-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]吡唑(170 mg，0.66 mmol) (*其合成參考實例88*)於THF (5 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，105 mg，2.61 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時。用1-氯-3-異氰酸酯基-5-甲氧基-苯(0.12 g，0.66 mmol)處理反應混合物，且在0℃下再攪拌0.5小時。用MTBE (10 ml)稀釋反應混合物且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：5-30%，20分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之標題

化合物(Y = 40%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.69 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.10 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 1.90 - 1.87 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 444.1

實例94. 3-(3,5-二氯-2-氟苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽

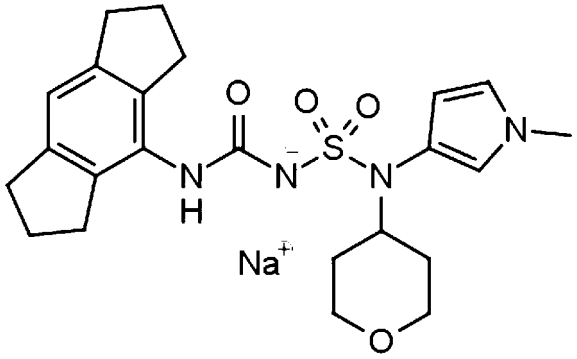


【1091】 **步驟1：1,5-二氯-2-氟-3-異氰酸酯基-苯。**遵循通用程序C，使用3,5-二氯-2-氟-苯胺，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 87%)。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：= 238.0

【1092】 **步驟2：3-(3,5-二氯-2-氟苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**向冷卻至0℃的1-甲基-4-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]吡唑(253 mg，0.97 mmol) (*其合成參考實例88*)於THF (3 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，155 mg，3.88 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時。用1,5-二氯-2-氟-3-異氰酸酯基-苯(0.20 g，0.97 mmol)處理反應混合物，且在0℃下再攪拌0.5小時。用MTBE (10 ml)稀釋反應混合物且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B：10-35%，20分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之標題

化合物(Y = 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.21 - 8.18 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 466.0

實例95. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡咯-3-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【1093】 **步驟1：1-甲基-3-硝基-吡咯。**向3-硝基-1H-吡咯(2.2 g，19.63 mmol)於DMF (40 ml)中之溶液中添加K_2CO_3 (5.43 g，39.26 mmol)及MeI (2.44 ml，39.26 mmol)，且在室溫下攪拌混合物12小時。用水(50 ml)稀釋溶液且用乙酸乙酯(3 × 50 ml)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 ml)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 97%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.91 (t, J = 2Hz, 1H), 6.87 (t, J = 3 Hz, 1H), 6.73 - 6.59 (m, 1H), 3.70 (s, 3H)。

【1094】 **步驟2：1-甲基吡咯-3-胺。**在N_2下，向1-甲基-3-硝基-吡咯(0.5 g，3.96 mmol)於MeOH (20 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (200 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2 (15 psi壓力)下攪拌混合物20小時。過濾混合物且真空濃縮濾液，得到呈棕色油狀物之標題化合物(Y = 92%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.28 (t, J =

2Hz, 1H), 5.98 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H)。NH_2不可見。

【1095】 步驟3：1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡咯-3-胺三氟乙酸鹽。遵循通用程序A，使用1-甲基吡咯-3-胺及四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-20%，20分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 33%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.18 (t, *J* = 55 Hz, 1H), 4.62 - 4.58 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 3H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H)。

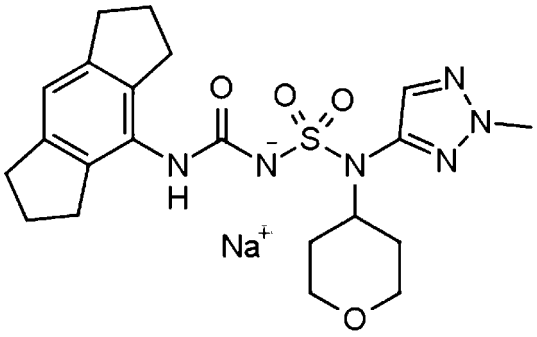
【1096】 步驟4：N-[(1-甲基吡咯-3-基)-四氫哌喃-4-基-胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯。向1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡咯-3-胺三氟乙酸鹽(250 mg，0.85 mmol)於DCM (2 ml)中之溶液中添加DIPEA (444 μl，2.55 mmol)，且在室溫下攪拌溶液0.5小時。向溶液中添加N-氯磺醯基胺基甲酸第三丁酯(183 mg，0.85 mmol)於DCM (6 ml)中之溶液，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。真空濃縮溶液。藉由FCC (0-100%之EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 49%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.80 (s, 1H), 6.66 - 6.63 (m, 2H), 5.78 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.37 - 1.31 (m, 2H)。

【1097】 步驟5：1-甲基-3-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]吡咯。將N-[(1-甲基吡咯-3-基)-四氫哌喃-4-基-胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯(100

mg，0.28 mmol)於TFA (0.4 ml)及DCM (2 ml)中之混合物在室溫下攪拌7分鐘。真空濃縮溶液，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 96%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.67 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 3 Hz, 1H), 5.92 (t, J=2 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.33 (t, J = 11 Hz, 2H), 1.73 - 1.69 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H)。

【1098】 步驟6：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡咯-3-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。向冷卻至0℃的1-甲基-3-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]吡咯(100 mg，0.27 mmol)於THF (2 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，43 mg，1.07 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘。添加4-異氰酸酯基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(53 mg，0.27 mmol)於THF (1 ml)中之溶液，且在0℃下攪拌反應混合物15分鐘。真空濃縮溶液。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：15-45%，20分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 23%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 6.98 (s, 1H), 6.71 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 3 Hz, 1H), 6.02 - 6.00 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 8H), 2.15 - 1.99 (m, 4H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 459.1

實例96. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



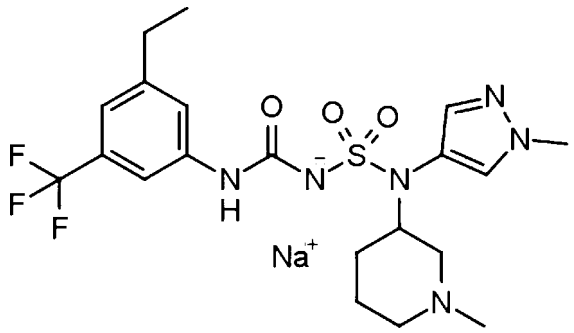
【1099】 **步驟1：2-甲基-N-四氫哌喃-4-基-三唑-4-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用2-甲基三唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-16%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 28%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 6.92 (s, 1H), 4.85 - 4.58 (br. s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.39 - 3.28 (m, 3H), 1.88 - 1.83 (m, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 2H)。

【1100】 **步驟2：N-[(2-甲基三唑-4-基)-四氫哌喃-4-基-胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯。**向2-甲基-N-四氫哌喃-4-基-三唑-4-胺三氟乙酸鹽(220 mg，0.74 mmol)於DCM (5 ml)中之溶液中添加DIPEA (388 μl，2.23 mmol)。將溶液冷卻至0℃，且用N-氯磺醯基胺基甲酸第三丁酯(160 mg，0.74 mmol) (*其合成參考實例87*)於DCM (1 ml)中之溶液逐滴處理。在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。真空濃縮溶液，且藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：1-20%，20分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 71%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.45 - 1.19 (br. s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.28 - 1.20 (m, 2H)。

【1101】 **步驟3：2-甲基-4-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]三唑三氟乙酸鹽。**將N-[(2-甲基三唑-4-基)-四氫哌喃-4-基-胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯(40 mg，0.11 mmol)於5:1之DCM/TFA (5 ml)中之溶液在室溫下攪拌1.5小時。減壓濃縮溶液，得到呈黃色油狀物之標題化合物，且其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 262.0

【1102】 **步驟4：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**向冷卻至0℃的2-甲基-4-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]三唑三氟乙酸鹽(30 mg，0.10 mmol)於THF (0.5 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，12 mg，0.30 mmol)。用4-異氰酸酯基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(22 mg，0.11 mmol)逐滴處理反應混合物，且隨後在室溫下攪拌1小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge製備型OBD C18 10 μm 150×40 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：10-30%，11分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 45%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.64 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.91 (dd, *J* = 4, 12 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.11 - 2.03 (m, 4H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 461.2

實例97. 3-[3-乙基-5-(三氟甲基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



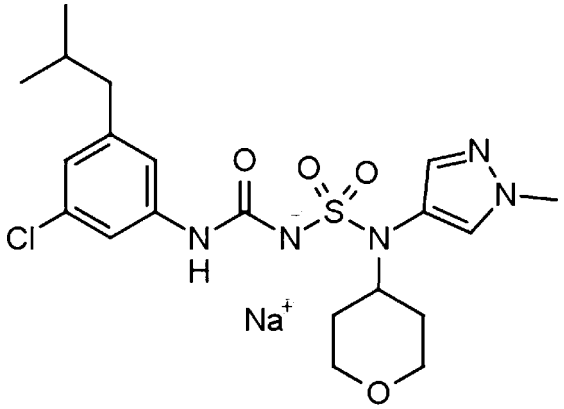
【1103】 **步驟1：1-乙基-3-異氰酸酯基-5-(三氟甲基)苯。**遵循通用程序C，使用3-乙基-5-(三氟甲基)苯胺(*其合成參考實例75*)，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 75%)。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：$[M+MeOH+H]^+$ = 248.2

【1104】 **步驟2：1-甲基-3-[(1-甲基吡唑-4-基)-胺磺醯基-胺基]哌啶三氟乙酸鹽。**將N-[(1-甲基-3-哌啶基)-(1-甲基吡唑-4-基)胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽(200 mg，0.41 mmol) (*其合成參考實例91*)於DCM (3 ml)及TFA (0.6 ml)中之溶液在室溫下攪拌0.5小時。真空濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.70 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 1.99 - 1.83 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.26 - 1.08 (m, 1H)。

【1105】 **步驟3：3-[3-乙基-5-(三氟甲基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**向冷卻至0℃的1-甲基-3-[(1-甲基吡唑-4-基)-胺磺醯基-胺基]哌啶三氟乙酸鹽(210 mg，0.54 mmol)於THF (2 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，87 mg，2.17 mmol)，且在0℃下攪拌溶液15分鐘。添加1-乙基-3-異氰酸酯基-5-(三氟甲基)苯(117 mg，0.54 mmol)，且在0℃下攪拌混合物1小時。真空濃縮溶

液。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：10-40%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 18%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.66 (q, J = 7 Hz, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 4H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 489.2

實例98. 3-[3-氯-5-(2-甲基丙基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【1106】 **步驟1：3-氯-5-(2-甲基丙-1-烯基)苯胺。**向3-溴-5-氯-苯胺(500 mg，2.42 mmol)於1,4-二噁烷(10 ml)及H_2O (1 ml)中之溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-1,3,2-二氧硼咪(529 mg，2.90 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (177 mg，0.24 mmol)及Cs_2CO_3 (2.37 g，7.26 mmol)。在N_2下，將反應混合物加熱至120℃後保持12小時。真空濃縮溶液。藉由FCC (25%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈綠色油狀物之標題化合物(Y = 41%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.42 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 1.83

(s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

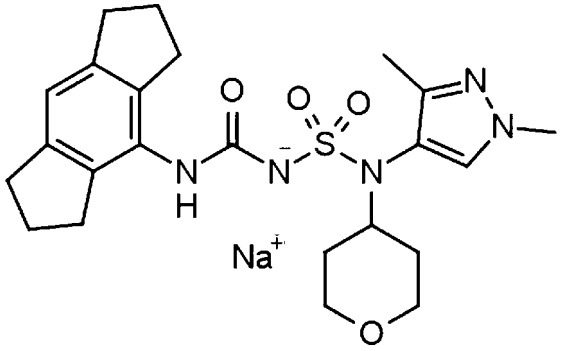
【1107】 **步驟2：3-氯-5-異丁基-苯胺。**在N_2下，向3-氯-5-(2-甲基丙-1-烯基)苯胺(75 mg，0.41 mmol)於MeOH (5 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (50 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。隨後在室溫、H_2 (15 psi)下攪拌混合物15分鐘。經由矽藻土過濾混合物且真空濃縮濾液，得到呈綠色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.34 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.70 - 3.30 (br. s, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 0.86 (d, J = 7 Hz, 6H)。

【1108】 **步驟3：1-氯-3-異丁基-5-異氰酸酯基-苯。**遵循通用程序C，使用3-氯-5-異丁基-苯胺，得到呈黃色油狀物之標題化合物。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：$[M+MeOH+H]^+$ = 242.1

【1109】 **步驟4：3-[3-氯-5-(2-甲基丙基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**向冷卻至0℃的1-甲基-4-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]吡唑(100 mg，0.34 mmol) (*其合成參考實例88*)於THF (2 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，27 mg，0.67 mmol)。隨後添加1-氯-3-異丁基-5-異氰酸酯基-苯(71 mg，0.34 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。真空濃縮殘餘物，且藉由製備型HPLC (管柱：HUAPU C8 Extreme BDS 5 μm 150×30 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：30-50%，10分鐘)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 16%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.46 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 5, 11 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (t, J

= 11 Hz, 2H), 2.44 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 3H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 7 Hz, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 470.2

實例99. 1-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽

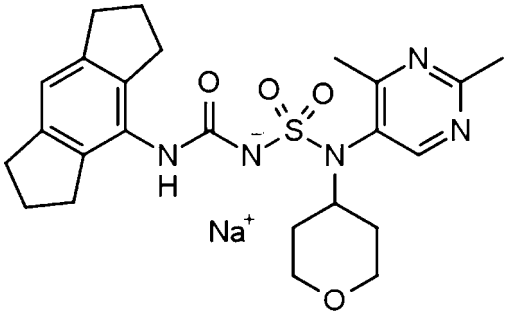


【1110】 步驟1：1,3-二甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺。遵循通用程序A，使用1,3-二甲基吡唑-4-胺及四氫哌喃-4-酮，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 89%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.16 (s, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.46 - 3.40 (m, 2H), 3.08 - 2.92 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 2H)。

【1111】 步驟2：1-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1,3-二甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：10-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.58 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.77 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 4H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 2H)。

LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 474.2

實例100. 1-[(2,4-二甲基嘧啶-5-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽

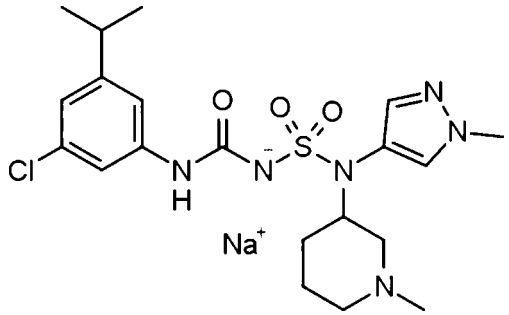


【1112】步驟1：2,4-二甲基-N-四氫哌喃-4-基-嘧啶-5-胺。在室溫、N_2下，向四氫哌喃-4-胺(1.35 g，13.4 mmol)於甲苯(5 ml)中之溶液中添加5-溴-2,4-二甲基-嘧啶(500 mg，2.67 mmol)、BINAP (333 mg，0.53 mmol)、Cs_2CO_3 (1.74 g，5.35 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (60 mg，0.27 mmol)。在120℃、N_2氛圍下加熱混合物3小時。添加H_2O (10 ml)且用EtOAc (3 × 10 ml)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(5 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由FCC (0-50%之MeOH/EtOAc)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之標題化合物(Y = 90%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.98 (s, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H)。

【1113】步驟2：1-[(2,4-二甲基嘧啶-5-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及2,4-二甲基-N-四氫哌喃-4-基-嘧啶-5-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM

NH_4HCO_3) - ACN]；B：10-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 12%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.58 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7Hz, 4H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 6H), 1.32 - 1.26 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 486.2

實例101. 3-[3-氯-5-(丙-2-基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽

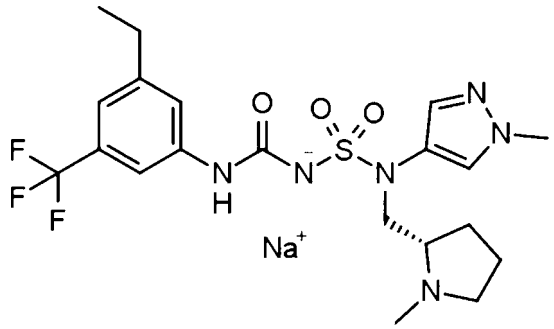


【1114】 步驟1：1-氯-3-異氰酸酯基-5-異丙基苯。遵循通用程序C，使用3-氯-5-異丙基苯胺，得到呈淺黃色膠狀物之標題化合物。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：$[M+MeOH+H]^+$ = 228.2

【1115】 步驟2：3-[3-氯-5-(丙-2-基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。向冷卻至0℃的1-甲基-3-[(1-甲基吡唑-4-基)-胺磺醯基-胺基]哌啶(104 mg，0.27 mmol) (*其合成參考實例97*)於THF (1 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，43 mg，1.07 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘，隨後用1-氯-3-異氰酸酯基-5-異丙基苯(53 mg，0.27 mmol)處理。在室溫下再攪拌反應混合物2小時。減壓移除溶劑。藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 5 μm 150×25 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：20-50%，10分鐘)純化殘餘

物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 8%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.72 - 2.46 (m, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.36 - 1.25 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 7 Hz, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 469.2

實例102. 1-[3-乙基-5-(三氟甲基)苯基]-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)({[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基})胺磺醯基]脲鈉鹽



【1116】 步驟1：1-乙基-3-異氰酸酯基-5-(三氟甲基)苯。遵循通用程序C，使用3-乙基-5-(三氟甲基)苯胺，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 75%)。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：$[M+MeOH+H]^+$ = 248.1

【1117】 步驟2：N-[(1-甲基吡唑-4-基)-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽。向1-甲基-N-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]吡唑-4-胺(1.32 g，6.78 mmol) (*其合成參考實例107*)於DCM (10 ml)中之溶液中添加DIPEA (3.54 ml，20.3 mmol)。將反應混合物冷卻至0℃，且用N-氯磺醯基胺基甲酸第三丁酯(1.9 g，8.81 mmol)於THF (10 ml)中之溶液處理。在0℃下攪拌反應混合物2小時。真空濃縮混合物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：0-35%，20分鐘)純化殘餘

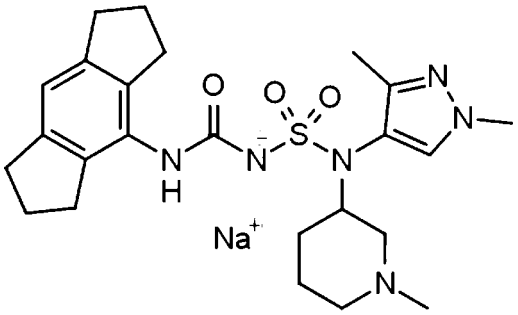
物，得到呈白色膠狀物之標題化合物(Y = 60%)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 374.1

【1118】 步驟3：1-甲基-4-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基胺磺醯基胺基]吡唑三氟乙酸鹽。將N-[(1-甲基吡唑-4-基)-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽(123 mg，0.33 mmol)於DCM (3 ml)及TFA (0.6 ml)中之溶液在室溫下攪拌1小時。真空濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 100%)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 274.1

【1119】 步驟4：1-[3-乙基-5-(三氟甲基)苯基]-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)({[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基})胺磺醯基]脲鈉鹽。向冷卻至0℃的1-甲基-4-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基-胺磺醯基-胺基]吡唑三氟乙酸鹽(127 mg，0.33 mmol)於THF (3 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，52 mg，1.31 mmol)，且在0℃下攪拌溶液15分鐘。用1-乙基-3-異氰酸酯基-5-(三氟甲基)苯(71 mg，0.33 mmol)處理反應混合物，且在0℃下攪拌反應混合物1小時。真空濃縮溶液。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：10-40%，20分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 31%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 5H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.67 (q, J = 8 Hz, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.25 (t, J = 8 Hz, 3H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 489.2

實例103. 1-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)胺磺醯基]-3-

(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



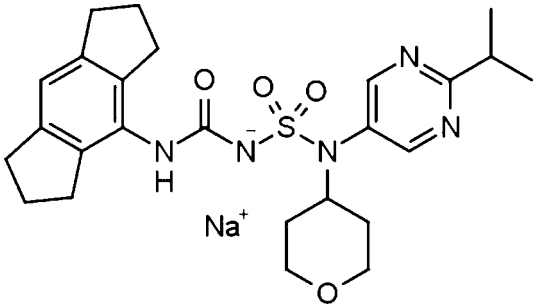
【1120】 步驟1：3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。遵循通用程序A，使用1,3-二甲基吡唑-4-胺及3-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯，得到呈黃色膠狀物之標題化合物(Y = 68%)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.14 (s, 1H), 4.09 - 3.76 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.00 - 2.81 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 1H), 1.52 - 1.36 (m, 12H)

【1121】 步驟2：N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1-甲基哌啶-3-胺。向冷卻至0℃的3-[(1,3-二甲基吡唑-4-基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，3.40 mmol)於THF (10 ml)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (1.29 g，34 mmol)。在80℃下加熱反應混合物5小時。將反應物冷卻至室溫，且用H_2O (1 ml)及10% NaOH水溶液(1 ml)淬滅。經由矽藻土過濾反應混合物且真空濃縮濾液，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 64%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.12 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 1H)。

【1122】 步驟3：1-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}

磺醯氯及N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1-甲基哌啶-3-胺。藉由製備型HPLC(管柱：Agela Durashell C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：10-35%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 14%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.54 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.3 - 2.97 (m, 1H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 5H), 2.13 - 1.98 (m, 5H), 1.89 - 1.68 (m, 2H), 1.25 - 1.06 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 487.3

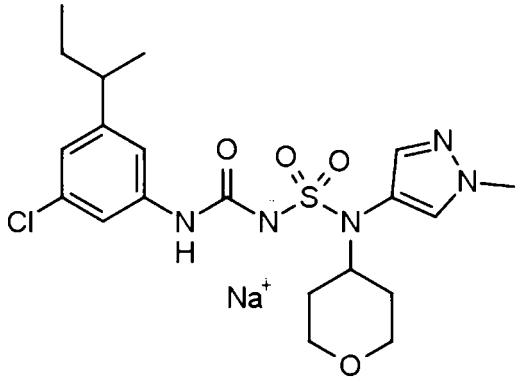
實例104. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)[2-(丙-2-基)嘧啶-5-基]胺磺醯基]脲鈉鹽



【1123】 步驟1：2-異丙基-N-四氫哌喃-4-基-嘧啶-5-胺。向5-溴-2-異丙基嘧啶(500 mg，2.49 mmol)及四氫哌喃-4-胺(1.26 g，12.43 mmol)於甲苯(8 ml)中之溶液中添加BINAP (310 mg，0.50 mmol)、Cs_2CO_3 (1.62 g，4.97 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (56 mg，0.25 mmol)。在120℃、氮氣下加熱反應混合物12小時。減壓濃縮混合物。藉由FCC (9-18%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈深棕色固體狀之標題化合物(Y = 55%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.10 (s, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 3H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7 Hz, 6H)。

【1124】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(氧雜環己-4-基)[2-(丙-2-基)嘧啶-5-基]胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及2-異丙基-N-四氫哌喃-4-基-嘧啶-5-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：12-38%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 17%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.61 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.52 - 4.40 (br. s, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.88 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.80 - 2.70 (m, 4H), 2.13 - 2.03 (m, 4H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 7 Hz, 6H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 500.2

實例105. 3-[3-(丁-2-基)-5-氯苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【1125】 **步驟1：3-(丁-2-烯-2-基)-5-氯苯胺。**在N_2下，向3-溴-5-氯-苯胺(280 mg，1.36 mmol)於1,4-二噁烷(5 ml)及H_2O (0.5 ml)中之溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-[1-甲基丙-1-烯基]-1,3,2-二氧硼咯(296 mg，1.63 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (99 mg，0.14 mmol)及Cs_2CO_3 (1.33 g，4.07 mmol)。在130℃、N_2下加熱混合物12小時。過濾溶液且真空濃縮。藉由

FCC (25%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈綠色油狀物之標題化合物(Y = 81%)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 182.1

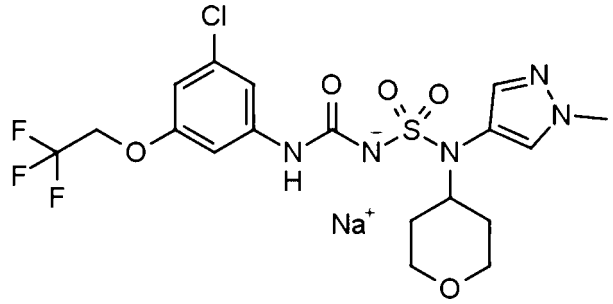
【1126】 步驟2：3-氯-5-第二丁基-苯胺。在N_2下，向3-(丁-2-烯-2-基)-5-氯苯胺(160 mg，0.88 mmol)於MeOH (5 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (20 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在室溫、H_2 (15 psi)氛圍下攪拌混合物10分鐘。經由矽藻土過濾反應混合物且真空濃縮濾液，得到呈綠色油狀物之標題化合物。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 184.1

【1127】 步驟3：1-氯-3-異氰酸酯基-5-第二丁基-苯。遵循通用程序C，使用3-氯-5-第二丁基-苯胺，得到呈黃色油狀物之標題化合物。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：$[M+MeOH+H]^+$ = 242.1

【1128】 步驟4：3-[3-(丁-2-基)-5-氯苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。向冷卻至0℃的1-甲基-4-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]吡唑(273 mg，1.05 mmol) (*其合成參考實例106*)於THF (4 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，105 mg，2.63 mmol)。隨後添加1-氯-3-異氰酸酯基-5-第二丁基-苯(220 mg，粗產物，1.05 mmol)，且在0℃下攪拌混合物2小時。真空濃縮殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge製備型OBD C18 10 μm 150×40 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：15-35%，11分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 14%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 4, 11 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (t, *J* = 11 Hz, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 2H),

1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7 Hz, 3H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 470.2

實例106. 3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽



【1129】 步驟1：3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺。向3-胺基-5-氯苯酚(350 mg，2.44 mmol)及1,1,1-三氟-2-碘乙烷(263 µl，2.68 mmol)於DMF (4 ml)中之溶液中添加K_2CO_3 (505 mg，3.66 mmol)。在100℃下加熱反應混合物8小時。藉由H_2O (8 ml)稀釋反應混合物，且用EtOAc (3 × 12 ml)萃取混合物。經合併之有機相經乾燥且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由FCC (0-100%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 27%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 6.38 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 6.33 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 6.16 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 3.84 - 3.74 (br. s, 2H)。

【1130】 步驟2：1-氯-3-異氰酸酯基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯。遵循通用程序C，使用3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺，得到呈黃色油狀物之標題化合物。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：$[M+MeOH+H]^+$ = 284.0

【1131】 步驟3：N-[(1-甲基吡唑-4-基)-四氫哌喃-4-基-胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯。向冷卻至0℃的1-甲基-N-四氫哌喃-4-基-吡唑-4-胺(7.0 g，38.6 mmol) (*其合成參考實例1*)於DCM (70 ml)中之溶液中添加

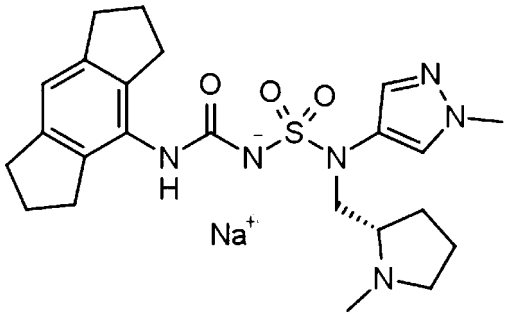
DIPEA (20.2 ml，116 mmol)。向此溶液中逐份添加N-氯磺醯基胺基甲酸第三丁酯(8.33 g，38.6 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物2小時。真空濃縮溶液。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×100 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：5-35%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 26%)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$：361.0

【1132】 步驟4：1-甲基-4-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]吡唑。 將N-[(1-甲基吡唑-4-基)-四氫哌喃-4-基-胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯(560 mg，1.55 mmol)於含4 M HCl之EtOAc (10 ml)中之溶液在室溫下攪拌12小時。真空濃縮溶液，得到呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$：261.0

【1133】 步驟5：3-[3-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。 向冷卻至0℃的1-甲基-4-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]吡唑(0.12 g，0.40 mmol)於THF (2 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，40 mg，1.0 mmol)。用1-氯-3-異氰酸酯基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯(112 mg，0.44 mmol)逐滴處理所得混合物，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。真空濃縮溶液。藉由製備型HPLC (管柱：Huapu C18 Extreme BDS 5 μm 150×30 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：20-40%，10分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 35%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.67 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.53 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (t, J = 11 Hz, 2H), 1.93 - 1.86 (m,

2H), 1.50 - 1.38 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$：512.1

實例107. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)({[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基})胺磺醯基]脲鈉鹽



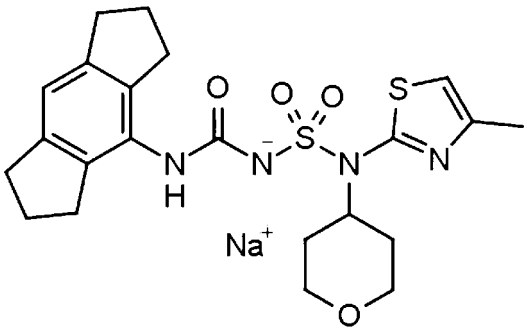
【1134】 步驟1：(2S)-2-[(1-甲基吡唑-4-基)胺甲醯基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。向冷卻至0℃的(2S)-1-第三丁氧基羰基吡咯啶-2-甲酸(5.0 g，23.2 mmol)於DMF (60 ml)中之溶液中添加HATU (13.25 g，35 mmol)，且攪拌混合物0.5小時。添加DIPEA (12.1 ml，70 mmol)及1-甲基吡唑-4-胺(2.48 g，25.6 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用H_2O (10 ml)稀釋且用EtOAc (3 × 10 ml)萃取。經合併之有機層用H_2O (10 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由FCC (0-100%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.91 - 1.72 (m, 3H), 1.26 (s, 9H)。

【1135】 步驟2：1-甲基-N-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]吡唑-4-胺。向冷卻至0℃的(2S)-2-[(1-甲基吡唑-4-基)胺甲醯基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(8.0 g，27.2 mmol)於THF (100 ml)中之溶液中添加氫化鋰鋁(10.3 g，272 mmol)。在70℃下加熱反應混合物12小時。使反應混合物冷卻，

且將其傾入至冰水(10 ml)中，隨後攪拌20分鐘。將所得混合物傾入至1 M NaOH (10 ml)中，經由矽藻土過濾，且真空濃縮濾液，得到呈無色油狀物之標題化合物(Y = 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.61 - 1.57 (m, 1H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.27 (m, 1H)。NH不可見。

【1136】 步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)({[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基})胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Huapu C8 Extreme BDS 5 μm 150×30 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：25-45%，10分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 9%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.17 (dd, J = 3, 16 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.89 - 2.78 (m, 8H), 2.11 - 2.00 (m, 7H), 1.99 - 1.90 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 473.2

實例108. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽

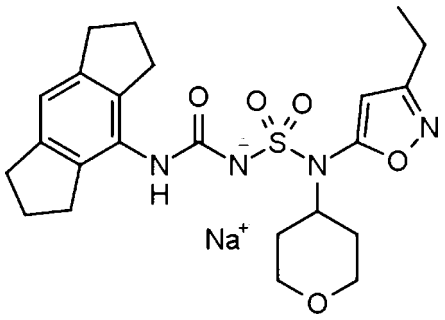


【1137】 **步驟1：4-甲基-N-四氫哌喃-4-基-噻唑-2-胺三氟乙酸鹽。**遵循通用程序A，使用4-甲基噻唑-2-胺及四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：1-20%，22分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(Y = 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.43 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.82 - 5.66 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 3H), 3.41 - 3.35 (m 2H), 2.17 (s, 3H), 1.94 - 1.88 (m, 2H), 1.55 - 1.38 (m, 2H)。

【1138】 **步驟2：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]脲鈉鹽。**遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及4-甲基-N-四氫哌喃-4-基-噻唑-2-胺三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC (管柱：Huapu C8 Extreme BDS 5 μm 150×30 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：20-40%，10分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 1%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.16 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 5, 11 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.92 - 2.78 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 4H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 477.1

實例109. 1-[(3-乙基-1,2-噁唑-5-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-

(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽



【1139】 **步驟1：3-乙基-N-四氫哌喃-4-基-異噁唑-5-胺。**遵循通用程序A，使用3-乙基異噁唑-5-胺及四氫哌喃-4-酮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：5-40%，23分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 4.87 (s, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 3H), 2.55 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 8 Hz, 3H)。

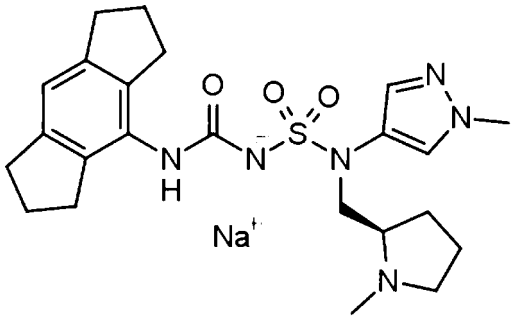
【1140】 **步驟2：N-[(3-乙基異噁唑-5-基)-四氫哌喃-4-基-胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯**向冷卻至0℃的3-乙基-N-四氫哌喃-4-基-異噁唑-5-胺(200 mg，1.02 mmol)於DCM (10 ml)中之溶液中添加N-氯磺醯基胺基甲酸第三丁酯(220 mg，1.02 mmol)及DIPEA (533 μl，3.06 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物6小時。減壓移除溶劑，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Welch Ultimate AQ-C18 5 μm 150×30 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：35-65%，12分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 52%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.33 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 4, 11 Hz, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 2.71 (q, *J* = 8Hz, 2H), 1.98 - 1.95 (m, 2H), 1.67 - 1.58

(m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 8 Hz, 3H)。

【1141】 步驟3：4-乙基-5-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]異噁唑。向N-[(4-乙基異噁唑-5-基)-四氫哌喃-4-基-胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.27 mmol)於DCM (1 ml)中之溶液中添加TFA (1.30 ml，17.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。減壓移除溶劑，得到呈黃色油狀物之標題化合物。

【1142】 步驟4：1-[(3-乙基-1,2-噁唑-5-基)(氧雜環己-4-基)胺磺醯基]-3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)脲鈉鹽。向冷卻至0℃的3-乙基-5-[胺磺醯基(四氫哌喃-4-基)胺基]異噁唑(70 mg，0.25 mmol)於THF (2 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，10 mg，0.25 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時。用4-異氰酸酯基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(51 mg，0.25 mmol)處理反應混合物，且在室溫下再攪拌1.5小時。減壓移除溶劑，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：10-36%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 20%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.04 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 4, 12 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.67 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 2.10 - 2.06 (m, 4H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 8 Hz, 3H)。NH不可見。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 475.2

實例110. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)({[(2R)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基})胺磺醯基]脲鈉鹽

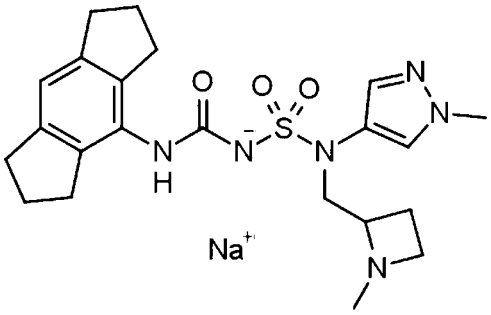


【1143】 **步驟1：(2R)-2-[(1-甲基吡唑-4-基)胺甲醯基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。**向0℃的1-甲基吡唑-4-胺(2.48 g，25.6 mmol)於DMF (60 ml)中之溶液中添加HATU (13.25 g，34.8 mmol)，且攪拌混合物0.5小時。用DIPEA (12.14 ml，69.7 mmol)及(2R)-1-第三丁氧基羰基吡咯啶-2-甲酸(5.00 g，23.2 mmol)處理反應混合物，且在0℃下攪拌2小時。反應混合物用H_2O (10 ml)稀釋且用EtOAc (3 × 10 ml)萃取。經合併之有機層用H_2O (80 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由FCC (0-100%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 2.25 - 2.08 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 9H)。

【1144】 **步驟2：1-甲基-N-[[(2R)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]吡唑-4-胺。**向冷卻至0℃的(2R)-2-[(1-甲基吡唑-4-基)胺甲醯基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，6.79 mmol)於THF (20 ml)中之溶液中添加氫化鋰鋁(3.09 g，81.5 mmol)。在70℃下加熱反應混合物12小時。將反應混合物冷卻至室溫，傾入至冰水中，且攪拌20分鐘。將所得混合物傾入至1 M NaOH (30 ml)中並攪拌。經由矽藻土過濾反應混合物且真空濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之標題化合物(Y = 61%)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 195.2

【1145】 步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)({[(2R)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基})胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-[[(2R)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Huapu C8 Extreme BDS 5 μm 150×30 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：25-45%，10分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 7%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.16 (dd, *J* = 3, 16 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.89 - 2.80 (m, 8H), 2.10 - 2.00 (m, 7H), 1.99 - 1.89 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 473.2

實例111. 3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(1-甲基氮雜環丁-2-基)甲基]胺磺醯基]脲鈉鹽



【1146】 步驟1：第三丁基-2-[(1-甲基吡唑-4-基)胺甲醯基]氮雜環丁烷-1-甲酸酯。向冷卻至0℃的1-第三丁氧基羰基氮雜環丁烷-2-甲酸(900 mg，4.47 mmol)於DMF (9 ml)中之混合物中添加HATU (2.04 g，5.37 mmol)。在0℃下攪拌混合物1小時，隨後用1-甲基吡唑-4-胺(478 mg，4.92 mmol)及DIPEA (1.56 ml，8.95 mmol)處理。在0℃下攪拌混合物2小時。添加H_2O (10 ml)且用乙酸乙酯(3 × 10 ml)萃取反應混合物。經合

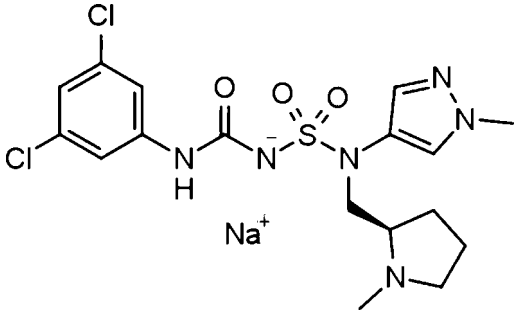
併之有機層用飽和鹽水(5 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由FCC (20-100%之EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(Y = 71%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.68 - 4.64 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 9H)。

【1147】 步驟2：1-甲基-N-[(1-甲基氮雜環丁-2-基)甲基]吡唑-4-胺。在氮氣下，向冷卻至0℃的2-[(1-甲基吡唑-4-基)胺甲醯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.78 mmol)於THF (5 ml)中之溶液中逐份添加$LiAlH_4$ (677 mg，17.8 mmol)。在0℃下攪拌混合物20分鐘，隨後在70℃下加熱1小時。將反應混合物冷卻至0℃，且藉由添加H_2O (0.6 ml)及10% NaOH水溶液(0.6 ml)而淬滅。過濾反應混合物且減壓濃縮，得到呈棕色油狀物之標題化合物(Y = 52%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 3.26 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H)。

【1148】 步驟3：3-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(1-甲基氮雜環丁-2-基)甲基]胺磺醯基]脲鈉鹽。遵循通用程序B，使用{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基]胺基}磺醯氯及1-甲基-N-[(1-甲基氮雜環丁-2-基)甲基]吡唑-4-胺。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：15-40%，20分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 18%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 2H),

4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 11H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 4H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 459.2

實例112. 1-(3,5-二氯苯基)-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)({[(2R)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基})胺磺醯基]脲鈉鹽



【1149】 步驟1：1,3-二氯-5-異氰酸酯基-苯。遵循通用程序C，使用3,5-二氯苯胺，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 100%)。於MeOH中之LC-MS (ESI)：m/z：= 220.0

【1150】 步驟2：N-(氯磺醯基)胺基甲酸第三丁酯。向冷卻至0℃的N-(側氧基亞甲基)胺磺醯氯(368 µl，4.24 mmol)於THF (3 ml)中之溶液中逐滴添加2-甲基丙-2-醇(405 µl，4.24 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物2小時，得到標題化合物，其呈於THF (3 ml)中之溶液之形式。

【1151】 步驟3：N-[(1-甲基吡唑-4-基)-[[(2R)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽。向冷卻至0℃的1-甲基-N-[[(2R)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]吡唑-4-胺(300 mg，1.54 mmol) (*其合成參考實例110*)於THF (4 ml)中之溶液中添加DIPEA (807 µl，4.63 mmol)及N-氯磺醯基胺基甲酸第三丁酯(500 mg，2.32 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物2小時。減壓移除溶劑。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 µm 250×50 mm；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B：2-

30%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 53%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.82 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

【1152】 步驟4：1-甲基-4-[[(2R)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基-胺磺醯基-胺基]吡唑三氟乙酸鹽。向N-[(1-甲基吡唑-4-基)-[[(2R)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基]胺磺醯基]胺基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽(100 mg，0.21 mmol)於DCM (2 ml)中之溶液中添加TFA (0.4 ml，5.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓移除溶劑，得到呈無色膠狀物之標題化合物(Y = 100%)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 274.2

【1153】 步驟5：1-(3,5-二氯苯基)-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)({[(2R)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基})胺磺醯基]脲鈉鹽。向冷卻至0℃的1-甲基-4-[[(2R)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲基-胺磺醯基-胺基]吡唑三氟乙酸鹽(79 mg，0.21 mmol)於THF (2 ml)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，33 mg，0.82 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘，隨後用1,3-二氯-5-異氰酸酯基-苯(39 mg，0.21 mmol)處理。在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓移除溶劑。藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell 10 μm 250×50 mm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B：18-45%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(Y = 45%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.97 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 3, 16 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.19 -

2.08 (m, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 1H)。LC-MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$ = 461.1

實例113. 本發明化合物之生物活性。

【1154】 利用本文所描述之分析測定本發明化合物之生物活性。

PBMC IC_{50}測定分析

【1155】 測試本發明化合物對外周血液單核細胞(PBMC)中NLRP3活化後之IL-1β釋放之抑制活性。

方案A

【1156】 藉由在Histopaque-1077 (Sigma，目錄號10771)上進行密度梯度離心而分離PBMC與白血球層。將經分離細胞接種至96孔培養盤中之各孔中，且與脂多醣(LPS)一起培育3小時。在更換培養基之後，添加本發明化合物(每孔一種化合物)且培育細胞30分鐘。接下來，用ATP (5 mM)或尼日利亞菌素(nigericin) (10 μM)刺激細胞1小時，且自各孔收集細胞培養基以供進一步分析。

【1157】 藉由使用IL-1β酶聯結免疫吸附分析法(ELISA) (Ready-SET-Go!, eBioscience目錄號88-7261-88)對培養基中之IL-1β進行定量檢測來測定IL1-β至培養基中之釋放。簡言之，在第一步驟中，在4℃下用套組中所包括之特異性捕捉抗體(抗人類IL-1β參考編號14-7018-68)塗佈高親和力結合培養盤(Corning, Costar 9018或NUNC Maxisorp目錄號44-2404)隔夜。隨後，在室溫下(rt)用阻斷緩衝液阻斷培養盤1小時，且在用緩衝液(含0.05% Tween-20之PBS)洗滌之後，將培養盤與蛋白質標準物及培養基一起培育。在室溫下培育2小時之後，洗滌培養盤，且與套組中所包括之生物素化偵測抗體(抗人類IL-1β生物素參考編號33-7110-68)在室

溫下一起培育1小時。洗滌培養盤，且與HRP-抗生蛋白鏈菌素在室溫下一起培育30分鐘，並再次洗滌。在添加3,3',5,5'-四甲基聯苯胺-過氧化酶(TMB)之後產生信號直至出現顏色，且藉由2 M H_2SO_4終止反應。使用微板分光光度計(BioTek)在450 nm下偵測信號。IL-1β ELISA之偵測範圍為2-150 ng/ml。

方案B

【1158】 藉由在Histopaque-1077 (Sigma，目錄號10771)上進行密度梯度離心而分離PBMC與白血球層。將經分離細胞接種至96孔培養盤中之各孔(每孔280,000個細胞)中，且與脂多醣(LPS，1 μg/ml，自1 mg/ml儲備溶液稀釋1000倍)一起培育3小時。添加本發明化合物(每孔一種化合物)，且培育細胞30分鐘。接下來，用ATP (5 mM最終濃度，自100 mM儲備溶液稀釋20倍)刺激細胞1小時，且自各孔收集細胞培養基以供進一步分析。

【1159】 藉由使用HTRF® (CisBio目錄號62HIL1BPEH)對培養基中之IL-1β進行定量檢測來測定IL-1β至培養基中之釋放。簡言之，將細胞培養物上清液直接施配至含有經HTRF®供體及受體標記之抗體的分析培養盤中。使用微板分光光度計(BMG)在655 nm及620 nm下偵測信號。IL-1β HTRF®之偵測範圍為39-6500 pg/ml。

【1160】 使用Graph Pad Prism軟體預先形成IC_{50}值之測定結果，且下表A中展示本發明化合物之所量測IC_{50}值(「++++」意謂<1 μM；「+++」意謂≥1且<3 μM；「++」意謂≥3且<10 μM；「+」意謂≥10且<50 μM)。此等結果表明，本發明化合物能夠抑制炎性小體活化後之IL-1β釋放。

表A

化合物編號	平均PBMC IC_{50} (μM)
1	++++
2	++++
3	+++
4	++++
5	++++
6	++++
7	++++
8	++++
9	++++
10	++++
11	++++
12	++
13	++++
14	++++
15	+++
16	++++
17	++++
18	++++
19	++
20	++++
21	++
22	++++
23	++++
24	++++
25	++++
26	++++
27	++++
28	++++
29	++++
30	++++
31	++++
32	++++
33	+++
34	++++
35	++++

36	++++
37	++++
38	++++
39	++++
40	+++
41	++++
42	++++
43	++++
44	++++
45	+++
46	++++
47	+++
48	++++
49	++++
50	++++
51	++++
52	++++
53	++++
54	++++
55	++++
56	++++
57	++++
58	+
59	++++
60	++++
61	++++
62	++++
63	++++
64	++++
65	+++
66	+++
67	++++
68	++++
69	++
70	++
71	+
72	+++

73	+++
74	++
75	++++
76	+++
77	+++
78	++++
79	++++
80	+++
81	+++
82	++++
83	+++
84	++++
85	++++
86	++++
87	++++
88	++++
89	+++
90	+
91	++++
92	+++
93	++++
94	+++
95	++++
96	++++
97	++++
98	+++
99	++++
100	+++
101	++++
102	++++
103	++++
104	++++
105	++++
106	++++
107	++++
108	++++
109	++++

110	++++
111	++++
112	++++
113	++++
114	++++
115	++++
116	++++

等效物

【1161】 本發明之一或多個實施例之細節闡述於以上隨附描述中。雖然類似或等效於本文所描述之彼等方法及材料之任何方法及材料可用於本發明之實踐或測試中，但現在描述較佳方法及材料。本發明之其他特徵、目標及優點將由說明書及申請專利範圍變得顯而易見。在本說明書及隨附申請專利範圍中，除非上下文另外清楚指出，否則單數形式包括複數個參照物。除非另外規定，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。本說明書中引用之所有專利及出版物均以引用之方式併入。

【1162】 已僅出於說明之目的提供前述描述，且不意欲將本發明限制為所揭示之確切形式，而是藉由隨附之申請專利範圍進行限制。

【發明摘要】

【中文發明名稱】

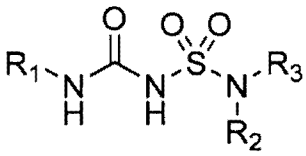
磺醯脲衍生物

【英文發明名稱】

SULPHONYL UREA DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於式(I)化合物：

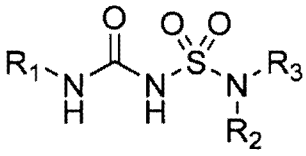


(I)

以及其醫藥學上可接受之鹽、醫藥組合物、使用方法及製備方法。本文所揭示之化合物適用於藉由抑制炎性小體來抑制IL-1家族中之細胞介素之成熟，且可用於治療涉及炎性小體活性之病症，諸如發炎性疾病、自體發炎性疾病及自體免疫疾病以及癌症。

【英文】

The present disclosure relates to compounds of Formula (I):



(I)

and to their pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutical compositions, methods of use, and methods for their preparation. The compounds disclosed herein are useful for inhibiting the maturation of cytokines of the IL-1 family by inhibiting inflammasomes and may be used in the treatment of disorders in which inflammasome activity is implicated, such as inflammatory, autoinflammatory and autoimmune

diseases and cancers.

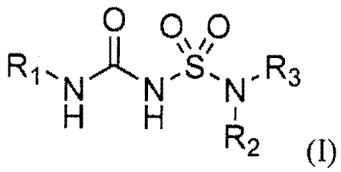
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

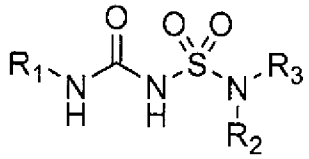


(I)

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物：



(I)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_1為C_3-C_{16}環烷基或C_5-C_{10}芳基，其中C_3-C_8單環環烷基、多環環烷基或C_5-C_6芳基視情況經一或多個**R_{1S}**取代；其中各**R_{1S}**獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基或鹵基；

R_2為-(CX_2X_2)$_n$-**R_{2S}**，其中n為0、1或2，且各**X_2**獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基視情況經一或多個鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代；

R_{2S}為4員至8員雜環烷基，其視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代；且

R_3為7員至12員雜環烷基或者5員或6員雜芳基，其視情況經一或多個**R_{3S}**取代，其中各**R_{3S}**獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基，其中C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基或C_3-C_8雜環烷基視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代。

【第2項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中**R_1**為C_9-C_{10}雙環環烷基。

如前述請求項中任一項之化合物，其中至少一個$\mathbf{R_{1S}}$為甲基、乙基、異丙基、異丁基、第二丁基、甲氧基、乙氧基、-CF_3、-OCF_3、-OCH_2CF_3、F或Cl。

【第18項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_2}$為-$\mathbf{R_{2S}}$。

【第19項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_2}$為-($C\mathbf{X_2X_2}$)-$\mathbf{R_{2S}}$。

【第20項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_2}$為-($C\mathbf{X_2X_2}$)$_2$-$\mathbf{R_{2S}}$。

【第21項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中各$\mathbf{X_2}$為H。

【第22項】

在一些實施例中，至少一個$\mathbf{X_2}$為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基視情況經一或多個鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代。

【第23項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為4員至8員雜環烷基，其視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代。

【第24項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為4員至8員雜環烷基。

【第25項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為5員至8員雜環烷基。

【第26項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為5員至7員雜環烷基。

【第27項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為5員至6員雜環烷基。

【第28項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為6員雜環烷基，其視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代。

【第29項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之四氫哌喃基。

【第30項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之哌啶基。

【第31項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之嗎啉基。

【第32項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為5員雜環烷基，其視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、

-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代。

【第33項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中**R_{2S}**為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之四氫呋喃基。

【第34項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中**R_{2S}**為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之吡咯啶基。

【第35項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中**R_{2S}**為4員雜環烷基，其視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代。

【第36項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中**R_{2S}**為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氧雜環丁基。

【第37項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中**R_{2S}**為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氮雜環丁基。

【第38項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中**R_{2S}**為7員雜環烷基，其視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或

側氧基取代。

【第39項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之氮雜環庚基。

【第40項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為8員雜環烷基，其視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代。

【第41項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之螺7員雜環烷基。

【第42項】

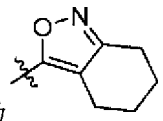
如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之2-氮雜螺[3.3]庚烷。

【第43項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或側氧基取代之2-氧雜螺[3.3]庚烷。

【第44項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_{2S}}$為橋連雜環烷基，其視情況經一或多個C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基、-CN、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或側氧基取代。

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_3}$為  。

【第49項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員或6員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基，其中C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基或C_3-C_8雜環烷基視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代。

【第50項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之5員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基，其中C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基或C_3-C_8雜環烷基視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代。

【第51項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之6員雜芳基，其中各$\mathbf{R_{3S}}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基、鹵基或C_3-C_8雜環烷基，其中C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_8環烷基或C_3-C_8雜環烷基視情況經-O(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、鹵基或-CN取代。

【第52項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之吡咯基。

【第53項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之吡唑基。

【第54項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之咪唑基。

【第55項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之三唑基。

【第56項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之四唑基。

【第57項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之異噁唑基。

【第58項】

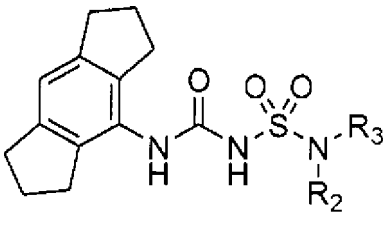
如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之呋喃基。

【第59項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之噁唑基。

【第60項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中$\mathbf{R_3}$為視情況經一或多個$\mathbf{R_{3S}}$取代之異噻唑基。

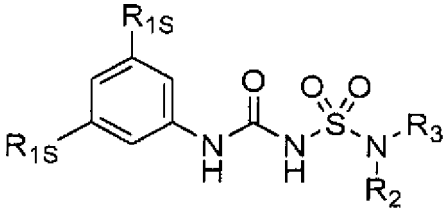


(Ia-1)

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R$_2$**及**R$_3$**如本文中所描述。

【第70項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ia-2)：

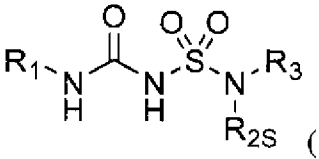


(Ia-2)

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R$_{1S}$**、**R$_2$**及**R$_3$**如本文中所描述。

【第71項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ib-1)：

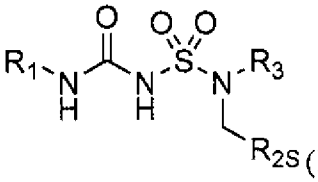


(Ib-1)

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R$_1$**、**R$_{2S}$**及**R$_3$**如本文中所描述。

【第72項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ib-2)：



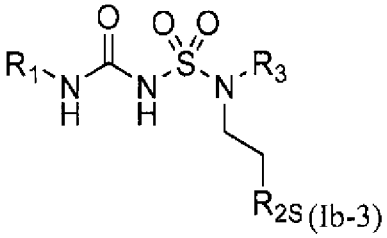
(Ib-2)

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R$_1$**、**R$_{2S}$**及**R$_3$**如本

文中所描述。

【第73項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ib-3)：

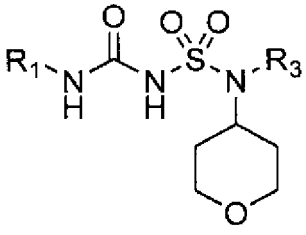


(Ib-3)

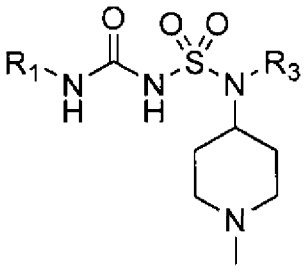
或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R_1**、**R_{2S}**及**R_3**如本文中所描述。

【第74項】

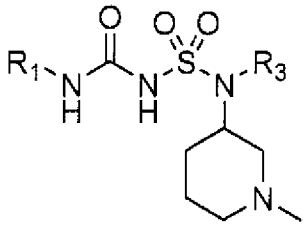
如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ib-1a)、式(Ib-1b)或式(Ib-1c)中之任一者：



(Ib-1a)；



(Ib-1b)；

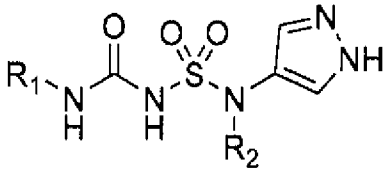


(Ib-1c)；

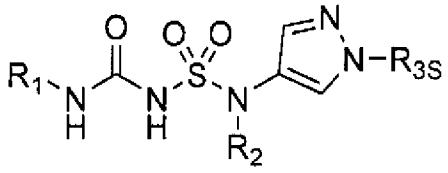
或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R_1**及**R_3**如本文中所描述。

【第75項】

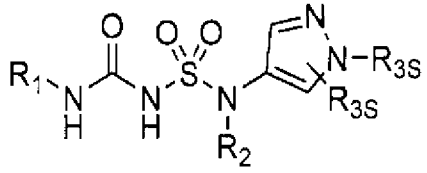
如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Ic-3)或式(Ic-4)：



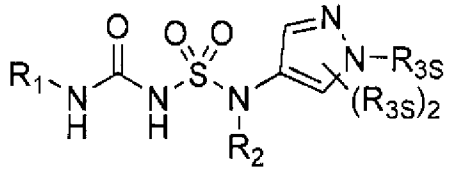
(Ic-1)，



(Ic-2)，



(Ic-3)，

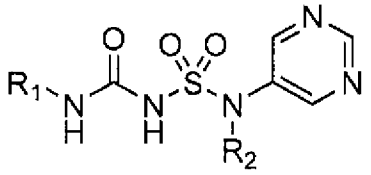


(Ic-4)，

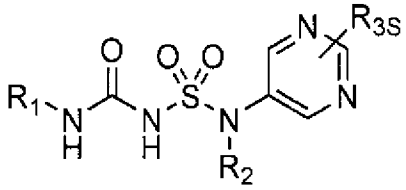
或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R_1**、**R_2**及**R_{3S}**如本文中所描述。

【第76項】

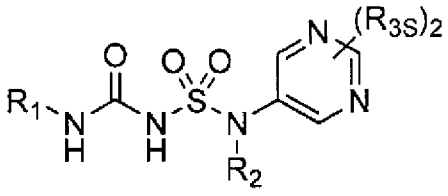
如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ic-5)、式(Ic-6)、式(Ic-7)或式(Ic-8)：



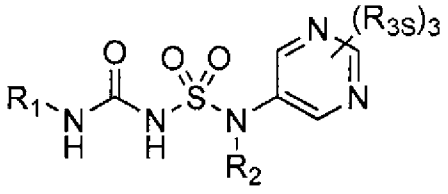
(Ic-5)，



(Ic-6)，



(Ic-7)，

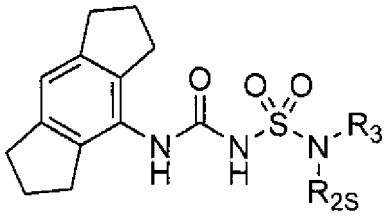


(Ic-8)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R_1**、**R_2**及**R_{3S}**如本文中所描述。

【第77項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Iab-1)：

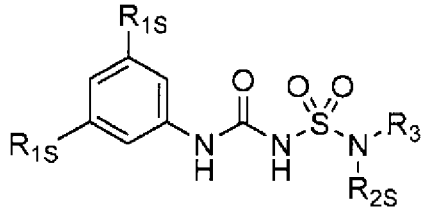


(Iab-1)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R_{2S}**及**R_3**如本文中所描述。

【第78項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Iab-2)：

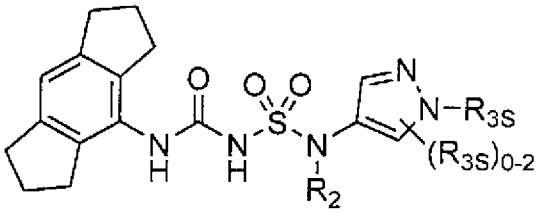


(Iab-2)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中**R_{1S}**、**R_{2S}**及**R_3**如本文中所描述。

【第79項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Iac-1)：

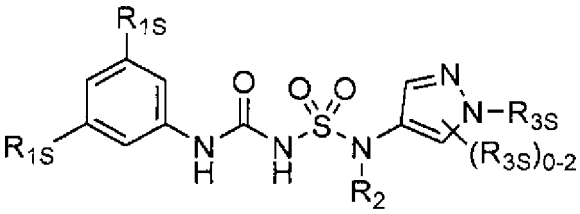


(Iac-1)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R_2}$及$\mathbf{R_{3S}}$如本文中所描述。

【第80項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Iac-2)：

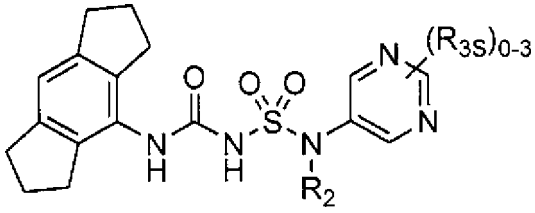


(Iac-2)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R_{1S}}$、$\mathbf{R_2}$及$\mathbf{R_{3S}}$如本文中所描述。

【第81項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Iac-3)：

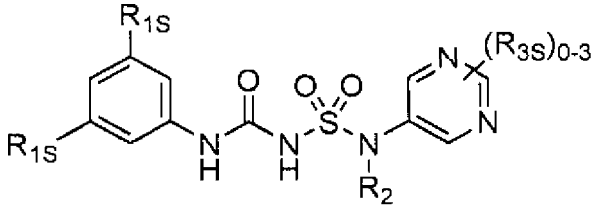


(Iac-3)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R_2}$及$\mathbf{R_{3S}}$如本文中所描述。

【第82項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Iac-4)：

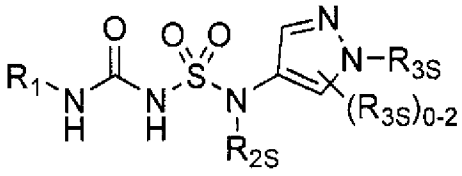


(Iac-4)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R_{1S}}$、$\mathbf{R_2}$及$\mathbf{R_{3S}}$如本文中所描述。

【第83項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ibc-1)：

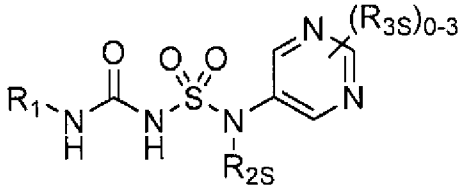


(Ibc-1)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R_1}$、$\mathbf{R_{2S}}$及$\mathbf{R_{3S}}$如本文中所描述。

【第84項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ibc-2)：

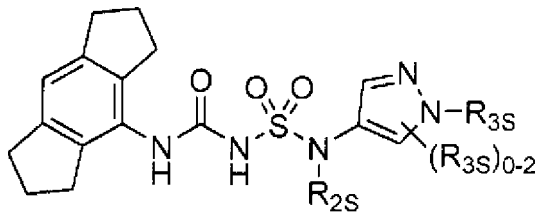


(Ibc-2)，

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R_1}$、$\mathbf{R_{2S}}$及$\mathbf{R_{3S}}$如本文中所描述。

【第85項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Iabc-1)：

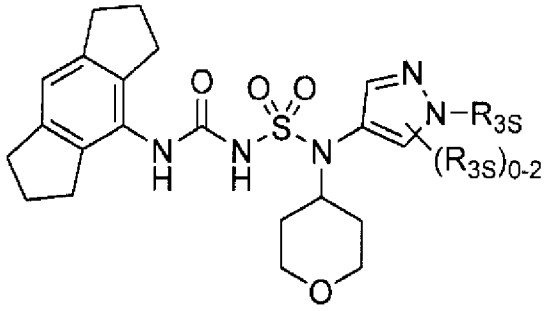


(Iabc-1)

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R_{2S}}$及$\mathbf{R_{3S}}$如本文中所描述。

【第86項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Iabc-1a)：

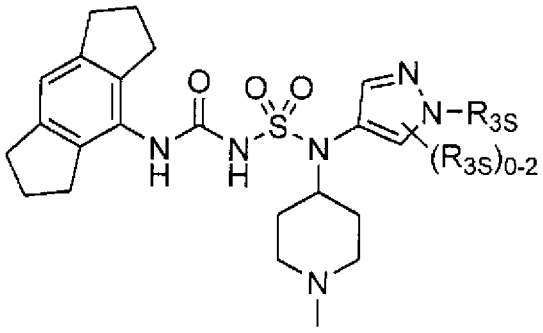


(Iabc-1a)

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R_{3S}}$如本文中所描述。

【第87項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Iabc-1b)：



(Iabc-1b)

或其前藥、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R_{3S}}$如本文中所描述。

【第88項】

如請求項1至87中任一項之化合物，其係選自化合物編號1至166以及其前藥及醫藥學上可接受之鹽。

【第89項】

如請求項1至87中任一項之化合物，其係選自化合物編號1至166及其醫藥學上可接受之鹽。

【第90項】

如請求項1至87中任一項之化合物，其係選自化合物編號1至166。

【第91項】

如請求項1至87中任一項之化合物，其係選自化合物編號1A至166A以及其前藥及醫藥學上可接受之鹽。

【第92項】

如請求項1至87中任一項之化合物，其係選自化合物編號1A至166A及其醫藥學上可接受之鹽。

【第93項】

如請求項1至87中任一項之化合物，其係選自化合物編號1A至166A。

【第94項】

一種化合物，其為如請求項1至93中任一項之化合物之同位素衍生物。

【第95項】

如請求項94之化合物，其為經氘標記之化合物。

【第96項】

如請求項94之化合物，其為化合物編號1至166中任一者之經氘標記化合物以及其前藥及醫藥學上可接受之鹽。

【第97項】

如請求項94之化合物，其為化合物編號1至166中任一者之經氘標記化合物。

【第98項】

如請求項94之化合物，其為化合物編號1A至166A中任一者之經氘標記化合物以及其前藥及醫藥學上可接受之鹽。

【第99項】

如請求項94之化合物，其為化合物編號1A至166A中任一者之經氘標記化合物。

【第100項】

一種化合物，其可藉由或藉由本文所描述之方法獲得；

視情況地，該方法包含流程1至2中所描述之一或多個步驟。

【第101項】

一種化合物，其由藉由用於製備如請求項1至93中任一項之化合物之方法獲得的中間物產生；

視情況地，該中間物選自實例1至166中所描述之中間物。

【第102項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至101中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【第103項】

如請求項102之藥物組合物，其中該化合物係選自化合物編號1至166。

【第104項】

如請求項102之藥物組合物，其中該化合物係選自化合物編號1A至166A。

【第105項】

一種抑制炎性小體活性之方法，其包含使細胞與有效量的如請求項1至101中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸；視情況地，該炎性小體為NLRP3炎性小體，且活性為活體外活性或活體內活性。

【第106項】

一種治療或預防有需要之個體之疾病或病症的方法，其包含向該個體投與治療有效量的如請求項1至101中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項102至104中任一項之醫藥組合物。

【第107項】

如請求項106之方法，其中該疾病或病症與所涉及之炎性小體活性有關；視情況地，該疾病或病症為涉及炎性小體活性的疾病或病症。

【第108項】

如請求項106或請求項107之方法，其中該疾病或病症為發炎性病症、自體發炎性病症、自體免疫病症、神經退化性疾病或癌症。

【第109項】

如請求項106至108中任一項之方法，其中該疾病或病症為發炎性病症、自體發炎性病症或自體免疫病症；視情況地，該疾病或病症係選自冷比林相關自體發炎性症候群(CAPS；例如家族性寒冷性自體發炎性症候群(FCAS)、Muckle-Well氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經皮膚關節(CINCA)症候群/新生兒發作型多系統發炎疾病(NOMID))、家族性地中海熱(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖症、2型糖尿病、多發性硬化症、皮膚疾病(例如痤瘡)及蛋白質錯誤摺疊疾病中出現的神經發炎(例如朊病毒疾病(Prion diseases))。

【第110項】

如請求項106至108中任一項之方法，其中疾病或病症為神經退化性

疾病；視情況地，該疾病或病症為帕金森氏病(Parkinson's disease)或阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)。

【第111項】

如請求項106至108中任一項之方法，其中該疾病或病症為癌症；視情況地，該癌症為轉移性癌症、腦癌、胃腸癌、皮膚癌、非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌或結腸直腸腺癌。

【第112項】

如請求項1至99中任一項之化合物或如請求項102至104中任一項之醫藥組合物，其適用於抑制炎性小體活性；視情況地，該炎性小體為NLRP3炎性小體，且活性為活體外活性或活體內活性。

【第113項】

如請求項1至99中任一項之化合物或如請求項102至104中任一項之醫藥組合物，其適用於治療或預防疾病或病症。

【第114項】

如請求項113之化合物或藥物組合物，其中該疾病或病症與所涉及之炎性小體活性有關；視情況地，該疾病或病症為涉及炎性小體活性的疾病或病症。

【第115項】

如請求項113或請求項114之化合物或藥物組合物，其中該疾病或病症為發炎性病症、自體發炎性病症、自體免疫病症、神經退化性疾病或癌症。

【第116項】

如請求項113至115中任一項之化合物或醫藥組合物，其中該疾病或

病症為發炎性病症、自體發炎性病症或自體免疫病症；視情況地，該疾病或病症係選自冷比林相關自體發炎性症候群(CAPS；例如家族性寒冷性自體發炎性症候群(FCAS)、Muckle-Well氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經皮膚關節(CINCA)症候群/新生兒發作型多系統發炎疾病(NOMID))、家族性地中海熱(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克羅恩氏病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖症、2型糖尿病、多發性硬化症、皮膚疾病(例如痤瘡)及蛋白質錯誤摺疊疾病中出現的神經發炎(例如朊病毒疾病)。

【第117項】

如請求項113至115中任一項之化合物或醫藥組合物，其中疾病或病症為神經退化性疾病；視情況地，該疾病或病症為帕金森氏病或阿茲海默氏病。

【第118項】

如請求項113至115中任一項之化合物或醫藥組合物，其中該疾病或病症為癌症；視情況地，該癌症為轉移性癌症、胃腸癌、腦癌、皮膚癌、非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌或結腸直腸腺癌。

【第119項】

一種如請求項1至99中任一項之化合物或其醫藥鹽之用途，其係用於製造用以抑制炎性小體活性之藥劑；視情況地，該炎性小體為NLRP3炎性小體，且活性為活體外活性或活體內活性。

【第120項】

一種如請求項1至99中任一項之化合物或其醫藥鹽之用途，其係用於

製造用以治療或預防疾病或病症之藥劑。

【第121項】

如請求項120之用途，其中該疾病或病症與所涉及之炎性小體活性有關；視情況地，該疾病或病症為涉及炎性小體活性的疾病或病症。

【第122項】

如請求項120或請求項121之用途，其中該疾病或病症為發炎性病症、自體發炎性病症、自體免疫病症、神經退化性疾病或癌症。

【第123項】

如請求項120至122中任一項之用途，其中該疾病或病症為發炎性病症、自體發炎性病症或自體免疫病症；視情況地，該疾病或病症係選自冷比林相關自體發炎性症候群(CAPS；例如家族性寒冷性自體發炎性症候群(FCAS)、Muckle-Well氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經皮膚關節(CINCA)症候群/新生兒發作型多系統發炎疾病(NOMID))、家族性地中海熱(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克羅恩氏病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖症、2型糖尿病、多發性硬化症、皮膚疾病(例如痤瘡)及蛋白質錯誤摺疊疾病中出現的神經發炎(例如朊病毒疾病)。

【第124項】

如請求項120至122中任一項之用途，其中該疾病或病症為神經退化性疾病；視情況地，該疾病或病症為帕金森氏病或阿茲海默氏病。

【第125項】

如請求項120至122中任一項之用途，其中該疾病或病症為皮膚疾

病；視情況地，該疾病或病症為痤瘡。

【第126項】

如請求項120至122中任一項之用途，其中該疾病或病症為癌症；視情況地，該癌症為轉移性癌症、腦癌、胃腸癌、皮膚癌、非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌或結腸直腸腺癌。