I825134

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I825134 B**

(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：108125886 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 07 月 22 日

(51)Int. Cl.： *C07D231/24 (2006.01)* *C07D413/06 (2006.01)*
C07D498/04 (2006.01) *A61K31/415 (2006.01)*
A61K31/4188 (2006.01) *A61K31/5365 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/07/20 美國 62/701,313
2019/07/19 世界智慧財產權組織 PCT/US2019/042711

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：麥可布萊德 克里斯多福 MCBRIDE, CHRISTOPHER (US)；柔斯 麗妮 林 TRZOSS, LYNNIE LIN (US)；波羅爾 艾莫格 BOLOOR, AMOGH (US)；索可洛伐 納戴茲達 SOKOLOVA, NADEZDA (RU)；派斯特 理查 M PASTOR, RICHARD M. (US)；史戴本 史蒂芬 T STABEN, STEVEN T. (US)；史迪瓦拉 克雷格 STIVALA, CRAIG (US)；沃葛夫 馬修 VOLGRAF, MATTHEW (US)；布朗納 莎拉 M BRONNER, SARAH M. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 2016/131098A1

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 510 頁

(54)名稱

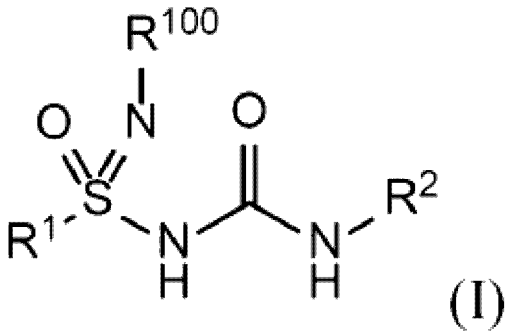
作為介白素-1 活性之抑制劑之磺醯胺（SULFONIMIDAMIDE）化合物

(57)摘要

本發明係關於新穎磺醯胺(sulfonimidamide)化合物及相關化合物；以及其治療對調節諸如 IL-1β 及 IL-18 等細胞介素、調節 NLRP3 或抑制 NLRP3 或發炎過程之相關組分之活化有反應之病症的用途。

The present disclosure relates to novel sulfonimidamide compounds and related compounds and their use in treating a disorder responsive to modulation of cytokines such as IL-1β and IL-18, modulation of NLRP3 or inhibition of the activation of NLRP3 or related components of the inflammatory process.

特徵化學式：



(I)

公告本

I825134

【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為介白素-1活性之抑制劑之磺醯胺(SULFONIMIDAMIDE)化合物

【英文發明名稱】

SULFONIMIDAMIDE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF INTERLEUKIN-1 ACTIVITY

【中文】

本發明係關於新穎磺醯胺(sulfonimidamide)化合物及相關化合物；以及其治療對調節諸如IL-1β及IL-18等細胞介素、調節NLRP3或抑制NLRP3或發炎過程之相關組分之活化有反應之病症的用途。

【英文】

The present disclosure relates to novel sulfonimidamide compounds and related compounds and their use in treating a disorder responsive to modulation of cytokines such as IL-1β and IL-18, modulation of NLRP3 or inhibition of the activation of NLRP3 or related components of the inflammatory process.

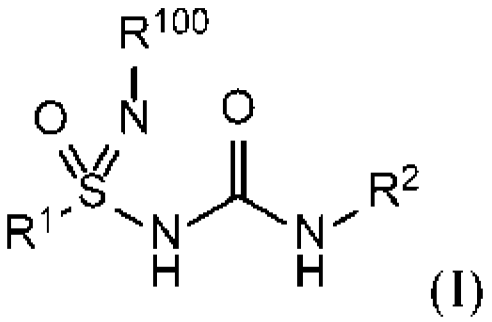
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為介白素-1活性之抑制劑之磺醯胺(SULFONIMIDAMIDE)化合物

【英文發明名稱】

SULFONIMIDAMIDE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF INTERLEUKIN-1 ACTIVITY

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎磺醯胺(sulfonimidamide)化合物及相關化合物；以及其在治療對調節諸如IL-1β及IL-18等細胞介素、調節NLRP3或抑制NLRP3或發炎過程之相關組分之活化有反應之病症中的用途。

【先前技術】

【0002】 NOD樣受體(NLR)家族之含有熱蛋白結構域之蛋白質3(NLRP3)發炎體係發炎過程之一種組分，且其異常活化在遺傳病症(例如隱熱蛋白相關性週期性症候群(CAPS))及複雜疾病(例如多發性硬化、2型糖尿病、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及動脈粥樣硬化)中具有病原性。

【0003】 NLRP3係感應某些發炎信號之細胞內受體蛋白。在活化後，NLRP3結合至含有半胱天冬酶(caspase)活化及募集結構域之細胞凋亡相關性斑點樣蛋白(ASC)。NLRP3 - ASC複合物然後發生聚合以形成較大聚集物(稱為ASC斑點)。經聚合NLRP3-ASC繼而與半胱胺酸蛋白酶半胱天冬酶-1相互作用以形成稱為發炎體之複合物。此可活化半胱天冬酶-1，該半胱天冬酶促發炎性細胞介素IL-1β及IL-18裂解成其活性形式且調介稱為細胞焦亡之一類發炎性細胞死亡。ASC斑點亦可募集且活化半胱天

冬酶-8，該半胱天冬酶-8可處理IL-1β前體及IL-18前體且觸發細胞凋亡性細胞死亡。

【0004】 半胱天冬酶-1將IL-1β前體及IL-18前體裂解成其活性形式，該等活性形式自細胞分泌。活性半胱天冬酶-1亦裂解消皮素-D以觸發細胞焦亡。經由控制細胞焦亡性細胞死亡路徑，半胱天冬酶-1亦調介警報素分子(例如IL-33及高 遷移率族蛋白1 (HMGB1))之釋放。半胱天冬酶-1亦裂解細胞內IL-1R2，從而將其降解且釋放IL-1α。在人類細胞中，半胱天冬酶-1亦可控制IL-37之處理及分泌。諸多其他半胱天冬酶-1受質(例如細胞骨架及醣解路徑之組分)可有助於半胱天冬酶-1依賴性發炎。

【0005】 NLRP3依賴性ASC斑點被釋放至細胞外環境中，在此其可活化半胱天冬酶-1，誘導半胱天冬酶-1受質之處理且傳播發炎。

【0006】 衍生自NLRP3發炎體活化之活性細胞介素係發炎之重要驅動因子且與其他細胞介素路徑相互作用以生成關於感染及損傷之免疫反應。舉例而言，IL-1β信號傳導誘導分泌促發炎性細胞介素IL-6及TNF。IL-1β及IL-18與IL-23協同作用以誘導藉由記憶性CD4 Th17細胞且藉由γδ T細胞在不存在T細胞受體下來產生IL-17。IL-18及IL-12亦協同作用以自驅動Th1反應之記憶性T細胞及NK細胞誘導IFN-γ產生。

【0007】 其他細胞內模式識別受體(PRR)亦能夠形成發炎體。該等受體包含其他NLR家族成員(例如NLRP1及NLRC4)以及非NLR PRR (例如不存在於黑色素瘤2 (AIM2)及干擾素中之雙鏈DNA (dsDNA)感應蛋白、γ誘導蛋白16 (IFI16))。NLRP3依賴性IL-1β處理亦可由半胱天冬酶-11下游之間接、非規範路徑活化。

【0008】 遺傳CAPS疾病穆-韋二氏症候群(Muckle-Wells

syndrome，MWS)、家族性寒冷性自體發炎性症候群及新生兒發病性多系統發炎性疾病係由NLRP3中之功能獲得型突變引起，由此將NLRP3定義為發炎過程之關鍵組分。NLRP3亦與諸多複雜疾病(尤其包含代謝病症，例如2型糖尿病、動脈粥樣硬化、肥胖症及痛風)之發病機制有關。

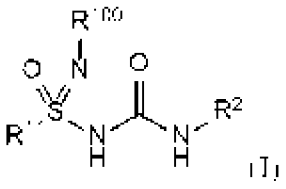
【0009】 正在獲得NLRP3在中樞神經系統疾病中之作用，且肺病亦展示受NLRP3影響。另外，NLRP3可用於研發肝病、腎病及衰老。使用具有組成型NLRP3活化之小鼠來定義許多該等關聯，但亦瞭解NLRP3在該等疾病中之特異性活化。在2型糖尿病中，胰島類澱粉多肽在胰臟中之沈積可激活NLRP3及IL-1β信號傳導，從而產生細胞死亡及發炎。

【0010】 需要提供具有改良之藥理學及/或生理學及/或物理化學性質之化合物及醫藥組合物及/或可用於替代已知化合物及醫藥組合物者。

【發明內容】

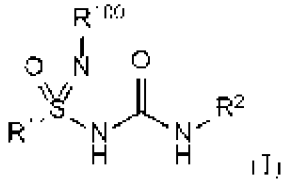
【0011】 本發明提供可用於抑制發炎體(例如NLRP3發炎體)之化合物及醫藥組合物。該等化合物及醫藥組合物亦可用於調節介白素。所揭示化合物具有期望之分子量、物理化學性質及親脂性，該等特徵可幫助達成治療效能且降低非預期傾向。

【0012】 本發明提供具有式(I)結構之化合物：



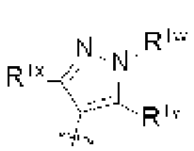
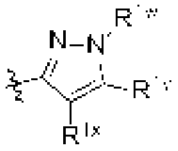
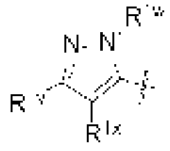
及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中取代基係如本文所闡述(例如針對式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)及(I-6)所闡述)。

【0013】 本發明提供具有式(I)結構之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中：

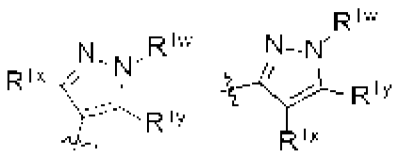
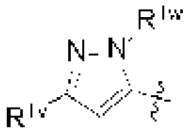
R^1係(i)或(ii)：

(i)： R^1係式  、  或  之單環吡唑，

其中R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-CN、-C(O)R^{5b}、-$S(O)_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-P(O)$R^{5b}R^{6b}$、-$S(O)_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-N$R^{5a}R^{6a}$、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、-NR^{5a}C(O)NR^{6a}、-N$R^{5a}$$S(O)_2R^{6a}$、$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_6$芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；且

R^{1x}及R^{1y}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-N$R^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-N$R^{7a}$$S(O)_2R^{8a}$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_4$-$C_8$環烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_6$芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_4$-$C_8$環烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_6$芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基

獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

(ii)：R^1係式  或  之稠合吡唑，

其中(ii-a)：R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個取代基取代，或視情況該等取代基中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成環；且

R^{1x}係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

或(ii-b)：R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基或5-6員芳基或雜芳基；其中C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5-6

員芳基或雜芳基獨立地未經取代或經一或多個取代基取代，或視情況該等取代基中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成環；且

R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{100}係選自由以下組成之群：H、Cl、D、-CN、$-NO_2$、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-P(O)R^{3b}R^{4b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基、C_6芳基及$-NR^{2g}R^{2h}$；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基及C_6芳基獨立地未經取

代或經一或多個取代基取代，或視情況該等取代基中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成環；

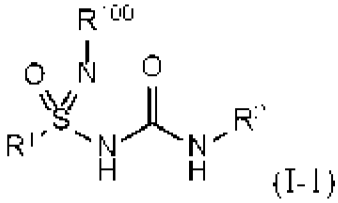
R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{21a}及R^{22a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；且

R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{21b}及R^{22b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6

芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0014】 本發明提供具有式(I-1)結構之化合物：

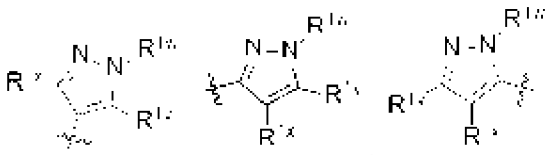


(I-1)

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中：

R^{100}係選自由以下組成之群：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$P(O)R^{3b}R^{4b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、-$NR^{3a}R^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)R^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、-$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^1係選自由以下組成之群：



其中R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-CN、-$C(O)R^{5b}$、-$S(O)_2R^{5b}$、-$S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔

基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1x}及R^{1y}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

其中R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；

或

其中R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基或5-6員芳基或雜芳基；其中C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5-6員芳基或雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9bs}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；

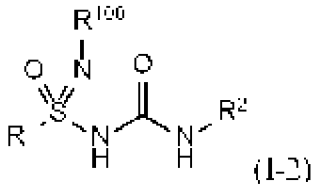
R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基、C_6芳基及$-NR^{2g}R^{2h}$；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基及C_6芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}及R^{24a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}及R^{24b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0015】 本發明提供具有式(I-2)結構之化合物：

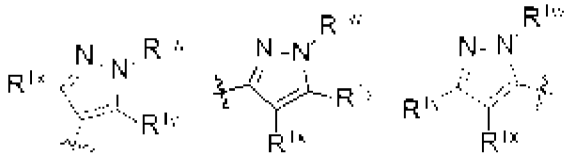


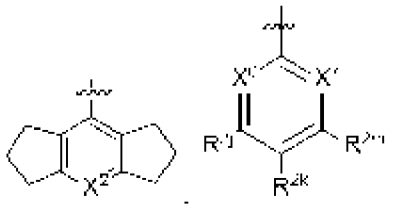
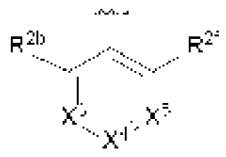
(I-2)

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中：

R^{100}係選自由以下組成之群：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-

$C(O)R^{3b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-P(O)R^{3b}R^{4b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^1係選自由以下組成之群： 

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、$-NR^{2g}R^{2h}$、  及  ；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1\text{-}4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

X^2係N或CR^{2a}；

X^3係N或CR^{2c}；

X^4係N或CR^{2d}；

X^5係N或CR^{2e}；

X^6及X^7獨立地係N或CR^{2n}，其中X^6及X^7中之至少一者係N；

其中R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1x}及R^{1y}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

其中R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成3-7員雜環基或5-6員雜

芳基；其中3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-$C(O)R^{9b}$、-$P(O)R^{9b}R^{10b}$、-$S(O)_2R^{9b}$、-$S(O)R^{9b}$、-$NR^{9a}R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及-$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；或

其中R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基或5-6員芳基或雜芳基；其中C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5-6員芳基或雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-$C(O)R^{9b}$、-$P(O)R^{9b}R^{10b}$、-$S(O)_2R^{9b}$、-$S(O)R^{9b}$、-$NR^{9a}R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及-$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；

R^{2a}係H、D、鹵素、-CN、-OR^{15a}、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、-$C(O)NR^{15a}R^{16a}$、-$C(O)OR^{15a}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)R^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或-$NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、-OR^{15a}、-$C(O)R^{15b}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、

C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳

基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；

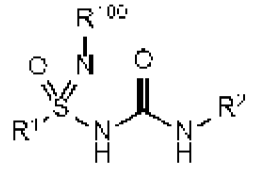
R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^{21a}、-$C(O)R^{21b}$、-$P(O)R^{21b}R^{22b}$、-$S(O)_2R^{21b}$、-$S(O)R^{21b}$、-$NR^{21a}R^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)R^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、-$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}、R^{20a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}及R^{24a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{15b}、R^{17b}、R^{18b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}及R^{24b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7

員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

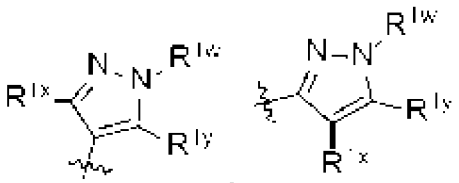
【0016】 本發明提供具有式(I-3)結構之化合物：

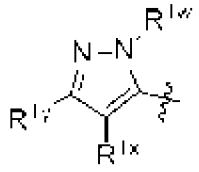


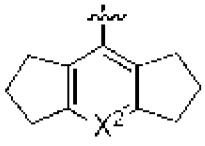
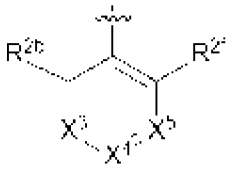
(I-3)

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中：

R^{100}係選自由以下組成之群：H、D、-Cl、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$P(O)R^{3b}R^{4b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、-$NR^{3a}R^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)R^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、-$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^1係選自由以下組成之群：  及


，

R^2係  或  ；

X^2係N或CR^{2a}；

X^3係N或CR^{2c}；

X^4係N或CR^{2d}；

X^5係N或CR^{2e}；

其中R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1x}及R^{1y}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環

烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

其中R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成3-7員雜環基；其中3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；或

其中R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基或5-6員芳基或雜芳基；其中C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5-6員芳基或雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；

R^{2a}係H、D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

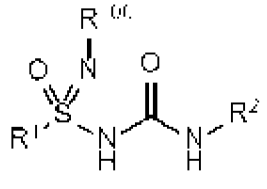
兩個毗鄰R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}及R^{20a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}

環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{15b}、R^{17b}及R^{18b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0017】 本發明提供具有式(I-4)結構之化合物：



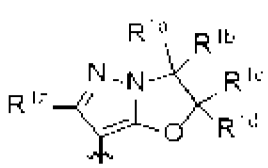
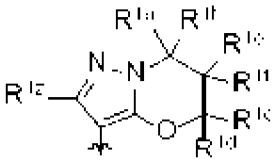
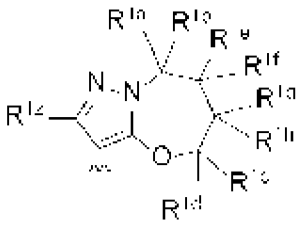
(I-4)

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中：

R^{100}係選自由以下組成之群：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$P(O)R^{3b}R^{4b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、-$NR^{3a}R^{4a}$、-

$NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^1係選自由以下組成之群：


、

及

；

R^{1z}係H、D、鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、$-CN$、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}各自獨立地選自H、D、鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-SR^{11a}$、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代

或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

下列基團R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基；其中C_3-C_{10}環烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、$-P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$及$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或

兩個鄰位基團R^{1a}及R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}、R^{1e}及R^{1f}或R^{1g}及R^{1h}在存在時可形成側氧基；

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基、C_6芳基及$-NR^{2g}R^{2h}$；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基及C_6芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

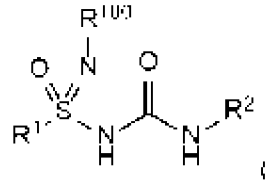
R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、

3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3a}、R^{4a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}及R^{24a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3b}、R^{4b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}及R^{24b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0018】 本發明提供具有式(I-5)結構之化合物：

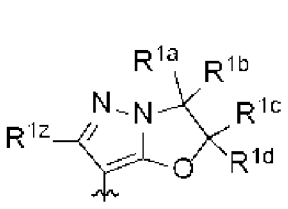


(I-5)

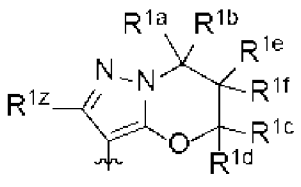
及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中：

R^{100}係選自由以下組成之群：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$P(O)R^{3b}R^{4b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、-$NR^{3a}R^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)R^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、-$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

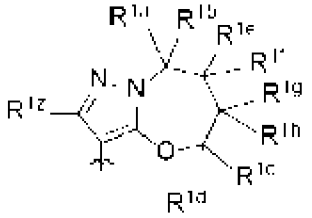
R^1係選自由以下組成之群：



、

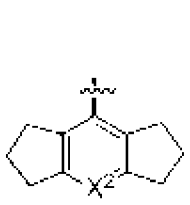


及

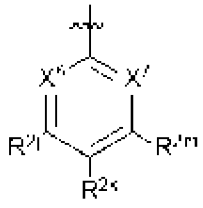


；

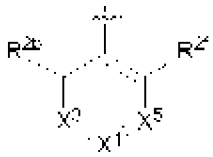
R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、-$NR^{2g}R^{2h}$、



、



及



；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5員雜芳基獨立地未經取代或

經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

X^2係N或CR^{2a}；

X^3係N或CR^{2c}；

X^4係N或CR^{2d}；

X^5係N或CR^{2e}；

X^6及X^7獨立地係N或CR^{2n}，其中X^6及X^7中之至少一者係N；

R^{1z}係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}各自獨立地選自H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{11a}$、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-

$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

下列基團R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基；其中C_3-C_{10}環烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、$-P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$及$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或

兩個孿位基團R^{1a}及R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}、R^{1e}及R^{1f}或R^{1g}及R^{1h}在存在時可形成側氧基；

R^{2a}係H、D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由

以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；

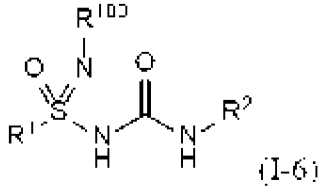
R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、C_6芳基或5員雜芳基，其中3-7員雜環基及5員雜芳基在3-7員雜環基或5員雜芳基上之碳處連接至氮，且其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、C_6芳基或5員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{21a}、-$C(O)R^{21b}$、-$P(O)R^{21b}R^{22b}$、-$S(O)_2R^{21b}$、-$S(O)R^{21b}$、-$NR^{21a}R^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)R^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、-$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5員雜芳基；

R^{3a}、R^{4a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}及R^{24a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-

C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3b}、R^{4b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{15b}、R^{17b}、R^{18b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}及R^{24b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0019】 本發明提供具有式(I-6)結構之化合物：



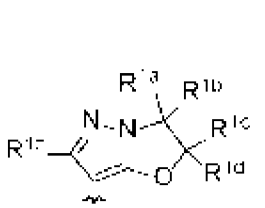
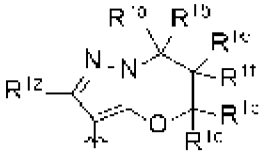
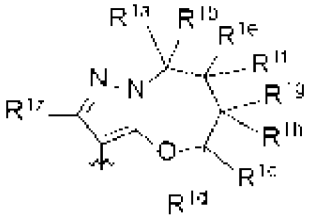
(I-6)

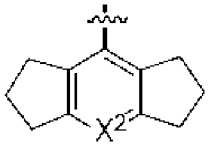
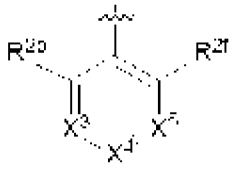
及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中：

R^{100}係選自由以下組成之群：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$P(O)R^{3b}R^{4b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、-$NR^{3a}R^{4a}$、-

$NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^1係選自由以下組成之群：



及

；

R^2係

或

；

X^2係N或CR^{2a}；

X^3係N或CR^{2c}；

X^4係N或CR^{2d}；

X^5係N或CR^{2e}；

R^{1z}係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}各自獨立地選自H、D、鹵

素、-CN、-NO_2、-SR^{11a}、-OR^{11a}、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{11a}、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

下列基團R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基；其中C_3-C_{10}環烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{13a}、-$C(O)R^{13b}$、-$P(O)R^{13b}R^{14b}$、-$S(O)_2R^{13b}$、-$S(O)R^{13b}$、-$NR^{13a}R^{14a}$、-$NR^{13a}C(O)R^{14a}$、-$NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、-$NR^{13a}C(O)NR^{14a}$及-$NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或

兩個孿位基團R^{1a}及R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}、R^{1e}及R^{1f}或R^{1g}及R^{1h}在存在時可形成側氧基；

R^{2a}係H、D、鹵素、-CN、-OR^{15a}、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、-$C(O)NR^{15a}R^{16a}$、-$C(O)OR^{15a}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)R^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或-$NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代

基取代：D、鹵素、-CN、-OR^{15a}、-$C(O)R^{15b}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{3a}、R^{4a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}及R^{18a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以

下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3b}、R^{4b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{15b}、R^{17b}及R^{18b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0020】 本發明提供醫藥組合物，其包括一或多種本發明化合物(例如式(I)化合物)、本文所詳述之其任何變化形式、表1中之第1-210號化合物中之一或多者及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體以及醫藥上可接受之載劑。

【0021】 本發明提供治療病症之方法，其包含以下步驟：投與有效量之一或多種本發明化合物(例如式(I)化合物)、本文所詳述之其任何變化形式、表1中之第1-210號化合物中之一或多者及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體，由此治療有需要之個體之病症。

【0022】 本發明提供治療病症之方法，其包含以下步驟：投與有效量之一或多種本發明醫藥組合物以由此治療有需要之個體之病症。

【0023】 本發明提供一或多種本發明化合物(例如式(I)化合物)、本文所詳述之其任何變化形式、表1中之第1-210號化合物中之一或多者及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體或一或多種本發明醫藥組合物，其用於治療有需要之個體之病症。

【0024】 本發明提供一或多種本發明化合物(例如式(I)化合物)、本文所詳述之其任何變化形式、表1中之第1-210號化合物中之一或多者及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之用途，其用於治療有需要之個體之病症。

【0025】 本發明提供一或多種本發明醫藥組合物之用途，其用於治療有需要之個體之病症。

【0026】 本發明提供一或多種本發明化合物(例如式(I)化合物)、本文所詳述之其任何變化形式、表1中之第1-210號化合物中之一或多者及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之用途，其用以製造用於治療病症之藥劑。

【0027】 本發明提供一或多種本發明醫藥組合物之用途，其用以製造用於治療病症之藥劑。

【0028】 在一些實施例中，病症對發炎體抑制具有反應。

【0029】 在一些實施例中，病症對抑制NLRP3發炎體活化具有反應。

【0030】 在一些實施例中，病症係免疫系統、肝、肺、皮膚、心血管系統、腎系統、胃腸道、呼吸系統、內分泌系統、中樞神經系統之病症，或係癌症或其他惡性腫瘤，或係由病原體引起或與其有關。

【0031】 本發明提供調節生物靶之活性之方法，其包括以下步驟：

將生物靶暴露於一或多種本發明化合物(例如式(I)化合物)、本文所詳述之其任何變化形式、表1中之第1-210號化合物中之一或多者及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體。

【0032】 本發明提供調節生物靶之活性之方法，其包括將生物靶暴露於一或多種本發明醫藥組合物之步驟。

【0033】 生物靶可選自由以下組成之群：NLRP3發炎體、IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22、IL-33及Th17細胞。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0034】 本申請案主張在2018年7月20日提出申請之美國臨時申請案第62/701,313號之權益，該案之內容之全部內容以引用方式併入本文中。

定義

【0035】 如本發明通篇所用，除非另外指示，否則下列術語應理解為具有下列含義。若遺漏某一術語，則以熟習此項技術者已知之習用術語為準。

【0036】 亦應注意，本文之文字說明、反應圖、實例及表格中具有不飽和化合價之任一碳以及任一雜原子假設為具有足夠數量之氫原子以使化合價達到飽和。

【0037】 如本文所闡述，本發明化合物可視情況經一或多個取代基取代，如本文所概述，或如由本發明之特定種類、子類及物質所例示。一般而言，術語「取代」係指使用指定取代基代替給定結構中之氫原子。本發明所設想之取代基之組合通常係使得形成穩定或化學上可行之化合物

者。

【0038】 如本文中所使用，術語「包含(including)」、「含有(containing)」及「包括(comprising)」在本文中以其開放、無限制意義使用。

【0039】 本發明所用之冠詞「一個(a及an)」可係指一個或一個以上(亦即至少一個)該冠詞之文法受詞。舉例而言，「一個元件」可意指一個元件或一個以上元件。

【0040】 除非另外指示，否則本發明所用之術語「及/或」可意指「及」或「或」。

【0041】 為提供更簡明之說明，本文給出之一些定量表述不經術語「約」限定。應理解，不論是否明確使用術語「約」，本文所給出之每一量皆意欲係指實際給出之值，且亦意欲係指該給定值之將基於熟習此項技術者進行合理推斷之近似值，包含歸因於該給定值之實驗及/或量測條件之等效值及近似值。每當產率係以百分比給出時，該產率皆係指給出該產率之實體之質量相對於相同實體在特定化學計量條件下可獲得之最大量。除非另外指示，否則以百分比給出之濃度係指質量比。

【0042】 「患者」或「個體」可涵蓋哺乳動物及非哺乳動物。哺乳動物之實例可包含(但不限於)哺乳動物綱(*Mammalia*)類之任一成員：人類；非人類靈長類動物，例如黑猩猩、猴、狒狒或恒河猴以及其他猿及猴物種；農場動物，例如牛、馬、綿羊、山羊及豬；伴侶動物，例如兔、狗及貓；實驗室動物，包含齧齒類動物，例如大鼠、小鼠及天竺鼠；及諸如此類。非哺乳動物之實例包含(但不限於)鳥、魚及諸如此類。「患者」或「個體」可包含人類及動物。在一些實施例中，患者或個體係人類。

【0043】 術語「抑制劑」可係指阻斷或另外干擾特定生物活性之分子(例如化合物、藥物、酶或激素)。

【0044】 在結合一或多種化合物或醫藥組合物使用時，術語「有效量」或「治療有效量」可係指足以提供期望生物結果之一或多種化合物或醫藥組合物之量。該結果可為降低及/或緩解病症之體徵、症狀或病因或生物系統之任一其他期望變化。舉例而言，用於治療應用之「有效量」可為在臨床上顯著降低病症所需之如本文所揭示包括一或多種化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、異構體、前藥及互變異構體之醫藥組合物之量。任一個別情形下之適當「有效量」可由熟習此項技術者使用常規實驗來測定。因此，表達「有效量」可通常係指活性物質具有治療效應之量。在本發明情形下，活性物質可為發炎體之抑制劑。

【0045】 如本文中所使用，術語「治療(treat」或「treatment)」意欲指示延緩病症發生；預防病症發生；及/或減小將發生或預計發生之該等症狀之嚴重程度。因此，該等術語可包含改善現有病症症狀；預防其他症狀；改善或預防潛在症狀病因；抑制病症，例如阻止病症發生；減輕病症；使得病症消退；減輕由病症引起之症狀；或停止或緩解病症症狀。

【0046】 術語「醫藥上可接受」或「藥理學可接受」可係指某一材料並不在生物上或在其他方面不期望，該材料可投與個體而不引起任何實質上不期望之生物效應或以有害方式與含有其之組合物之任一組分相互作用。

【0047】 本發明所用之術語「載劑」可涵蓋載劑、賦形劑及稀釋劑且可意指涉及將本發明之醫藥藥劑(例如一或多種化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、異構體、前藥及互變異構體)自個體

身體之一個器官或部分攜帶或傳輸至身體之另一器官或部分之材料、組合物或媒劑(例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料)。應基於相容性及期望劑型之釋放特徵性質來選擇載劑。實例性載劑材料可包含(例如)黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、表面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、潤濕劑、稀釋劑、噴霧乾燥之分散液及諸如此類。例如參見Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences,* Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975。

【0048】 本文所用之術語「IC_{50}」可係指將可量測活性、表型或反應(例如諸如腫瘤細胞等細胞之生長或增殖)抑制50%之濃度。可自適當劑量-反應曲線(例如)藉由肉眼或藉由使用適當曲線擬合或統計學軟體來估計IC_{50}值。更準確地，可使用非線性回歸分析來測定IC_{50}值。

【0049】 本發明所用之術語「投與(administered、administration或administering)」可係指向個體直接投與本發明之一或多種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體或醫藥組合物。

【0050】 如本文中所使用，「烷基」可意指具有1至10個碳原子之直鏈或具支鏈飽和鏈。代表性飽和烷基包含(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基及諸如此類及較長烷基(例如庚基及辛基)及諸如此類。烷基可未經取代或經取代。含有三個或更

多個碳原子之烷基可為直鏈或具支鏈。如本文中所使用，「低碳烷基」意指具有1至6個碳原子之烷基。

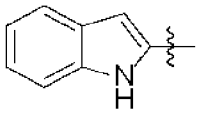
【0051】 如本文中所使用，「烯基」可包含含有2-12個碳原子之無支鏈或具支鏈烴鏈。「烯基」含有至少一個雙鍵。烯基之雙鍵可為非共軛的或與另一不飽和基團共軛。烯基之實例可包含(但不限於)乙基烯基、乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基及諸如此類。烯基可未經取代或經取代。如本文所定義之烯基亦可為具支鏈或直鏈。

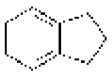
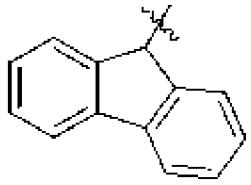
【0052】 如本文中所使用，「炔基」可包含含有2-12個碳原子之無支鏈或具支鏈不飽和烴鏈。「炔基」含有至少一個三鍵。炔基之三鍵可為非共軛的或與另一不飽和基團共軛。炔基之實例包含(但不限於)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基、4-丁基-2-己炔基及諸如此類。炔基可未經取代或經取代。

【0053】 術語「鹵基」或「鹵素」存在氟、氯、溴或碘。

【0054】 術語「鹵烷基」係指經如上文所定義之一或多個鹵基取代之如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及諸如此類。

【0055】 聯合與本文所闡述之環系統(例如環烷基、環烯基、芳基、雜環基及雜芳基)相關之術語使用之術語「環原子」係指存在於系統中之總環原子數。「環原子」由此不包含存在於連接至環之取代基中之原子。因此，「環原子」之數量包含存在於稠合環中之所有原子。舉例而言，2-

吲哚基環  可視為5員雜芳基，但亦係含有9個環原子之雜芳基。在另一實例中，吡啶可視為6員雜芳基，且係含有6個環原子之雜芳基。

【0056】「環烷基」係指具有3至20個環碳原子(亦即C_3-C_{20}環烷基)、例如3至15個環原子、例如3至12個環原子之單一飽和全碳環。在某些實施例中，環烷基係單環(「單環環烷基」)或含有稠合、橋接或螺環系統(例如雙環系統(「雙環環烷基」))，且可為飽和的。「環烷基」包含其中如上文所定義之環烷基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點位於環烷基環上，且在該等情況下，所列舉碳原子數繼續指示含有連接點之環烷基環中之碳數。環烷基之實例包含環己基、環庚基、2-金剛烷基( )、2-(2,3-二氫-1H-茚)()及9-芴基()。如上所述，環烷基環之特徵可進一步在於環原子數。舉例而言，環己基環係具有6個環原子之C_6環烷基環，而2-(2,3-二氫-1H-茚)係具有9個環原子之C_5環烷基環。同樣，舉例而言，9-芴基係具有13個環原子之C_5環烷基環且2-金剛烷基係具有10個環原子之C_6環烷基。

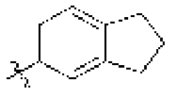
【0057】在某些實施例中，C_3-C_{10}環烷基具有3-14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烷基具有3-10個環原子。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烷基具有3-12個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烷基具有3-7個環原子。在某些實施例中，C_3-C_9環烷基具有3-14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_9環烷基具有3-10個環原子。在某些實施例中，C_3-C_9環烷基具有

3-9個環原子。在某些實施例中，C_3-C_8環烷基具有3-8個環原子。在某些實施例中，C_3-C_8環烷基具有3-14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烷基具有3-14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烷基具有3-10個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烷基具有3-7個環原子。

【0058】 如本文中所使用，術語「環烯基」可係指每一環具有3至18個碳原子且含有至少一個雙鍵之部分飽和之單環、稠合或螺多環全碳環。「環烯基」包含其中如上文所定義之環烯基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點位於環烯基環上，且在該等情況下，所列舉碳原子數繼續指示含有連接點之環烯基環中之碳數。環烯基環之特徵可進一步在於環原子數。環烯基之實例包含1-環己-1-烯基及環戊-1-烯基。

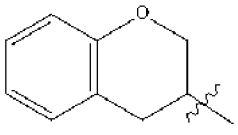
【0059】 在某些實施例中，環烯基具有3-14個環原子。在某些實施例中，環烯基具有3-10個環原子。在某些實施例中，環烯基具有3-9個環原子。在某些實施例中，環烯基具有3-7個環原子。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烯基具有3-14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烯基具有3-10個環原子。在某些實施例中，C_3-C_9環烯基具有3-9個環原子。在某些實施例中，C_3-C_8環烯基具有3-8個環原子。在某些實施例中，C_3-C_8環烯基具有3-14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烯基具有3-14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烯基具有3-10個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烯基具有3-7個環原子。

【0060】 本文所用之術語「芳基」係指單一全碳芳香族環或多稠合全碳環系統(其中至少一個環係芳香族)。舉例而言，在某些實施例中，芳基具有5至20個環碳原子、5至14個環碳原子或5至12更環碳原子。芳基亦

包含具有約9至20個碳原子之多稠合環系統(例如包括2、3或4個環之環系統)，其中至少一個環係芳香族且其中其他環可為芳香族或非芳香族(亦即環烷基)。「芳基」包含其中如上文所定義之芳基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合之環系統，且其中連接點位於芳基環上，且在該等情況下，所列舉碳原子數繼續指示含有連接點之芳基環中之碳原子數。芳基之實例包含苯基及5-(2,3-二氫-1H-茚)：  。如上所述，芳基環之特徵可進一步在於環原子數。舉例而言，苯基係具有6個環原子之C_6芳基，而5-(2,3-二氫-1H-茚)係具有9個環原子之C_6芳基。

【0061】 在某些實施例中，芳基環係具有6-14個環原子之C_6-芳基。在某些實施例中，芳基環係具有6-10個環原子之C_6芳基。在某些實施例中，芳基環係具有6-12個環原子之C_6芳基。在某些實施例中，芳基環係具有6個環原子之C_6芳基。

【0062】 本文所用之「雜環基」係指在環中具有至少一個雜原子(至少一個選自氧、氮及硫之環雜原子)之單一飽和或部分不飽和之非芳香族環或非芳香族多環系統。除非另外指定，否則雜環基具有5至約20個環原子(例如5至15個環原子，例如5至10個環原子)。因此，該術語包含在環中具有約1至6個環碳原子及約1至3個選自由氧、氮及硫組成之群之環雜原子單一飽和或部分不飽和環(例如3、4、5、6或7員環)。該術語亦包含在環中具有約4至9個環碳原子及約1至3個選自由氧、氮及硫組成之群之環雜原子之單一飽和或部分不飽和環(例如5、6、7、8、9或10員環)。「雜環基」包含其中如上文所定義之雜環基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點位於雜環上，且在該等情況下，所列舉環成員之數量繼續指示含有連接點之雜環中之環原子數。雜環

之特徵可進一步在於環原子數。雜環基團之實例包含六氫吡啶基(具有6個環原子之6員雜環)、氮雜環庚基(具有7個環原子之7員雜環)及3-吭烷基(具有10個環原子之6員雜環)  。

【0063】 在某些實施例中，3-7員雜環基具有3-7個環原子。在某些實施例中，3-6員雜環基具有3-6個環原子。在某些實施例中，3-5員雜環基具有3-5個環原子。在某些實施例中，3-5員雜環基具有3-9個環原子。在某些實施例中，3-7員雜環基具有3-14個環原子。在某些實施例中，3-7員雜環基具有3-12個環原子。在某些實施例中，3-7員雜環基具有3-10個環原子。

【0064】 本文所用之術語「雜芳基」係指在環中具有至少一個非碳原子之單一芳香族環，其中該原子係選自由氧、氮及硫組成之群；該術語亦包含在具有至少一個該芳香族環之多稠合環系統。因此，該術語包含在環中具有約1至6個環碳原子及約1-4個選自由氧、氮及硫組成之群之環雜原子之單一雜芳基環。硫及氮原子亦可以氧化形式存在，條件係該環係芳香族。「雜芳基」包含其中如上文所定義之雜芳基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點位於雜芳基環上，且在該等情況下，環成員之數量繼續指示含有連接點之雜芳基環中之環成員之數量。雜芳基環之特徵可進一步在於環原子數。舉例而言，吡啶係具有6個環原子之6員雜芳基。

【0065】 在某些實施例中，雜芳基環係具有5-15個環原子之5-6員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基環係具有5-10個環原子之5-6員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基環係具有5-6個環原子之5-6員雜芳基。在某

些實施例中，雜芳基環係具有5-12個環原子之5-6員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基環係具有5-15個環原子之5員雜芳基。在某些實施例中，5員雜芳基具有5個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5-8個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5-9個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5-10個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5-12個環原子。在某些實施例中，雜芳基環係具有6-15個環原子之6員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基環係具有6-10個環原子之6員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基環係具有6-14個環原子之6員雜芳基。在某些實施例中，6員雜芳基具有6-13個環原子。在某些實施例中，6員雜芳基具有6個環原子。在某些實施例中，6員雜芳基具有6-9個環原子。在某些實施例中，6員雜芳基具有6-10個環原子。在某些實施例中，6員雜芳基具有6-12個環原子。

【0066】 本文所用之數值範圍可包含順序整數。舉例而言，表示為「0至5」之範圍包含0、1、2、3、4及5。

【0067】 如本文中所使用，術語「未取代」可意指，指定基團除所列舉部分外並無取代基(例如其中化合價藉由氫達到飽和)。

【0068】 本文所用之術語「側氧基」係指「=O」基團。其亦可在本文中縮寫為C(O)或C=O。

【0069】 本發明係關於如本文所闡述之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體及包括一或多種如本文所闡述之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之醫藥組合物。

【0070】 本發明係關於如本文所闡述之化合物及其醫藥上可接受之鹽、對映異構體、水合物、溶劑合物、前藥、異構體、前藥或互變異構

體。所用術語「鹽」、「水合物」、「溶劑合物」、「前藥」、「酯」及諸如此類意欲同樣適用於所揭示化合物之對映異構體、異構體、前藥、旋轉異構體、互變異構體、位置異構體或外消旋物之鹽、水合物、溶劑合物、前藥或酯。

【0071】 應理解，所有異構體形式皆包含於本發明內(包含其混合物)。術語「異構體」可係指具有相同組成及分子量但物理及/或化學性質有所不同之化合物。結構差異可在於構造(幾何或位置異構體)或旋轉偏振光平面之能力(立體異構體)。就立體異構體而言，本發明化合物可具有一或多個不對稱碳原子且可以外消旋物、外消旋混合物及個別對映異構體或非對映異構體之形式存在。本發明化合物之個別異構體可(例如)實質上不含其他異構體，或者可(例如)作為外消旋物混合，或與所有其他或其他經選擇之異構體混合。若化合物含有雙鍵，則取代基可呈E或Z構形或順式或反式構形或前述各項中之任一者之混合物。所揭示分析結果可反映針對外消旋形式、對映異構體純形式或任一其他形式所收集關於立體化學或構造(例如幾何或位置異構體)之數據。

【0072】 本發明化合物可含有不對稱或對掌性中心，且由此以不同之立體異構體形式存在。術語「立體異構體」可係指具有相同原子數量及類型且共有該等原子間之相同鍵連結性但三維結構有所不同之化合物組。術語「立體異構體」可係指此組化合物之任一成員。舉例而言，立體異構體可為對映異構體或非對映異構體。本發明化合物之所有立體異構體形式及其混合物(包含外消旋混合物)意欲形成本發明之一部分。

【0073】 術語「對映異構體」可係指一對彼此為非重疊鏡像之立體異構體。術語「對映異構體」可係指此對立體異構體之單一成員。術語

「外消旋」可係指對映異構體對之1:1混合物。除非具體指示立體化學，否則本文所揭示之每一化合物可包含所有符合該化合物之一般結構之對映異構體(其甚至可在不存在不對稱碳下存在)。化合物可呈外消旋或對映異構體純形式或關於立體化學之任一其他形式。本發明之對掌性中心可具有如藉由IUPAC 1974 Recommendations所定義之S或R構形。在所呈現之一些實例中，合成途徑可產生單一對映異構體或對映異構體混合物。在本發明之一些實施例中，本發明化合物係對映異構體。在一些實施例中，本發明化合物係(S)-對映異構體。在一些實施例中，本發明化合物係(R)-對映異構體。在一些實施例中，本發明化合物可為(+)或(-)對映異構體。

【0074】 術語「非對映異構體」可係指不能藉由圍繞單鍵旋轉變得重疊之立體異構體組。舉例而言，順式及反式雙鍵、雙環環系統上之內型及外型取代及含有多個具有不同相對構形之立體中心之化合物可視為非對映異構體。術語「非對映異構體」可係指此組化合物之任一成員。在所呈現之一些實例中，合成途徑可產生單一非對映異構體或非對映異構體混合物。本發明可包含本文所闡述之化合物之非對映異構體。

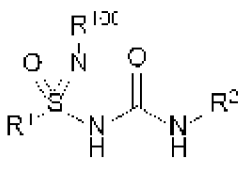
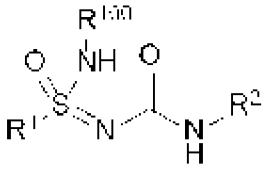
【0075】 在一些實施例中，本發明醫藥組合物可經富集以主要提供本文所闡述化合物之一種對映異構體。對映異構體富集混合物可包括(例如)至少60 mol%或更佳地至少75 mol%、至少80 mol%、至少85 mol%、至少90 mol%、至少95 mol%、至少96 mol%、至少97 mol%、至少98 mol%、至少99 mol%、至少99.5 mol%或甚至100 mol%之一種對映異構體。在一些實施例中，富集一種對映異構體之本文所闡述之組合物可實質上不含另一對映異構體，其中實質上不含可意指，與(例如)醫藥組合物或化合物混合物中之另一對映異構體之量相比，所論述物質佔小於10%或小

於5%或小於4%或小於3%或小於2%或小於1%。舉例而言，若醫藥組合物或化合物混合物含有98克第一對映異構體及2克第二對映異構體，則其可視為含有98 mol%之第一對映異構體及僅2 mol%之第二對映異構體。

【0076】 在一些實施例中，本發明醫藥組合物可經富集以主要提供本文所揭示化合物之一種非對映異構體。非對映異構體富集混合物可包括(例如)至少60 mol%或更佳地至少75 mol%、至少80 mol%、至少85 mol%、至少90 mol%、至少95 mol%、至少96 mol%、至少97 mol%、至少98 mol%、至少99 mol%、至少99.5 mol%或甚至100 mol%之一種非對映異構體。在一些實施例中，富集一種非對映異構體之本文所闡述之組合物可實質上不含其他非對映異構體，其中實質上不含可意指，與(例如)醫藥組合物或化合物混合物中之其他非對映異構體之量相比，所論述物質佔小於10%或小於5%或小於4%或小於3%或小於2%或小於1%。

【0077】 非對映異構體混合物可基於其物理化學差異藉由熟習此項技術者熟知之方法(例如藉由層析及/或分段結晶)分離成其個別非對映異構體。對映異構體可藉由以下方式進行分離：藉由與適宜光學活性化合物(例如對掌性助劑，例如對掌性醇或Mosher醯氯)反應而將對映異構體混合物轉化成非對映異構體混合物，分離該等非對映異構體並將個別非對映異構體轉化(例如水解)成相應之純對映異構體。亦可藉由使用對掌性HPLC管柱來分離對映異構體。同樣，一些本發明化合物可為阻轉異構體或旋轉異構體形式且視為本發明之一部分。

【0078】 本發明化合物可以其互變異構體形式(例如以醯胺或亞胺基醚形式)存在。所有該等互變異構體形式皆作為本發明之一部分涵蓋於本文中。同樣，舉例而言，本發明包含該等化合物之所有酮-烯醇及亞胺-烯

胺形式。同樣，應注意，本文所闡述之磺醯脒基脲具有互變異構體形式。在本文件通篇中，將結構以圖形形式表示為一種形式，但應注意，可平衡存在互變異構體。舉例而言，  及  係互變異構體。涵蓋每一化合物之所有互變異構體形式，但僅一種互變異構體形式可代表每一化合物，其可為主要互變異構體形式或次要互變異構體形式。

【0079】本發明可包含本文所揭示化合物之醫藥上可接受之鹽。「醫藥上可接受之鹽」可接受用於人類或家養動物中，且可係指彼等不會在生物學上或其他方面不合意且保留游離形式之生物有效性及性質之鹽。代表性「醫藥上可接受之鹽」可包含(例如)水溶性及水不溶性鹽，例如乙酸鹽、安索酸鹽(4,4-二胺基均二苯乙烯-2,2-二磺酸鹽)、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣鹽、依地酸鈣(calcium edetate)、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、克拉維酸鹽(clavulariate)、二鹽酸鹽、依地酸鹽(edetate)、乙二磺酸鹽、依託酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯基對胺基苯基砷酸鹽(glycollylarsanilate)、六氟磷酸鹽、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、哈胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘酸鹽、碘化物、異硫代羥酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、鎂鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏液酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡萄糖胺銨鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、1,1-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽、恩貝酸鹽(einbonate)、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、苦味酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水

楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、蘇拉明酸鹽(suramate)、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物及戊酸鹽。

【0080】 醫藥上可接受之鹽亦可包含酸及鹼加成鹽二者。「醫藥上可接受之酸加成鹽」可係指彼等不會在生物學上或其他方面不合意且保留游離鹼之生物有效性及性質之鹽，其可使用以下酸形成：無機酸，例如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類；及有機酸，例如(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、天門冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環拉酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、甲酸、富馬酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、羥乙酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖醛酸、月桂酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、苦杏仁酸、甲磺酸、黏酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、巴莫酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一烯酸及諸如此類。

【0081】 「醫藥上可接受之鹼加成鹽」可係指彼等不會在生物學上或其他方面不合意且保持游離酸之生物有效性及性質之鹽。可使無機鹼或有機鹼加成至游離酸來製備該等鹽。衍生自無機鹼之鹽可包含(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、錳鹽、鋁鹽及諸如此類。舉例而言，無機鹽可包含(但不限於)銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂

鹽。衍生自有機鹼之鹽可包含(但不限於)一級胺、二級胺及三級胺、經取代胺(包含天然經取代胺)、環狀胺及鹼性離子交換樹脂之鹽，例如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、地阿諾(deanol)、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙基胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普羅卡因(procaine)、哈胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、苯乙苄胺、苄星青黴素(benzathine)、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼(theobromine)、三乙醇胺、胺丁三醇、嘌呤、六氫吡嗪、六氫吡啶、*N*-乙基六氫吡啶、聚胺樹脂及諸如此類之鹽。

【0082】 本發明可包含本文所揭示化合物之兩性離子。「兩性離子」可係指具有帶正電及帶負電基團但並無整體電荷(亦即，+電荷及-電荷平衡於分子內)之分子。舉例而言，本發明化合物可包含質子化胺基及去質子化硫酸根基團。

【0083】 本發明化合物可以溶劑合物形式存在。術語「溶劑合物」可係指藉由溶質及溶劑形成之具有可變化學計量學之複合物。用於本發明目的之該等溶劑不會干擾溶質之生物活性。適宜溶劑之實例包含(但不限於)水、MeOH、EtOH及AcOH。其中水係溶劑分子之溶劑合物通稱為水合物。水合物可包含含有化學計量量水之組合物以及含有可變量水之組合物。

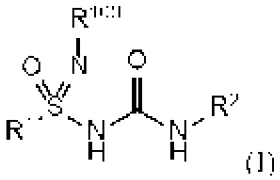
【0084】 本文所闡述之化合物進一步包含所有醫藥上可接受之經同位素標記之化合物。「同位素」或「放射性標記」化合物可為其中一或多個原子由原子質量或質量數不同於自然界中通常所發現(亦即天然)之原子質量或質量數之原子代替或取代之化合物。舉例而言，在一些實施例中，在本文所闡述之化合物中，氫原子由一或多個氘或氚代替或取代。本發明

之某些經同位素標記之化合物(例如納入放射性同位素者)可用於藥物及/或基質組織分佈研究中。放射性同位素氚(亦即^{3}H)及碳14(亦即^{14}C)因易於納入且容易檢測而尤其可用於此目的。使用較重同位素(例如氘，亦即^{2}H)取代可因較強代謝穩定性而提供某些治療優點(例如活體內半衰期延長或劑量需求降低)，且因此在一些情況下較佳。在一些實施例中，化合物包括至少一個氘原子。舉例而言，本發明化合物中之一或多個氫原子可由氘代替或取代。在一些實施例中，化合物包括兩個或更多個氘原子。在一些實施例中，化合物包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個氘原子。可納入本文所闡述化合物中之適宜同位素包含(但不限於) ^{2}H (亦書寫為D，氘)、^{3}H (亦書寫為T，氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S、^{36}Cl、^{82}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I及^{131}I。使用諸如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N等發射正電子之同位素取代可用於正電子發射斷層攝影(PET)研究中。

【0085】 本文所揭示化合物之經同位素標記之化合物通常可藉由類似於反應圖中及/或本文實例中所揭示者之下列程序、藉由使用適當經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

化合物

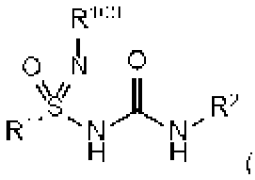
【0086】 本發明提供具有式(I)結構之化合物：



(I)

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中取代基係如本文所闡述(例如針對式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)及(I-6)所闡述)。

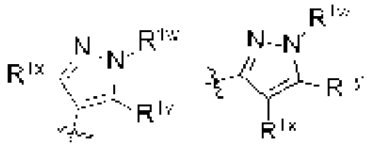
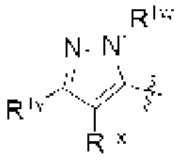
【0087】 在一態樣中，提供具有式(I)結構之化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中：

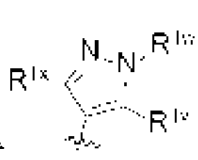
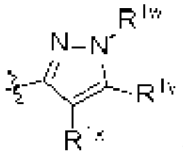
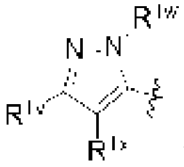
R^1係(i)或(ii)：

(i)： R^1係式  或  之單環吡唑，

其中R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-CN、-$C(O)R^{5b}$、-$S(O)_2R^{5b}$、-$S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-$C(O)R^{5b}$、-$P(O)R^{5b}R^{6b}$、-$S(O)_2R^{5b}$、-$S(O)R^{5b}$、-$NR^{5a}R^{6a}$、-$NR^{5a}C(O)R^{6a}$、-$NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、-$NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、-$NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；且

R^{1x}及R^{1y}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基

獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

(ii)：R^1係式  、  或  之稠合吡唑，

其中(ii-a)：R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個取代基取代，或視情況該等取代基中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成環；且

R^{1x}係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

或(ii-b)：R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基或5-6員芳基或雜芳基；其中C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5-6

員芳基或雜芳基獨立地未經取代或經一或多個取代基取代，或視情況該等取代基中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成環；且

R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{100}係選自由以下組成之群：H、Cl、D、-CN、$-NO_2$、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-P(O)R^{3b}R^{4b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基、C_6芳基及$-NR^{2g}R^{2h}$；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基及C_6芳基獨立地未經取

代或經一或多個取代基取代，或視情況該等取代基中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成環；

R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{21a}及R^{22a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；且

R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{21b}及R^{22b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6

芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0088】 在一些實施例中，化合物並非表1X中之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體及互變異構體。在一些實施例中，本文之化合物(例如式(I)化合物)並非選自表1X中之第1x-30x號化合物中之一或多者之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體。在一些實施例中，本發明化合物及使用本文所詳述化合物之方法涵蓋任一式(I)化合物(包含表1X中所列示者)及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體。

表1X

編號	名稱
1x	N-[[[4-氟-2,6-雙(1-甲基乙基)苯基]胺基]羰基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺
2x	[S(S)]-1-異丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺甲醯基)-1H-吡唑-3-磺醯胺
3x	[S(R)]-1-異丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺甲醯基)-1H-吡唑-3-磺醯胺
4x	4-氯-N-[[[7-氟-2,3-二氫-5-(4-吡啶基)-1H-茚-4-基]胺基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺醯胺
5x	N-[[[7-氟-2,3-二氫-5-(4-吡啶基)-1H-茚-4-基]胺基]羰基]-1-[(2R)-2-羥丙基]-1H-吡唑-3-磺醯胺
6x	N-[[[7-氟-2,3-二氫-5-(4-吡啶基)-1H-茚-4-基]胺基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺醯胺

編號	名稱
7x	5-(氮雜環丁-1-基甲基)-N-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺
8x	5-[1-(1-氮雜環丁基)乙基]-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺
9x	5-(1-氯乙基)-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺
10x	N-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺基]羰基]-5-(1-羥乙基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺
11x	N-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-1-((R)-2-羥丙基)-1H-吡唑-3-磺醯胺
12x	N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-異丙基苯基)胺甲醯基)-1-((R)-2-羥丙基)-1H-吡唑-3-磺醯胺
13x	N-[[[2,3-二氫-5-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-茚-4-基]胺基]羰基]-1-[(2R)-2-羥丙基]-1H-吡唑-3-磺醯胺
14x	N-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-1-異丙基-1H-吡唑-3-磺醯胺
15x	N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-異丙基苯基)胺甲醯基)-1-異丙基-1H-吡唑-3-磺醯胺
16x	N-[[[2,3-二氫-5-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-茚-4-基]胺基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺醯胺
17x	4-氯-N-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-1-異丙基-1H-吡唑-3-磺醯胺
18x	4-氯-N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-異丙基苯基)胺甲醯基)-1-異丙基-1H-吡唑-3-磺醯胺
19x	4-氯-1-異丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺甲醯基)-1H-吡唑-3-磺醯胺
20x	1-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺基]羰基]-1H-吡唑-3-磺醯胺

編號	名稱
21x	甲烷磺酸2-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-1H-吡唑-1-基)乙基酯
22x	N-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺基]羰基]-1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-3-磺醯胺
23x	N-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺基]羰基]-1-[(2R)-2-羥丙基]-1H-吡唑-3-磺醯胺
24x	4-氯-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺醯胺
25x	[S(S)]-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺基]羰基]-5-(1-羥基-1-甲基乙基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺醯胺
26x	[S(R)]-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺基]羰基]-5-(1-羥基-1-甲基乙基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺醯胺
27x	N-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺基]羰基]-5-(1-羥基-1-甲基乙基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺醯胺
28x	[S(S)]-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺醯胺
29x	[S(R)]-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺醯胺
30x	N-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺醯胺

【0089】 在一態樣中，提供式(I)化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、前藥、代謝物或衍生物，其中R^2係如本文所定義，且R^1係如本文所詳述視情況經取代之單環吡唑。在一變化形式中，化合物並非選自表1X中之第1x-30x號化合物中之一或多者之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體。在一些實施例中，R^2係如本文所詳述視情況經取代之4-吡唑基，條件係R^1並非1,3-二甲基吡唑-4-基。在一些實施例中，R^2係如本文所詳述視情況經取代

之4-吡唑基，條件係該化合物並非表1中之化合物1x及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體。在一些實施例中，R^2係如本文所詳述視情況經取代之3-吡唑基，條件係該化合物並非選自表1X中之第2x-30x號化合物中之一或多者之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體。

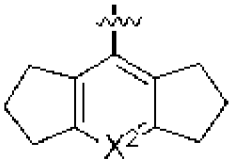
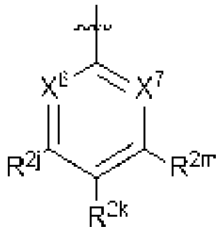
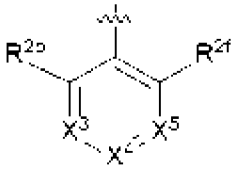
【0090】在一些實施例中，R^{100}係H、-CN、$-C(O)R^{3b}$或C_1-C_6烷基；其中C_1-C_6烷基未經取代或經C_6芳基取代。在一變化形式中，R^{100}係H。

【0091】在一些實施例中，R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基、C_6芳基及$-NR^{2g}R^{2h}$；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基及C_6芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{23a}及R^{24a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、$-O$-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、C_3-C_{10}

環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；且

R^{23b}及R^{24b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2$$CH_3$、$C_1$-$C_8$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_4$-$C_8$環烯基、$C_6$芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中$C_1$-$C_8$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_4$-$C_8$環烯基、$C_6$芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0092】在一些實施例中，R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、-$NR^{2g}R^{2h}$、  、  及  ；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^{23a}、-C(O)R^{23b}、-P(O)$R^{23b}R^{24b}$、-S(O)$_2$$R^{23b}$、-S(O)$R^{23b}$、-$NR^{23a}R^{24a}$、-$NR^{23a}$C(O)$R^{24a}$、-$NR^{23a}$C(O)$OR^{24a}$、-$NR^{23a}$C(O)$NR^{24a}$、-$NR^{23a}$S(O)$_2$$R^{24a}$、-($CH_2$)$_{1-4}$$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_6$芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

X^2係N或CR^{2a}；

X^3係N或CR^{2c}；

X^4係N或CR^{2d}；

X^5係N或CR^{2e}；

X^6及X^7獨立地係N或CR^{2n}，其中X^6及X^7中之至少一者係N；

R^{2a}係H、D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$；$-P(O)R^{15b}R^{16b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-P(O)R^{15b}R^{16b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由

以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}及R^{20a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-

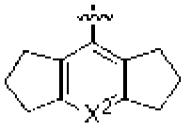
CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；且

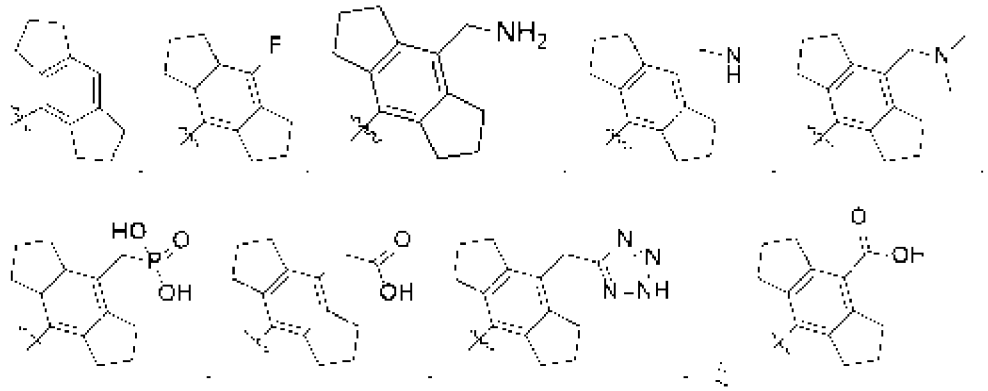
R^{15b}、R^{16b}、R^{17b}及R^{18b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

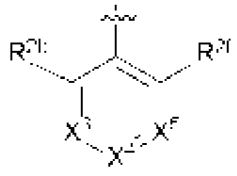
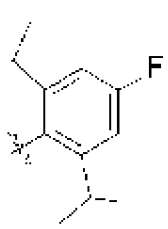
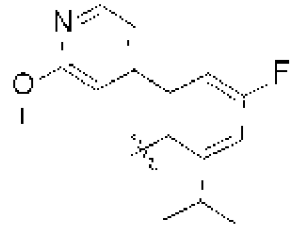
【0093】在一些該等實施例中，R^{2a}係H、D、鹵素、-CN、-OR^{15a}、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、-$C(O)NR^{15a}R^{16a}$、-$C(O)OR^{15a}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)R^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或-$NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、-OR^{15a}、-$C(O)R^{15b}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0094】在一些該等實施例中，R^{2a}係H、鹵素、-CN、-OR^{15a}、-$C(O)OR^{15a}$或C_1-C_6烷基；其中C_1-C_6烷基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、-OR^{15a}、-$C(O)R^{15b}$、-$P(O)R^{15b}R^{16b}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0095】在一些該等實施例中，R^{2a}係H、鹵素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)OR^{15a}或C_1-C_6烷基；其中C_1-C_6烷基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)R^{15b}、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。在一變化形式中，R^{2a}係H或F。在另一變化形式中，R^{2a}係H。在另一變化形式中，R^{2a}係F。

【0096】在一些實施例中，R^2係  ，其選自由以下組成之群：

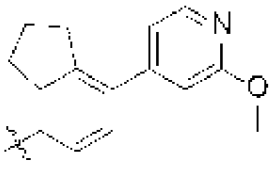


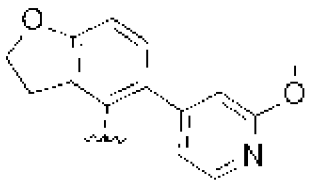
【0097】在一些實施例中，R^2係  。在一些該等實施例中，X^3係CR^{2c}；X^4係CR^{2d}；且X^5係CR^{2e}。在一變化形式中，R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地選自由以下組成之群：H、D、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基及-CN。在一些該等實施例中，R^2係選自由以下組成之群：  及  。

【0098】在一些該等實施例中，X^3係CR^{2c}；X^4係CR^{2d}；且X^5係CR^{2e}，其中：

R^{2b}及R^{2c}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$及$NR^{19a}R^{20a}$；且

R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

在一些該等實施例中，R^2係選自由以下組成之群： 

及  。

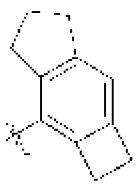
【0099】在一些該等實施例中，X^3係CR^{2c}；X^4係CR^{2d}；且X^5係

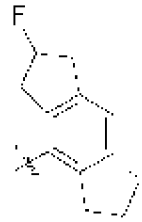
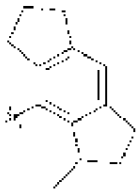
CR^{2e}，其中：

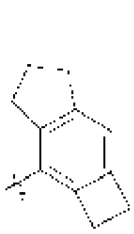
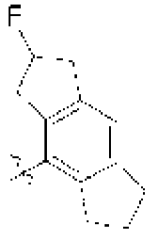
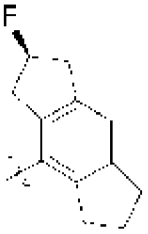
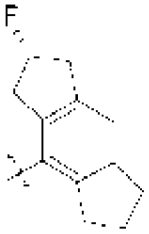
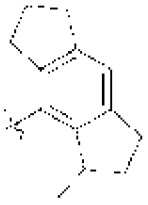
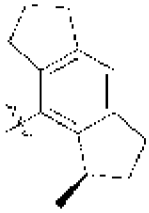
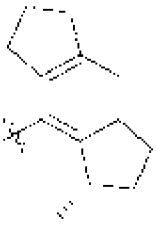
R^{2b}及R^{2c}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$及$NR^{19a}R^{20a}$；

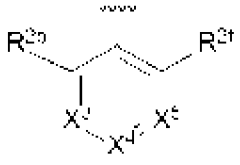
R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$及$NR^{19a}R^{20a}$；且

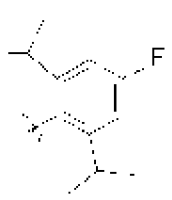
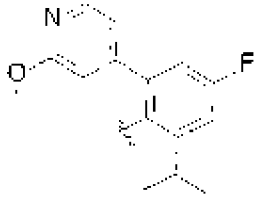
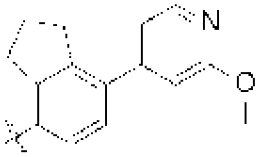
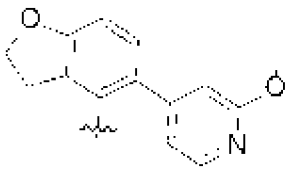
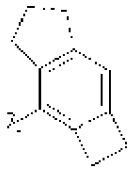
R^{2d}係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

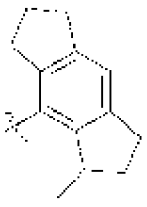
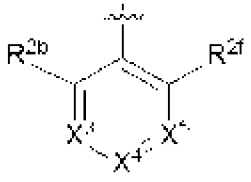
在一些該等實施例中，R^2係選自由以下組成之群：  、


及  。在一些該等實施例中，R^2係選自由以下組成之群：

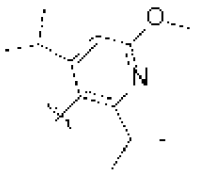
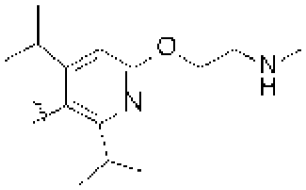
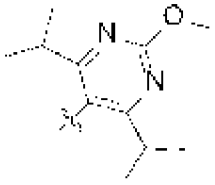






及  。

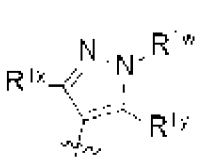
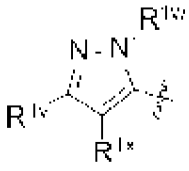
【0100】在一些實施例中，R^2係  ，X^3係CR^{2c}；X^4係CR^{2d}；X^5係CR^{2e}；且R^2係選自由以下組成之群：

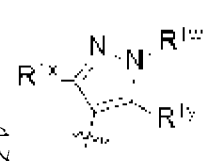
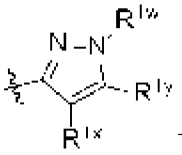
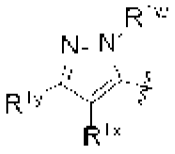

及  。

【0101】在一些實施例中，其中R^2係，X^3係N且X^4係CR^{2d}。在一些該等實施例中，X^5係CR^{2e}。在一些該等實施例中，X^5係

N。在一些該等實施例中，R^2係選自由以下組成之群：  、  及  。

【0102】在一態樣中，提供式(I)化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、前藥、代謝物或衍生物，其中R^2係如本文所定義，且R^1係式  或  之單環吡唑，其中R^{1w}、R^{1x}及R^{1y}係獨立取代基。在一些該等實施例中，R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；且R^{1x}及R^{1y}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環

烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0103】在一態樣中，提供式(I)化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、前藥、代謝物或衍生物，其中R^2係如本文所定義，且R^1係式  、  或  之稠合吡唑，其中R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成稠合環或R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成稠合環。

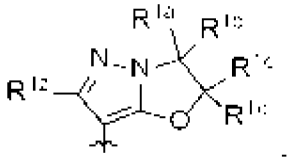
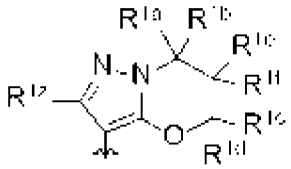
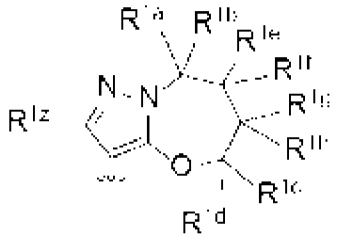
【0104】在一些該等實施例中，R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個取代基取代，或視情況該等取代基中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成環；且R^{1x}係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-

$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。在一些實施例中，R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$。

【0105】在一些該等實施例中，R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基或5-6員芳基或雜芳基；其中C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5-6員芳基或雜芳基獨立地未經取代或經一或多個取代基取代，或視情況該等取代基中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成環；且R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。在一些實施例中，R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基或5-6員芳基或雜芳基；其中C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5-6員芳基或雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷

基、-OR^{9a}、-$C(O)R^{9b}$、-$P(O)R^{9b}R^{10b}$、-$S(O)_2R^{9b}$、-$S(O)R^{9b}$、-$NR^{9a}R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及-$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$。

【0106】在一些實施例中，提供式(I)化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、前藥、代謝物或衍生物，其中R^2係如本文所定義，且R^1係選自由以下組成之群：


、

及

；

其中R^{1z}係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}各自獨立地選自H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{11a}、-OR^{11a}、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-

C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

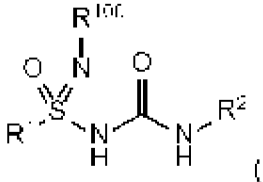
下列基團R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基；其中C_3-C_{10}環烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、$-P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$及$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或

兩個孿位基團R^{1a}及R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}、R^{1e}及R^{1f}或R^{1g}及R^{1h}在存在時可形成側氧基；

R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}及R^{14a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}及R^{14b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

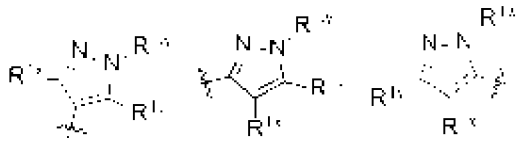
【0107】 本發明提供具有式(I-1)結構之化合物：



(I-1)

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中：

R^{100}係選自由以下組成之群：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$P(O)R^{3b}R^{4b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、-$NR^{3a}R^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)R^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、-$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^1係選自由以下組成之群： 

其中R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-CN、-C(O)R^{5b}、-$S(O)_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-$P(O)R^{5b}R^{6b}$、-$S(O)_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-$NR^{5a}R^{6a}$、-$NR^{5a}C(O)R^{6a}$、-$NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、-$NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、-$NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1x}及R^{1y}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

其中R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成3-7員雜環基或5-6員雜

芳基；其中3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-$C(O)R^{9b}$、-$P(O)R^{9b}R^{10b}$、-$S(O)_2R^{9b}$、-$S(O)R^{9b}$、-$NR^{9a}R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及-$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；或

其中R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基或5-6員芳基或雜芳基；其中C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5-6員芳基或雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-$C(O)R^{9b}$、-$P(O)R^{9b}R^{10b}$、-$S(O)_2R^{9b}$、-$S(O)R^{9b}$、-$NR^{9a}R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及-$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基、C_6芳基及-$NR^{2g}R^{2h}$；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基及C_6芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^{23a}、-$C(O)R^{23b}$、-$P(O)R^{23b}R^{24b}$、-$S(O)_2R^{23b}$、-$S(O)R^{23b}$、-$NR^{23a}R^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)R^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、-$NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

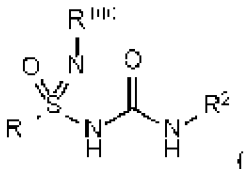
R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯

基、側氧基、-OR^{21a}、-$C(O)R^{21b}$、-$P(O)R^{21b}R^{22b}$、-$S(O)_2R^{21b}$、-$S(O)R^{21b}$、-$NR^{21a}R^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)R^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、-$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}及R^{24a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-$NH(C_1$-C_6烷基)、-$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}及R^{24b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-$O(C_1$-C_6烷基)、-NH_2、-$NH(C_1$-C_6烷基)、-$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-$NH(C_1$-C_6烷基)、-$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

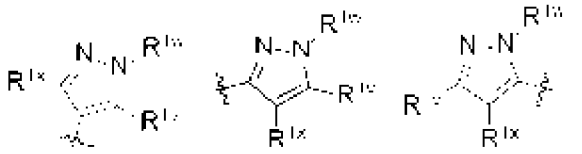
【0108】 本發明提供具有式(I-2)結構之化合物：

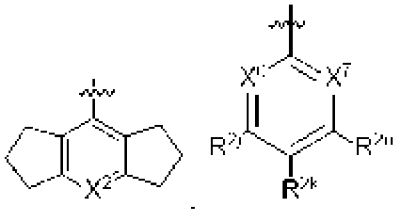
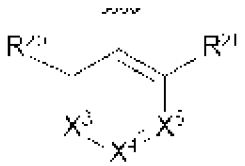


(I-2)

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中：

R^{100}係選自由以下組成之群：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$P(O)R^{3b}R^{4b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、-$NR^{3a}R^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)R^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、-$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^1係選自由以下組成之群： 

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、-$NR^{2g}R^{2h}$、  及  ；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^{23a}、-$C(O)R^{23b}$、-

$P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

X^2係N或CR^{2a}；

X^3係N或CR^{2c}；

X^4係N或CR^{2d}；

X^5係N或CR^{2e}；

X^6及X^7獨立地係N或CR^{2n}，其中X^6及X^7中之至少一者係N；

其中R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1x}及R^{1y}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基

獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

其中R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；或

其中R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基或5-6員芳基或雜芳基；其中C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5-6員芳基或雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；

R^{2a}係H、D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由

以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$及$NR^{19a}R^{20a}$；

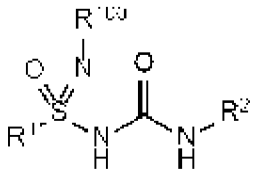
R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}、R^{20a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}及R^{24a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-

CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{15b}、R^{17b}、R^{18b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}及R^{24b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0109】 本發明提供具有式(I-3)結構之化合物：

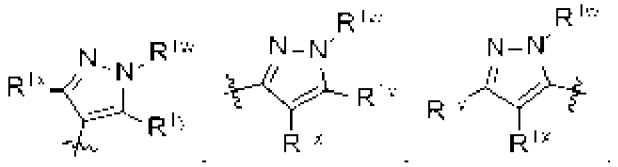


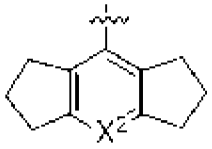
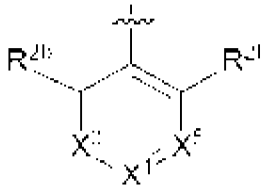
(I-3)

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中：

R^{100}係選自由以下組成之群：H、D、-Cl、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$P(O)R^{3b}R^{4b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、-$NR^{3a}R^{4a}$、-

$NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^1係選自由以下組成之群：  ；

R^2係  或  ；

X^2係N或CR^{2a}；

X^3係N或CR^{2c}；

X^4係N或CR^{2d}；

X^5係N或CR^{2e}；

其中R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1x}及R^{1y}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-

C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

其中R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成3-7員雜環基；其中3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；或

其中R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基或5-6員芳基或雜芳基；其中C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5-6員芳基或雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；

R^{2a}係H、D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代

基取代：D、鹵素、-CN、-OR^{15a}、-$C(O)R^{15b}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

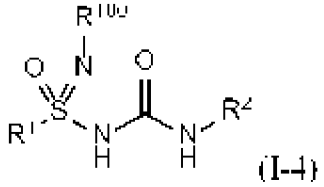
兩個毗鄰R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}及R^{20a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多

個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{15b}、R^{17b}及R^{18b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0110】 本發明提供具有式(I-4)結構之化合物：



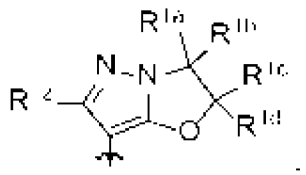
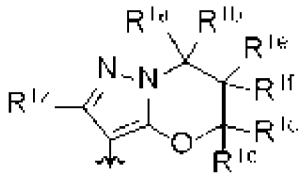
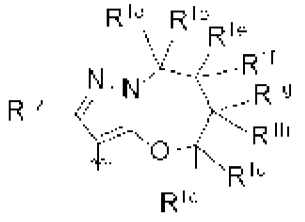
(I-4)

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中：

R^{100}係選自由以下組成之群：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-

$C(O)R^{3b}$、$-P(O)R^{3b}R^{4b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^1係選自由以下組成之群：


、

及

；

R^{1z}係H、D、鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、$-CN$、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}各自獨立地選自H、D、鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-SR^{11a}$、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔

基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

下列基團R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基；其中C_3-C_{10}環烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、$-P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$及$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或

兩個鄰位基團R^{1a}及R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}、R^{1e}及R^{1f}或R^{1g}及R^{1h}在存在時可形成側氧基；

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基、C_6芳基及$-NR^{2g}R^{2h}$；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基及C_6芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、

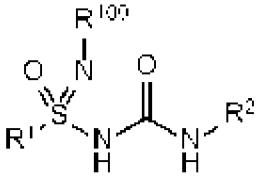
3-7員雜環基或5-6員雜芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3a}、R^{4a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}及R^{24a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3b}、R^{4b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}及R^{24b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、

C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0111】 本發明提供具有式(I-5)結構之化合物：

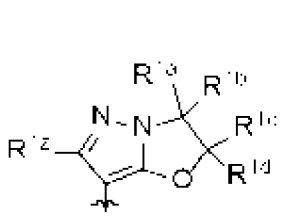


(I-5)

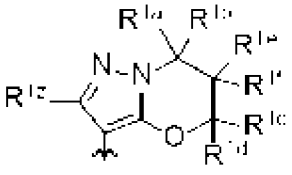
及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中：

R^{100}係選自由以下組成之群：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$P(O)R^{3b}R^{4b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、-$NR^{3a}R^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)R^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、-$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、-$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

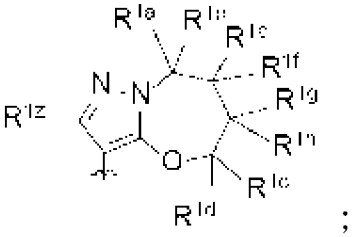
R^1係選自由以下組成之群：



、

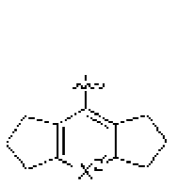


及

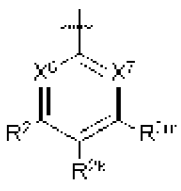


；

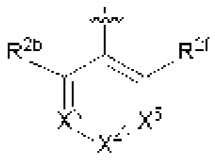
R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、-$NR^{2g}R^{2h}$、



、



及



；其中

C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

X^2係N或CR^{2a}；

X^3係N或CR^{2c}；

X^4係N或CR^{2d}；

X^5係N或CR^{2e}；

X^6及X^7獨立地係N或CR^{2n}，其中X^6及X^7中之至少一者係N；

R^{1z}係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}各自獨立地選自H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{11a}$、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、-

$S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

下列基團R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基；其中C_3-C_{10}環烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、$-P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$及$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或

兩個孿位基團R^{1a}及R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}、R^{1e}及R^{1f}或R^{1g}及R^{1h}在存在時可形成側氧基；

R^{2a}係H、D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷

基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、

C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$及$NR^{19a}R^{20a}$；

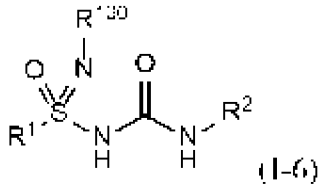
R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、C_6芳基或5員雜芳基，其中3-7員雜環基及5員雜芳基在3-7員雜環基或5員雜芳基上之碳處連接至氮，且其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、C_6芳基或5員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5員雜芳基；

R^{3a}、R^{4a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}及R^{24a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取

代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3b}、R^{4b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{15b}、R^{17b}、R^{18b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}及R^{24b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0112】 本發明提供具有式(I-6)結構之化合物：



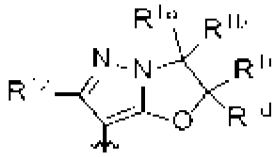
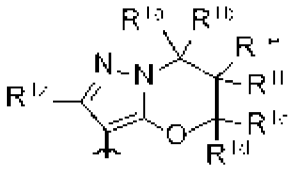
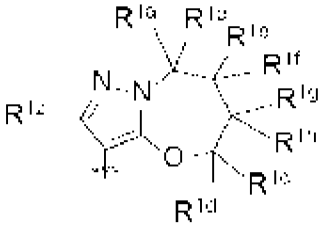
(I-6)

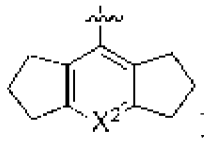
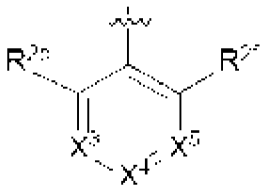
及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體、前藥及互變異構體，其中：

R^{100}係選自由以下組成之群：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-

$C(O)R^{3b}$、$-P(O)R^{3b}R^{4b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^1係選自由以下組成之群：



及

；

R^2係

或

；

X^2係N或CR^{2a}；

X^3係N或CR^{2c}；

X^4係N或CR^{2d}；

X^5係N或CR^{2e}；

R^{1z}係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-

C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}各自獨立地選自H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{11a}、-OR^{11a}、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{11a}、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

下列基團R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基；其中C_3-C_{10}環烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{13a}、-$C(O)R^{13b}$、-$P(O)R^{13b}R^{14b}$、-$S(O)_2R^{13b}$、-$S(O)R^{13b}$、-$NR^{13a}R^{14a}$、-$NR^{13a}C(O)R^{14a}$、-$NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、-$NR^{13a}C(O)NR^{14a}$及-$NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或

兩個孿位基團R^{1a}及R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}、R^{1e}及R^{1f}或R^{1g}及R^{1h}在存在時可形成側氧基；

R^{2a}係H、D、鹵素、-CN、-OR^{15a}、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、-$C(O)NR^{15a}R^{16a}$、-$C(O)OR^{15a}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)R^{16a}$、-

$NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

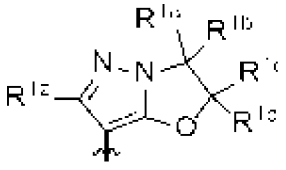
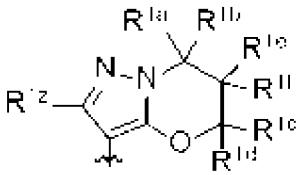
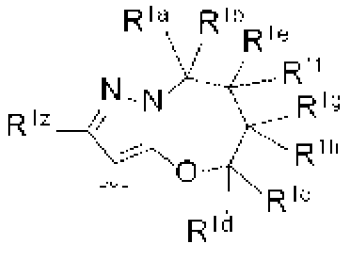
兩個毗鄰R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{3a}、R^{4a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}及R^{18a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其

中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3b}、R^{4b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{15b}、R^{17b}及R^{18b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0113】 在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：



及

；

R^{1z}係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、

C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}各自獨立地選自H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{11a}$、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

下列基團R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基；其中C_3-C_{10}環烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、$-P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$及$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或

兩個彎位基團R^{1a}及R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}、R^{1e}及R^{1f}或R^{1g}及R^{1h}在存在時可形成側氧基；

R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}及R^{14a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}及R^{14b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

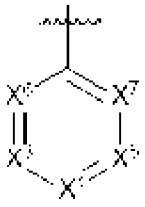
【0114】 在某些實施例中，R^{100}係H。在某些實施例中，R^{100}係C_1-C_6烷基，其中C_1-C_6烷基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。在某些實施例中，R^{100}係C_1-C_6烷基，其中C_1-C_6烷基未經取代或經C_6芳基取代。

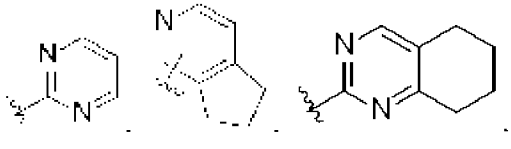
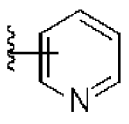
【0115】 如上所述，R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}

環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基、C_6芳基及-$NR^{2g}R^{2h}$；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基及C_6芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^{23a}、-$C(O)R^{23b}$、-$P(O)R^{23b}R^{24b}$、-$S(O)_2R^{23b}$、-$S(O)R^{23b}$、-$NR^{23a}R^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)R^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、-$NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0116】 在某些實施例中，R^2係6員雜芳基。在某些實施例中，6員雜芳基具有6-10個環原子。在某些實施例中，6員雜芳基具有6-9個環原子。在某些實施例中，6員雜芳基具有6個環原子。

【0117】 在某些實施例中，R^2係含有1或2個氮之6員雜芳基。在某些實施例中，R^2係含有1個氮之6員雜芳基。在某些實施例中，R^2係含有2個氮之6員雜芳基。

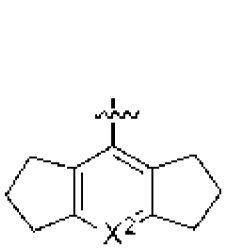
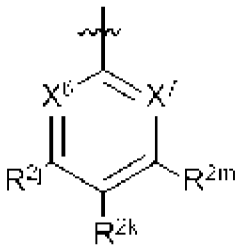
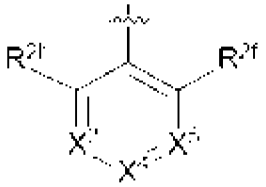
【0118】 在某些實施例中，6員雜芳基係  ，其中X^3係N或CR^{2c}；X^4係N或CR^{2d}；X^5係N或CR^{2e}；且X^6及X^7獨立地係N或CR^{2n}。

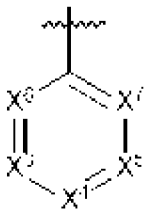
【0119】 在某些實施例中，R^2係未經取代或經取代之6員雜芳基，其中6員雜芳基係選自由以下組成之群：  及  。在某些實施例中，R^2係6員雜芳基，其經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_6芳基、-

OR^{23a}、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_6烯基、-CN及-$NR^{23a}R^{24a}$。

【0120】在某些實施例中，R^2係C_6芳基。在某些實施例中，芳基環係具有6-14個環原子之C_6-芳基。在某些實施例中，芳基環係具有6-10個環原子之C_6芳基。。在某些實施例中，芳基環係具有6-12個環原子之C_6芳基。在某些實施例中，芳基環係具有6個環原子之C_6芳基。

【0121】在某些實施例中，R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、-$NR^{2g}R^{2h}$、



及

。

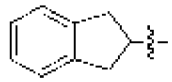
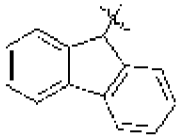
【0122】在某些實施例中，R^2係  ，其中X^3係N或CR^{2c}；X^4係N或CR^{2d}；X^5係N或CR^{2e}；且X^6及X^7獨立地係N或CR^{2n}。

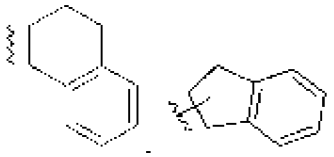
【0123】在某些實施例中，R^2係C_1-C_6烷基。在某些實施例中，R^2係C_1烷基、C_2烷基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基或C_6烷基。在某些實施例中，R^2係經一或多個C_6芳基取代之C_1-C_6烷基。

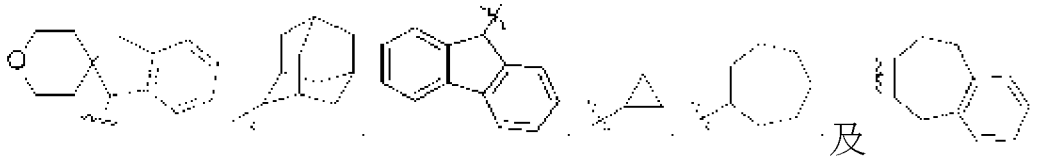
【0124】在某些實施例中，R^2係C_3-C_{10}環烷基。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烷基具有3-14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烷基具有3-12個環原子。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烷基具有3-10個環原子。在某些實施例中，R_2係具有3-9個環原子之C_3-C_9環烷基。在某些實施例中，R^2係具有3-14個環原子之C_3-C_9環烷基。在某些實施例中，R_2係具有3-10個環原子之C_3-C_9環烷基。在某些實施例中，R_2係具有3-8個環原子之C_3-C_8環

烷基。在某些實施例中，R_2係具有3-14個環原子之C_3-C_8環烷基。在某些實施例中，R2係具有3-14個環原子之C_3-C_7環烷基。在某些實施例中，R_2係具有3-10個環原子之C_3-C_7環烷基。在某些實施例中，R_2係具有3-7個環原子之C_3-C_7環烷基。

【0125】 在某些實施例中，R^2係C_5環烷基、C_6環烷基或C_7環烷基。

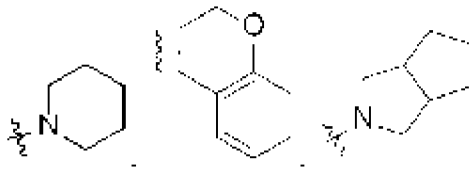
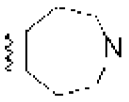
【0126】 環烷基之實例包含環己基、環庚基、2-金剛烷基( )、2-(2,3-二氫-1H-茚) ()及9-芴基()。如上所述，環烷基環之特徵可進一步在於環原子數。舉例而言，環己基環係具有6個環原子之C_6環烷基環，而2-(2,3-二氫-1H-茚)係具有9個環原子之C_5環烷基環。同樣，舉例而言，9-芴基係具有13個環原子之C_5環烷基環且2-金剛烷基係具有10個環原子之C_6環烷基環。

【0127】 在某些實施例中，R^2係未經取代或經取代之C_3-C_{10}環烷基，其中C_3-C_{10}環烷基係選自由以下組成之群： 

 及。在某些實施例中，R^2係經一或多個選自由C_1-C_6烷基及C_6芳基組成之群之取代基取代之C_3-C_{10}環烷基。

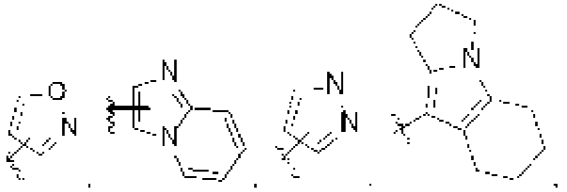
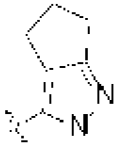
【0128】 在某些實施例中，R^2係3-7員雜環基。在某些實施例中，3-7員雜環基具有3-7個環原子。在某些實施例中，3-7員雜環基具有3-14個環原子。在某些實施例中，3-7員雜環基具有3-12個環原子。在某些實施

例中，3-7員雜環基具有3-10個環原子。在某些實施例中，R^2係3-6員雜環基。在某些實施例中，3-6員雜環基具有3-6個環原子。在某些實施例中，R^2係3-5員雜環基。在某些實施例中，3-5員雜環基具有3-5個環原子。在某些實施例中，3-5員雜環基具有3-9個環原子。

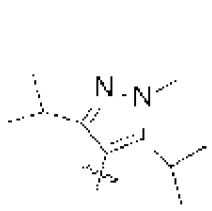
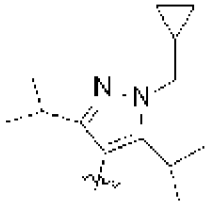
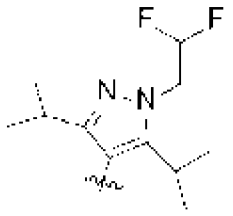
【0129】在某些實施例中，R^2係未經取代或經取代之3-7員雜環基，其中3-7員雜環基係選自由以下組成之群：  及  。在某些實施例中，R^2係經一或多個C_1-C_6烷基取代之3-7員雜環基。

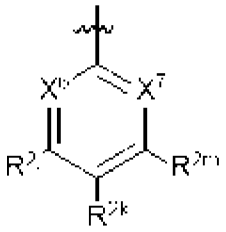
【0130】在某些實施例中，R^2係5員雜芳基。在某些實施例中，5員雜芳基具有5個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5-8個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5-9個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5-10個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5-12個環原子。

【0131】在某些實施例中，R^2係含有1或2個氮之5員雜芳基。在某些實施例中，R^2係含有1個氮之5員雜芳基。在某些實施例中，R^2係含有2個氮之5員雜芳基。

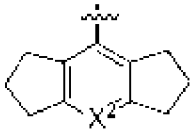
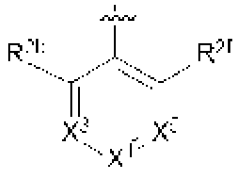
【0132】在某些實施例中，R^2係未經取代或經取代之5員雜芳基，其中5員雜芳基係選自由以下組成之群：  及  。在某些實施例中，R^2係經一或多個選自由以下組成之群之取代

基取代之5員雜芳基：C_1-C_6烷基、C_6芳基、側氧基及-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基。

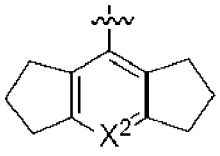
【0133】在某些實施例中，R^2係選自由以下組成之群之5員雜芳基：  、  及  。

【0134】在某些實施例中，R^2係  ，X^6及X^7獨立地係N或CR^{2n}，其中X^6及X^7中之至少一者係N。在某些實施例中，X^6及X^7中之一者係N。在某些實施例中，X^6及X^7係N。

【0135】在某些實施例中，R^2係-$NR^{2g}R^{2h}$。如上所述，R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^{21a}、-$C(O)R^{21b}$、-$P(O)R^{21b}R^{22b}$、-$S(O)_2R^{21b}$、-$S(O)R^{21b}$、-$NR^{21a}R^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)R^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、-$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。在某些實施例中，R^{2g}係H且R^{2h}係D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基。

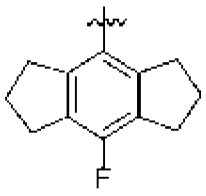
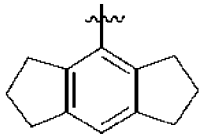
【0136】在某些實施例中，R^2係  或  ；其中

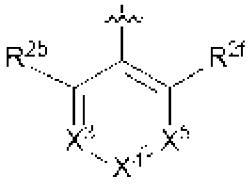
X^2係N或CR^{2a}；X^3係N或CR^{2c}；X^4係N或CR^{2d}；且X^5係N或CR^{2e}。

【0137】 在某些實施例中，R^2係  。

【0138】 在某些實施例中，X^2係CR^{2a}。在某些實施例中，X^2係N。

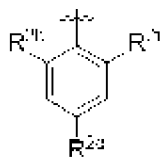
【0139】 在某些實施例中，R^{2a}係H、鹵素、C_1-C_6烷基或-COR^{3b}。在某些情況下，R^{2a}係H、氟、氯、甲基或-COOH。

【0140】 在某些實施例中，R^2係  。在某些實施例中，R^2係  。

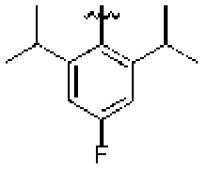
【0141】 在某些實施例中，R^2係  。

【0142】 在某些實施例中，X^3係CR^{2c}；X^4係CR^{2d}；且X^5係CR^{2d}。

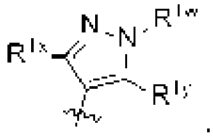
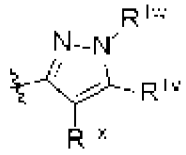
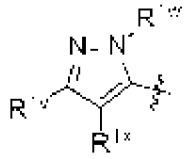
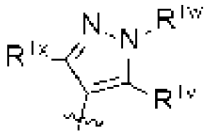
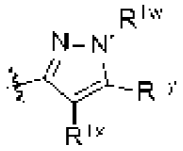
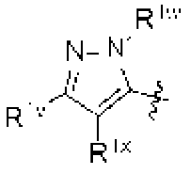
【0143】 在某些實施例中，R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地選自由以下組成之群：H、D、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基及-CN。在某些情況下，R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素及C_1-C_6烷基。在某些情況下，R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}中之兩者獨立地選自由鹵素及C_1-C_6烷基組成之群。在某些情況下，R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}中之三者獨立地選自由鹵素及C_1-C_6烷基組成之群。

【0144】 在某些實施例中，R^2係  。在某些情況下，R^{2b}及

R^{2f}係C_1-C_6烷基。在某些情況下，R^{2d}係鹵素。

【0145】在某些實施例中，R^2係  。

【0146】在某些實施例中，X^3係N；X^4係CR^{2d}；且X^5係CR^{2d}。在某些實施例中，X^3係CR^{2c}；X^4係N；且X^5係CR^{2d}。在某些實施例中，X^3係CR^{2c}；X^4係CR^{2d}；且X^5係N。

【0147】如上所述，R^1係選自由以下組成之群：  、  、  。在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。

【0148】在某些實施例中，R^{1w}及R^{1y}不與其所連接之原子一起形成3-7員雜環基。

【0149】在某些實施例中，R^{1x}及R^{1y}不與其所連接之原子一起形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基。

【0150】在某些實施例中，R^{1y}及其所連接之原子不與R^{1x}或R^{1w}或其連接原子一起形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基。

【0151】。在某些實施例中，R^{1w}、R^{1x}及R1y中之至少一者不為H。在某些實施例中，R^{1w}、R^{1x}及R^{1y}中之一者不為H。在某些實施例中，R^{1w}、R^{1x}及R^{1y}不為H。在某些實施例中，R^{1w}、R^{1x}及R^{1y}係H。

【0152】在某些實施例中，R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-

CN、-C(O)R^{5b}、-$S(O)_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-P(O)$R^{5b}R^{6b}$、-$S(O)_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-$NR^{5a}R^{6a}$、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、-NR^{5a}C(O)NR^{6a}、-$NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0153】在某些實施例中，R^{1x}及R^{1y}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0154】在某些實施例中，R^{1w}係H或C_1-C_6烷基。在某些實施例中，R^{1x}係H或C_1-C_6烷基。在某些實施例中，R^{1y}係H或C_1-C_6烷基。

【0155】在某些實施例中，R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成3-7員雜環基；其中3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下

組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-$C(O)R^{9b}$、-$P(O)R^{9b}R^{10b}$、-$S(O)_2R^{9b}$、-$S(O)R^{9b}$、-$NR^{9a}R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及-$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$。

【0156】在某些實施例中，在R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起形成3-7員雜環基時，R^{1w}及R^{1y}係毗鄰的。

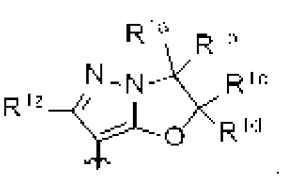
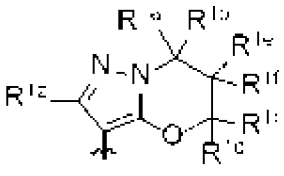
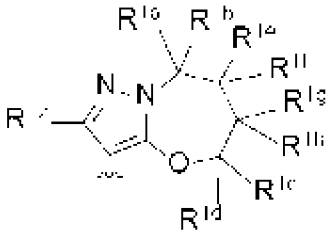
【0157】在某些實施例中，R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基；其中C_3-C_{10}環烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-$C(O)R^{9b}$、-$P(O)R^{9b}R^{10b}$、-$S(O)_2R^{9b}$、-$S(O)R^{9b}$、-$NR^{9a}R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及-$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$。

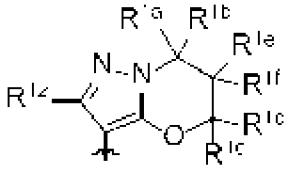
【0158】在某些實施例中，在R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基時，R^{1x}及R^{1y}係毗鄰的。

【0159】在某些實施例中，在R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起形成5-6員芳基或雜芳基時，R^{1x}及R^{1y}係毗鄰的。

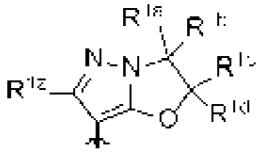
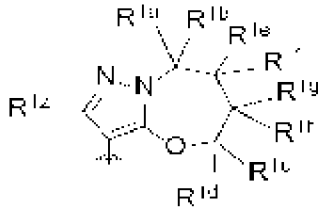
【0160】在某些實施例中，R^{1z}係H。

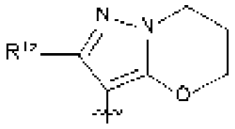
【0161】如上所述，在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：

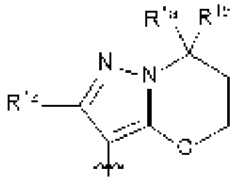
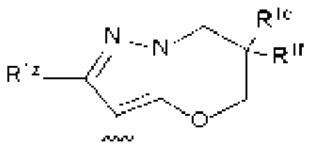
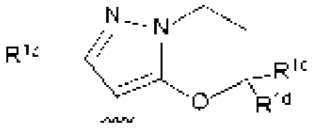



及。



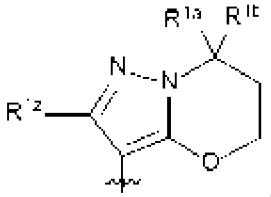
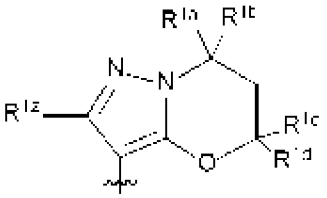
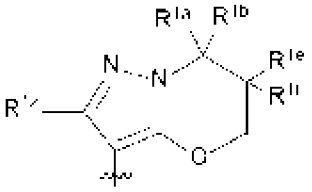
【0162】在某些實施例中，R^1係。在某些實施例

中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。

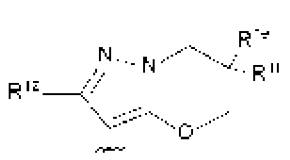
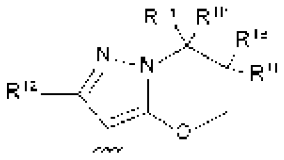
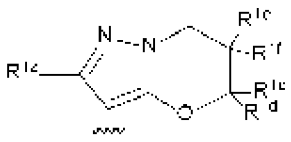


【0163】在某些實施例中，R^1係 。在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。

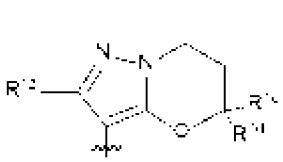
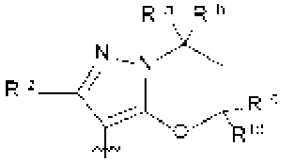
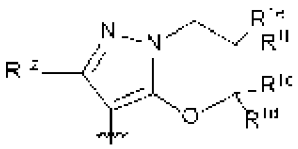
【0164】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：

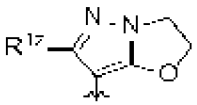
  及  。

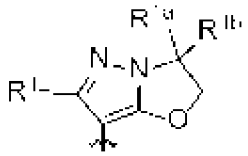
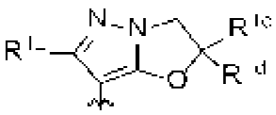
【0165】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：

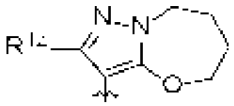
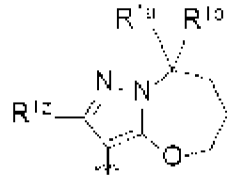
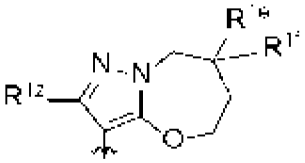
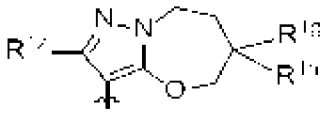
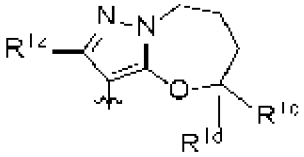
  及  。

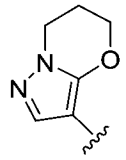
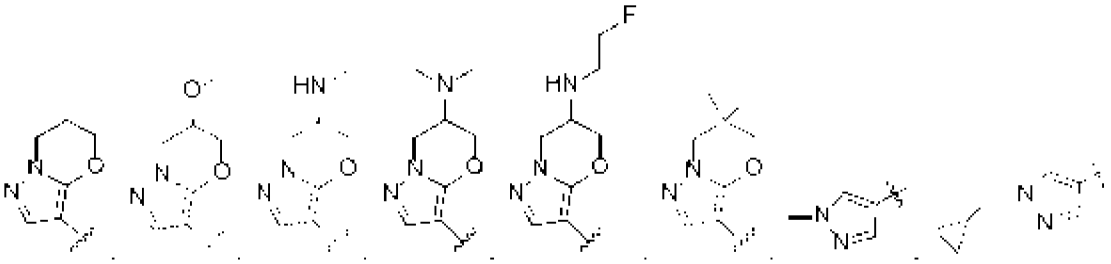
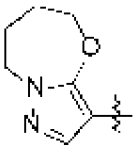
【0166】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：

  及  。

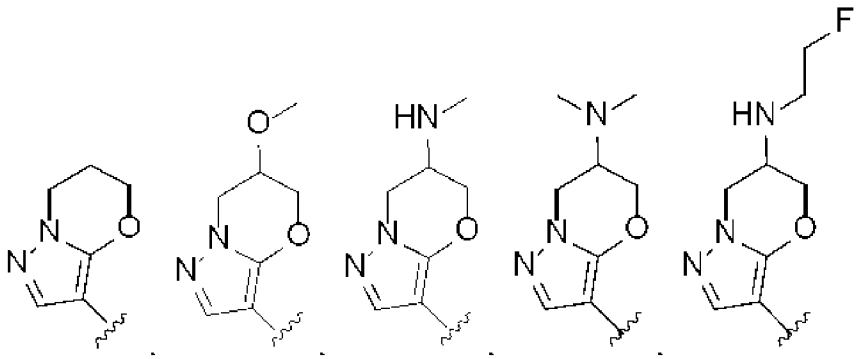
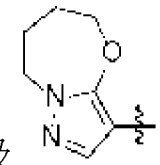
【0167】在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1

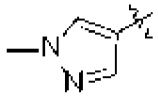
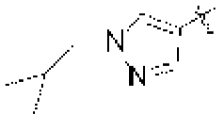
係  。在某些實施例中，R^1係  。

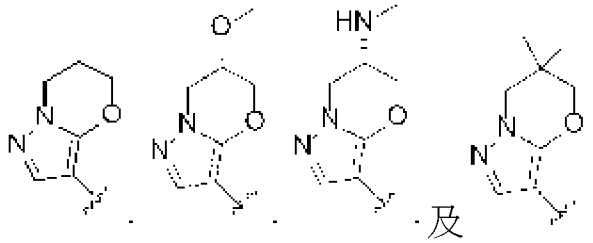
【0168】在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。

【0169】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：  、  及  。

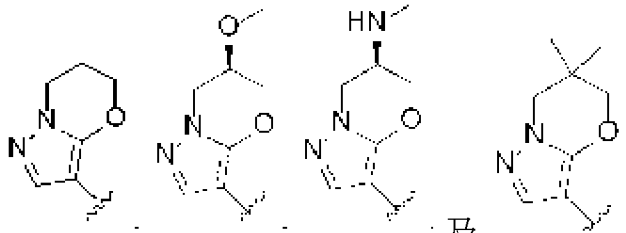
【0170】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：


及

。

【0171】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：

及

。

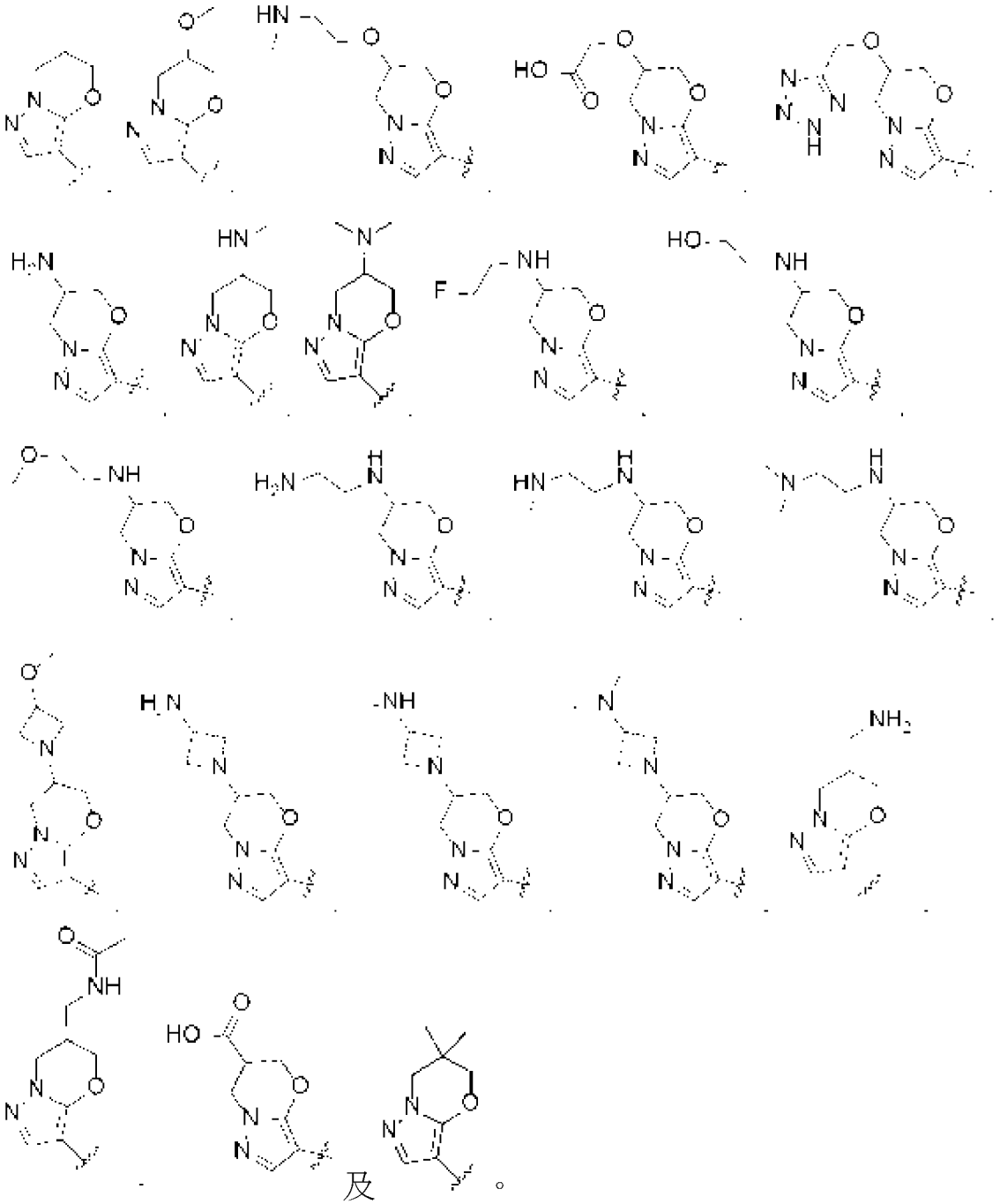
【0172】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：

及

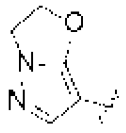
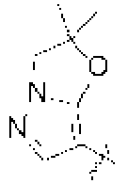
。

【0173】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：

及

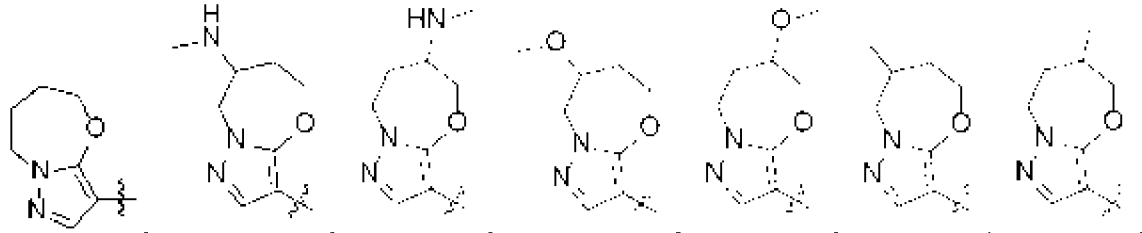
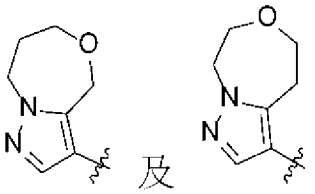
。

【0174】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：

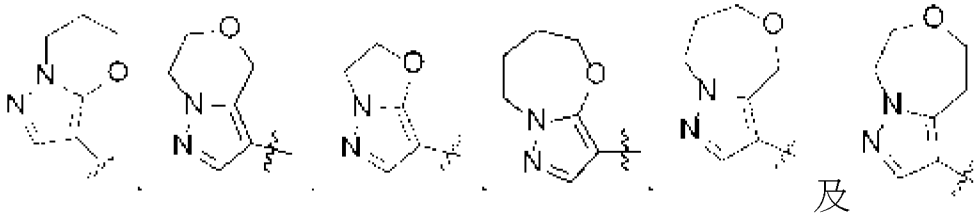


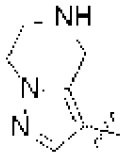
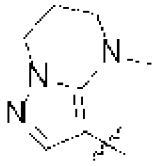
【0175】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：  及  。

【0176】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：

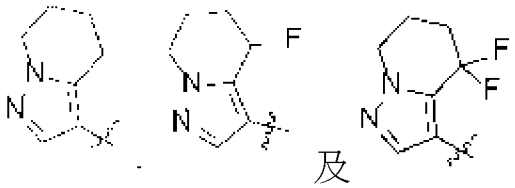


及。

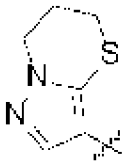
【0177】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：


及。

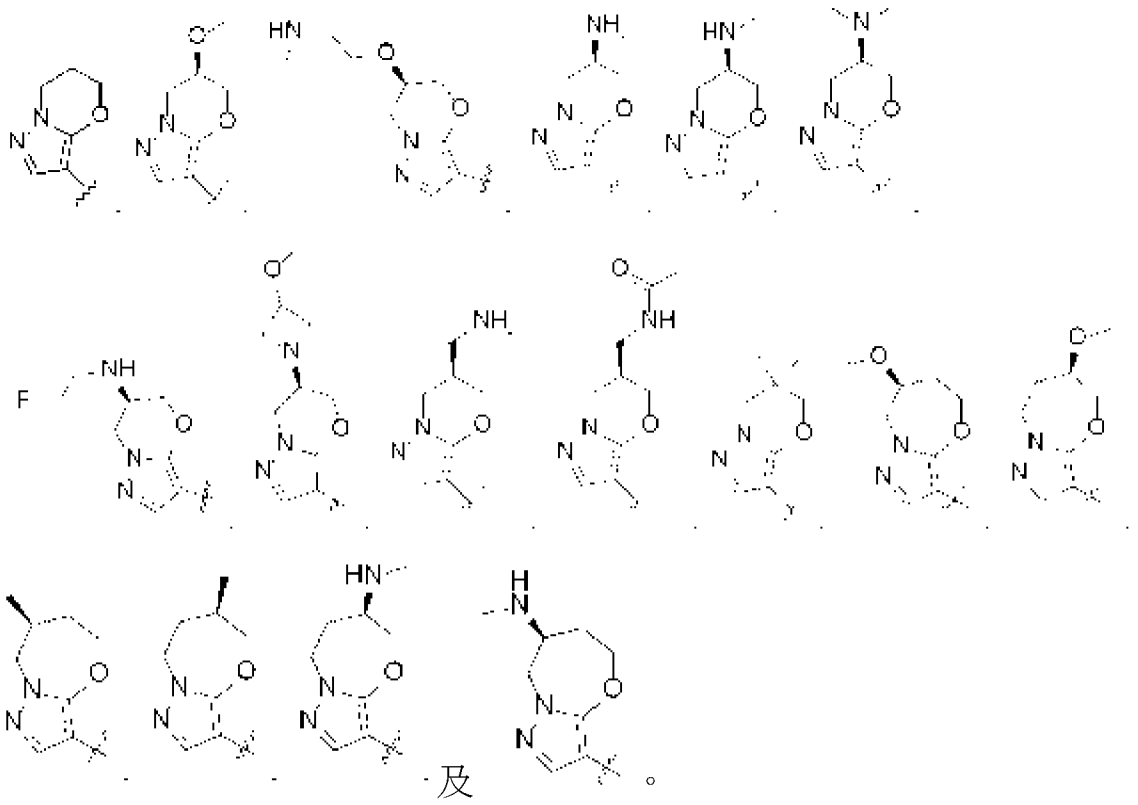
【0178】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：  及  。

【0179】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：


及。

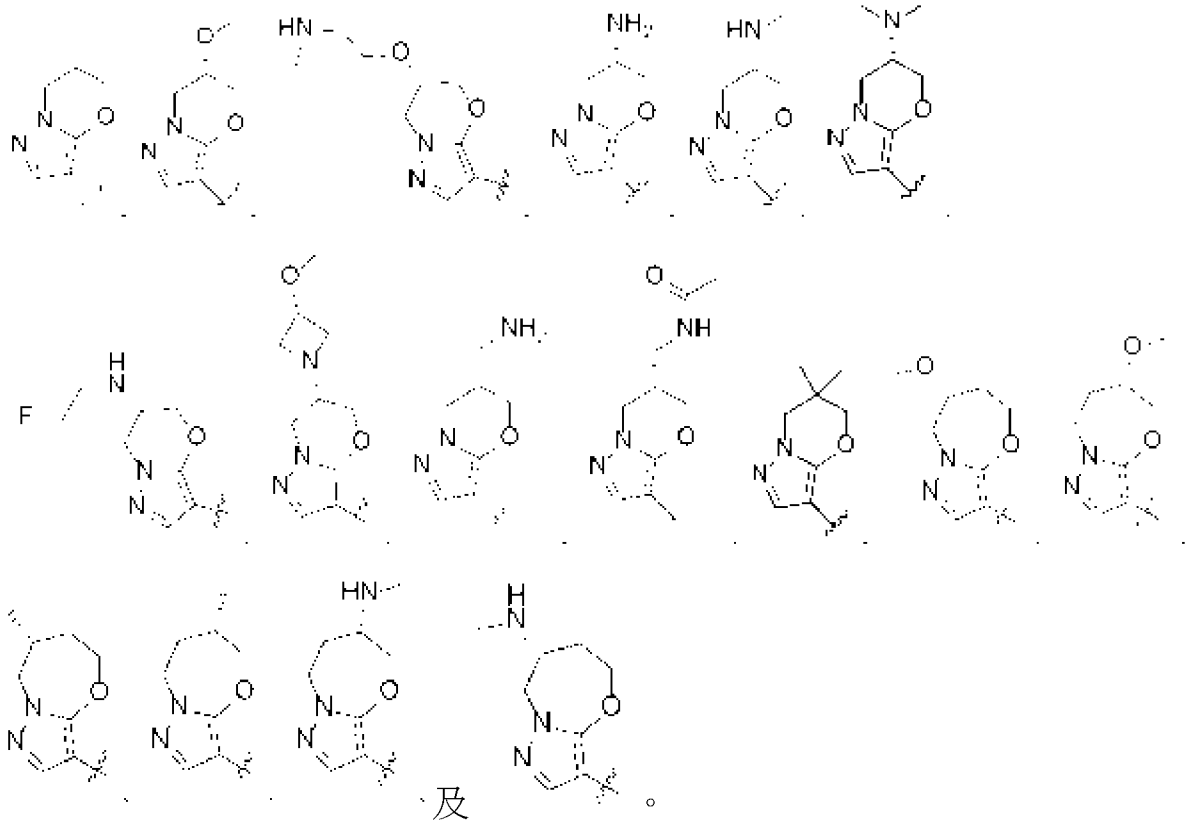
【0180】在某些實施例中，R^1係  。

【0181】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：



及。

【0182】在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：



及。

【0183】在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}獨立地係H、鹵素、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、-

$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}中之至少一者不為H。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}中之一者不為H。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}二者皆不為H。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}係H。

【0184】在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}獨立地係H、鹵素、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}中之至少一者不為H。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}中之一者不為H。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}二者皆不為H。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}係H。

【0185】在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}獨立地係H、鹵素、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}中之至少一者不為H。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}中之一者不為H。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}二者皆不為H。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}係H。

【0186】在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}獨立地係H、鹵素、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6

員雜芳基。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}中之至少一者不為H。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}中之一者不為H。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}二者皆不為H。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}係H。

【0187】本發明化合物可含有鹼性胺基。向亦可具有酸性部分之本發明化合物中納入鹼性胺基預計將以具有淨零電荷之兩性離子形式存在。兩性離子化合物可較弱有機酸具有不同物理化學性質。顯而易見，可存在增加體積之活體內分佈以及降低之血漿蛋白結合。

【0188】在某些實施例中，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之至少一者係-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，3-7員雜環基含有氮。

【0189】在某些實施例中，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之至少一者係-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-

$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，3-7員雜環基含有氮。

【0190】在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}獨立地係H、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，R^{1a}係H且R^{1b}係$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-$

$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，3-7員雜環基含有氮。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}中之至少一者不為H。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}中之一者不為H。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}二者皆不為H。

【0191】在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}獨立地係H、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，R^{1a}係H且R^{1b}係$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，3-7員雜環基含有氮。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}中之至少一者不為H。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}中之一者不為H。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}二者皆不為H。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}係H。

【0192】在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}獨立地係H、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-

$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，R^{1c}係H且R^{1d}係$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，3-7員雜環基含有氮。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}中之至少一者不為H。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}中之一者不為H。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}二者皆不為H。

【0193】在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}獨立地係H、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選

自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，R^{1c}係H且R^{1d}係-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，3-7員雜環基含有氮。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}中之至少一者不為H。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}中之一者不為H。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}二者皆不為H。

【0194】在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}獨立地係H、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-

$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，R^{1e}係H且R^{1f}係-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，3-7員雜環基含有氮。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}中之至少一者不為H。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}中之一者不為H。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}二者皆不為H。

【0195】在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}獨立地係H、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，R^{1e}係H且R^{1f}係-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選

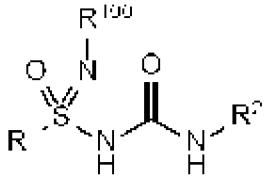
自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，3-7員雜環基含有氮。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}中之至少一者不為H。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}中之一者不為H。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}二者皆不為H。

【0196】在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}獨立地係H、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，R^{1g}係H且R^{1h}係-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜

環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，3-7員雜環基含有氮。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}中之至少一者不為H。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}中之一者不為H。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}二者皆不為H。

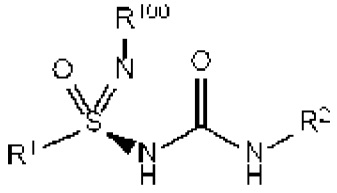
【0197】在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}獨立地係H、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，R^{1g}係H且R^{1h}係-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，3-7員雜環基含有氮。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}中之至少一者不為H。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}中之一者不為H。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}二者皆不為H。

【0198】 本發明提供一種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體，其中其式係式(I) (例如式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)及(I-6))：



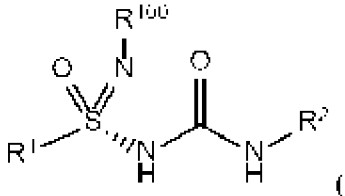
(I)。

【0199】 本發明提供一種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體，其中其式係式(Ia)：



(Ia)。

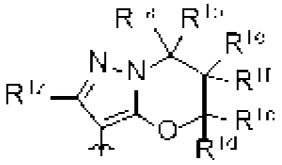
【0200】 本發明提供一種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體，其中其式係式(Ib)：

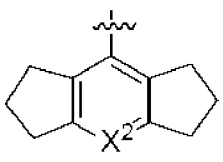


(Ib)。

【0201】 在一些實施例中，本發明提供具有下列特徵中之一者、兩者或三者之式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物：

a)R^{100}係H；

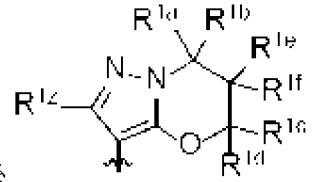
b)R^1係  ；

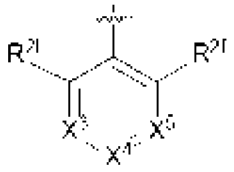
c)R^2係  ；及

d)X^2係CH或CF。

【0202】 在一些實施例中，本發明提供具有下列特徵中之一者、兩者或三者之式(I)、(Ia)或(Ib)之化合物：

a)R^{100}係H；

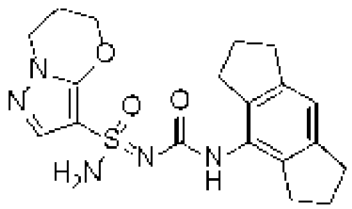
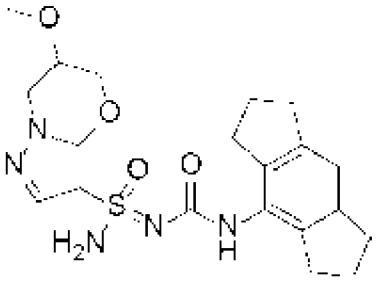
b)R^1係  ；

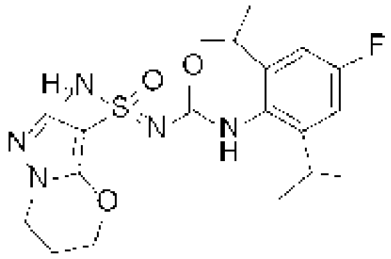
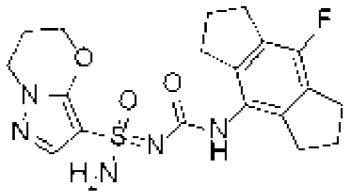
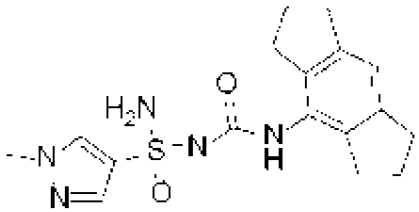
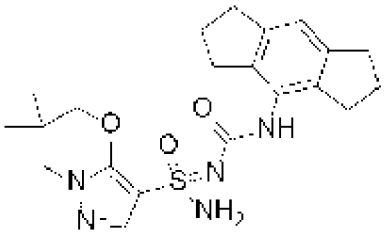
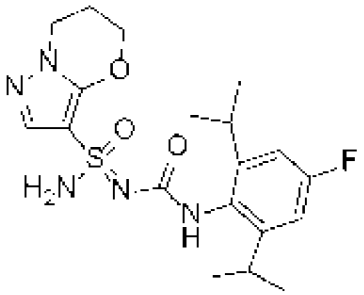
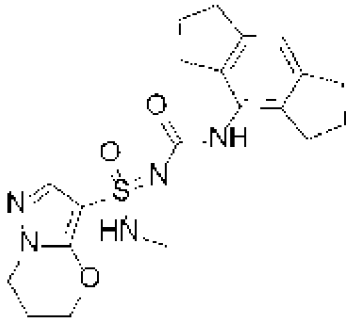
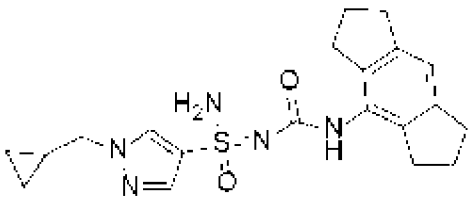
c)R^2係  ；及

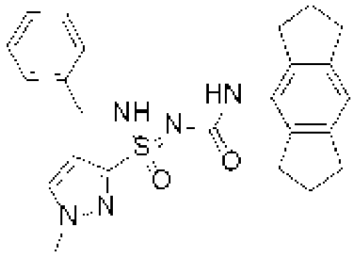
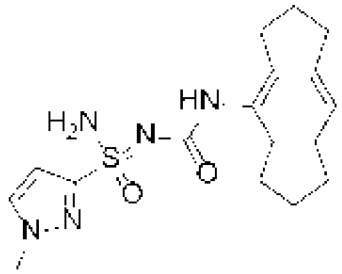
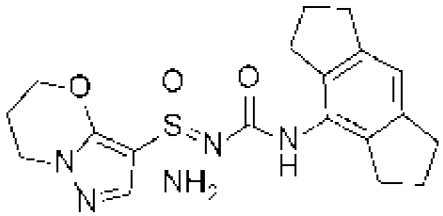
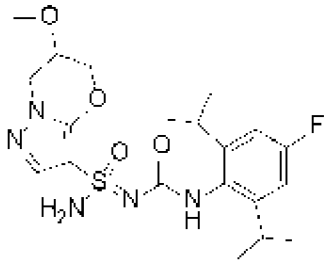
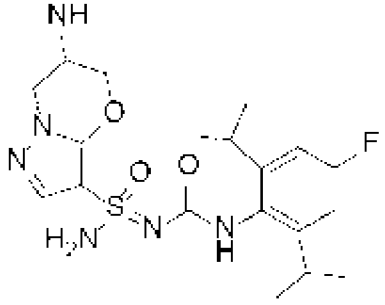
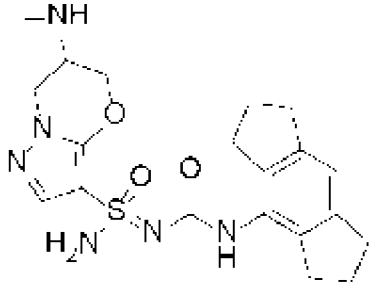
d)X^3係CR^{2c}；X^4係CR^{2d}；且X^5係CR^{2d}。

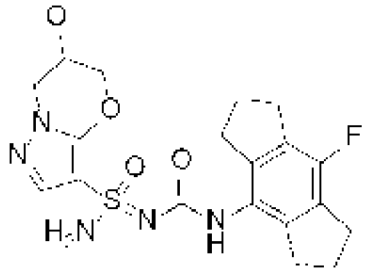
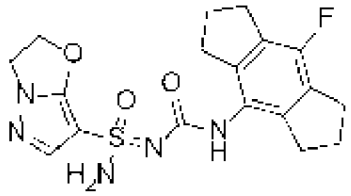
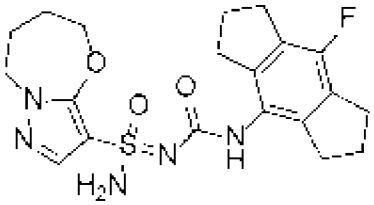
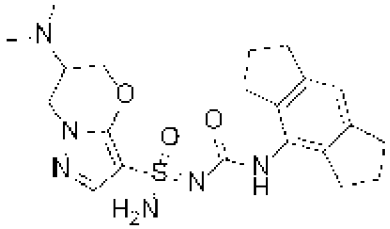
【0203】 代表性化合物列示於表1中。應理解，個別對映異構體及非對映異構體按照化合物編號及化合物名稱包含於下表中，且其相應結構可易於自其獲得。在一些情況下，藉由各別性質(例如對掌性HPLC上之滯留時間或生物活性)來鑑別對映異構體或非對映異構體，且任意指派對掌性中心之絕對立體構形。

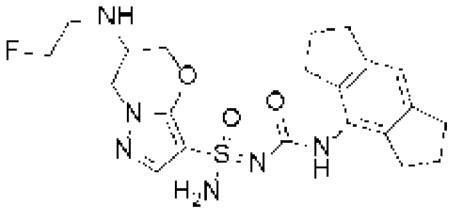
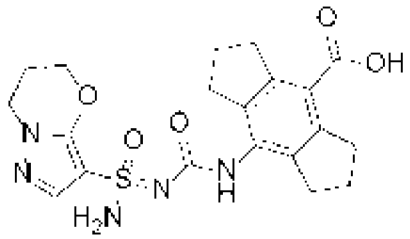
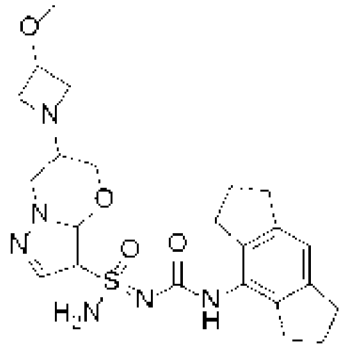
表1

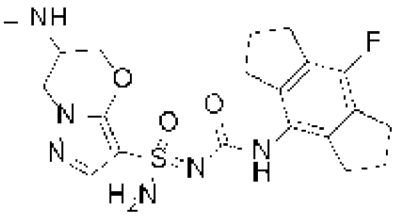
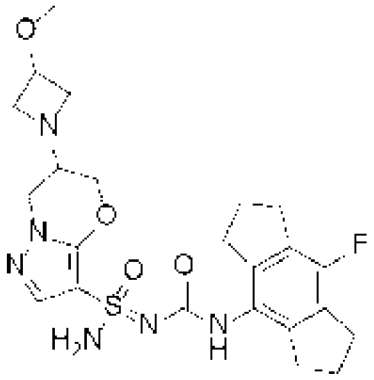
實例編號	化合物結構	名稱
1		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
2 19 20		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

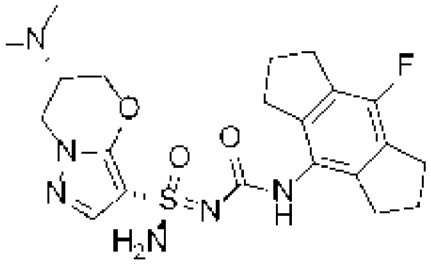
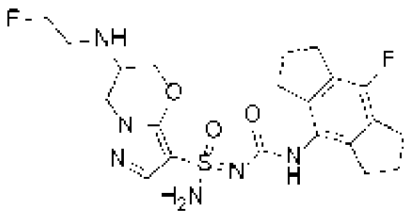
3		*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
4 21 22		*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
5		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯胺
6 80 81		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
7 8		*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
9		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
10		1-(環丙基甲基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1*H*-吡唑-4-磺醯胺

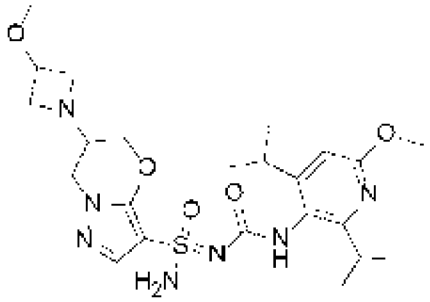
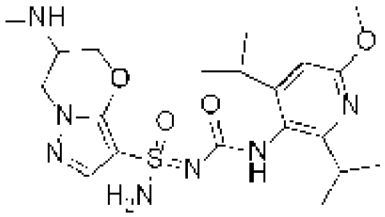
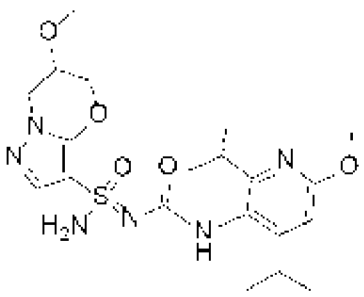
11		*N*-苄基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-磺醯胺
12		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-磺醯胺
13 14		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
15 23 24		*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
16 27 28		*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
17 25 26		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

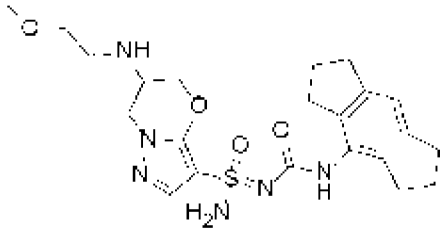
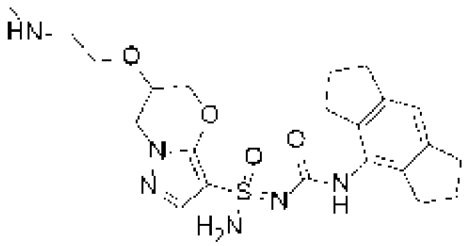
18 31 32		*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
29		*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺
30		*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺
33 34		6-(二甲基胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

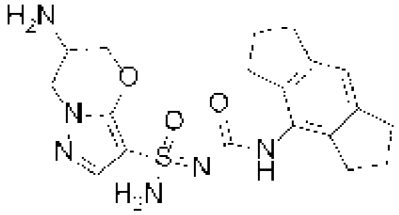
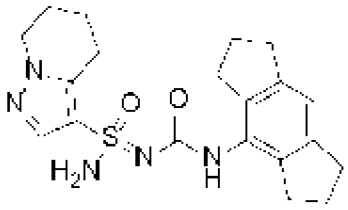
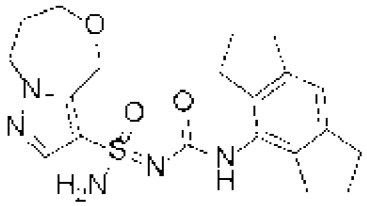
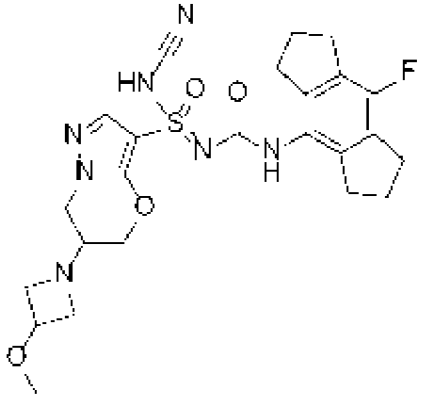
35 36		6-((2-氟乙基)胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-6-((2-氟乙基)胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-6-((2-氟乙基)胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
37		8-(3-(胺基(6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-基)(側氧基)-λ^6-亞硫烷基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-甲酸
38 39		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

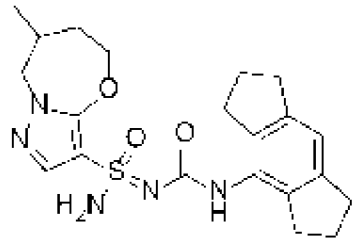
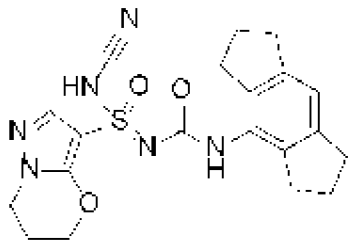
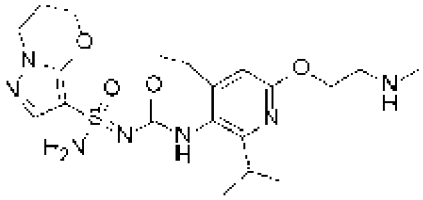
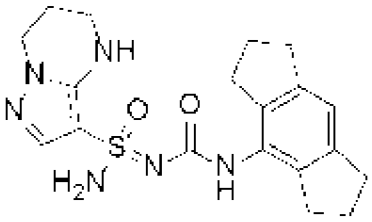
40 41 82 83		*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
42 43		*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

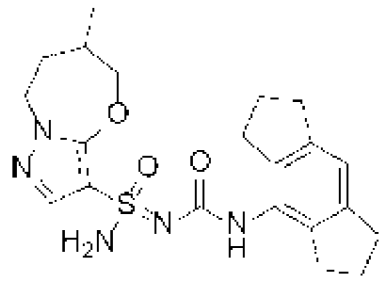
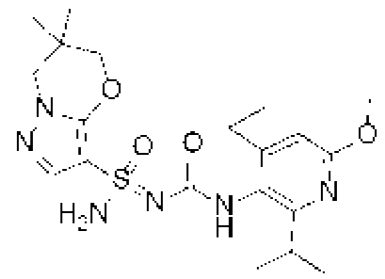
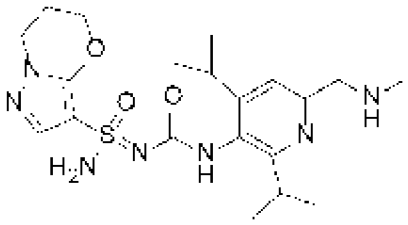
44 45		6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
46 47		*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-氟乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-氟乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-氟乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

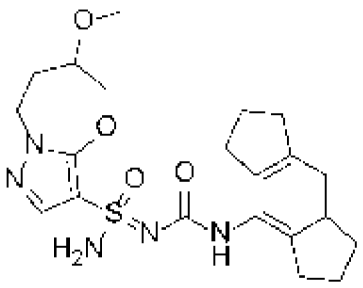
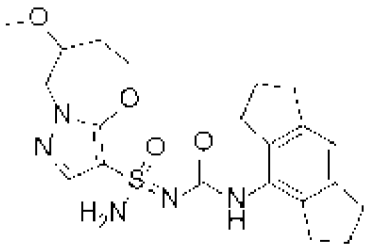
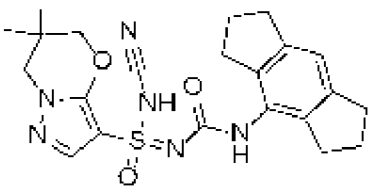
48 49		*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
50 51		*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
52 53		*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

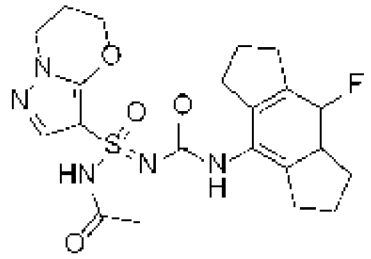
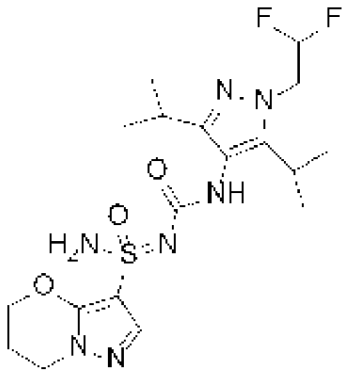
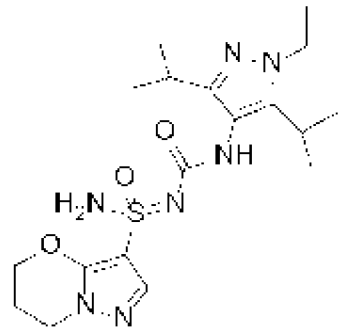
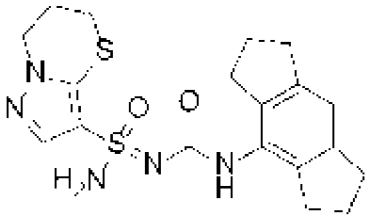
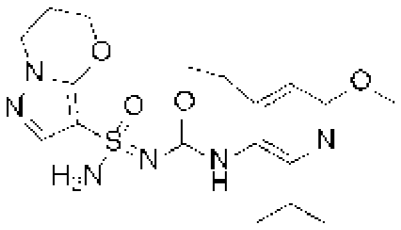
54 55		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-甲氧基乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-甲氧基乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-甲氧基乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
56 57		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

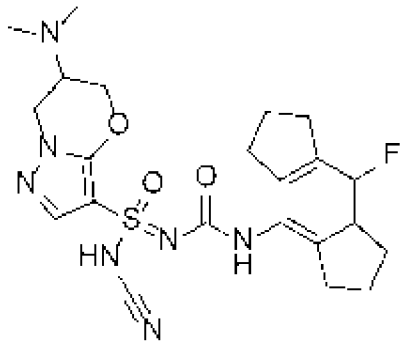
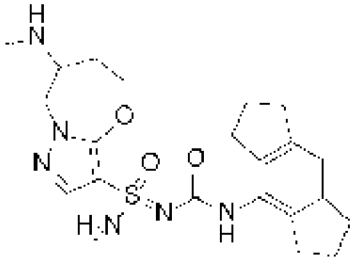
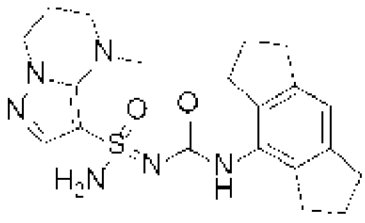
58 59		6-胺基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-6-胺基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-6-胺基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
60		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺
61 62		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7,8-二氫-4*H*,6*H*-吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺
63		*N*-氰基-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-*N*-氰基-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-*N*-氰基-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

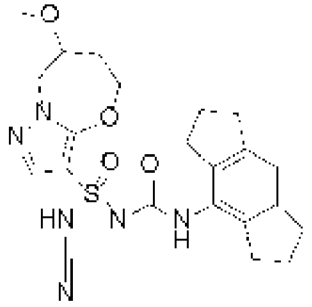
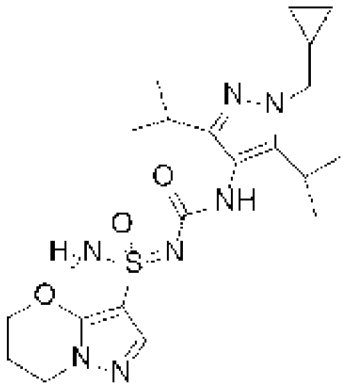
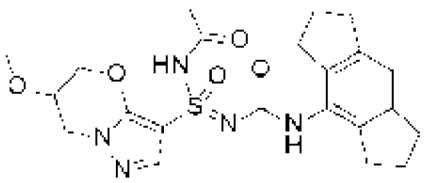
64 65 66 67		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨 (7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨 (7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨
68 69		*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨
70 71		*N*'-((2,4-二異丙基-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨
72 73		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胨

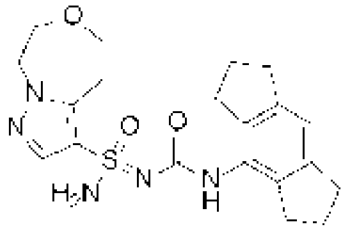
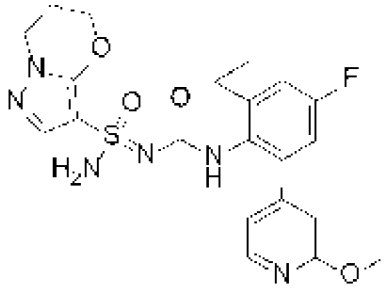
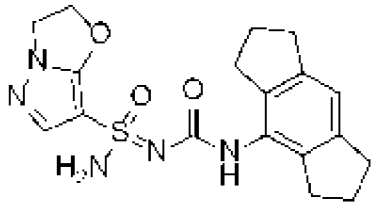
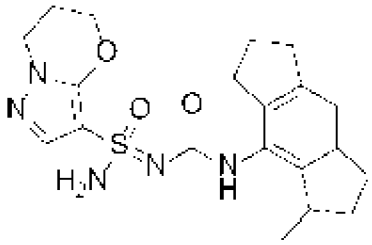
74 75 78 79		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺 (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺 (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺
76 77		*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
84 85		*N*'-((2,4-二異丙基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

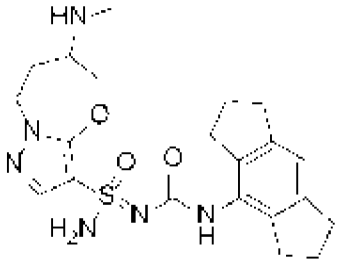
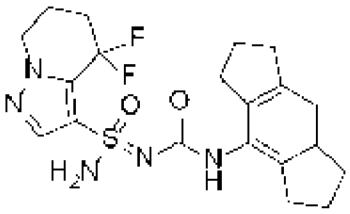
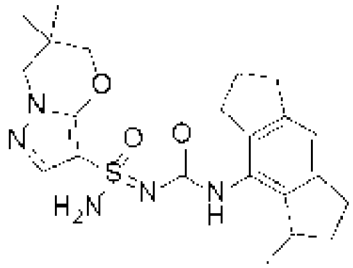
86 87 92 93		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯脒 (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯脒 (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯脒
88 89 90 91		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯脒 (7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯脒 (7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯脒
94		*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯脒

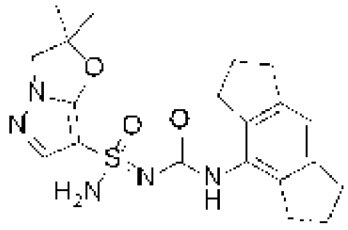
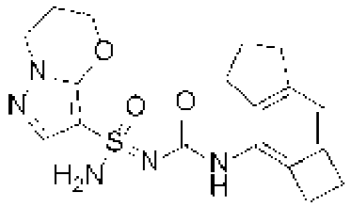
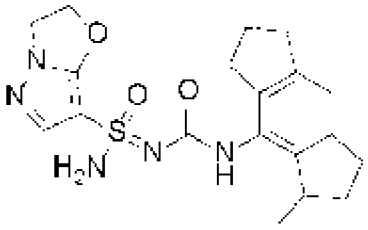
95		*N*-(*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺
96 97		*N*'-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
98 99		*N*'-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
100 101		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺
102 103		*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

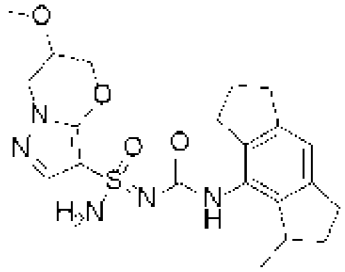
104 111		*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
105 106 109 110		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺 (7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺 (7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺
107 108		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺

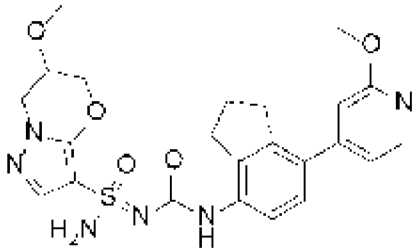
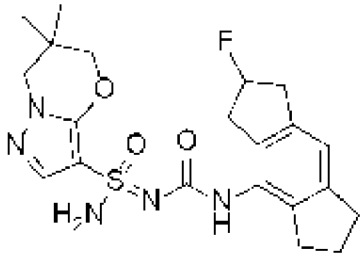
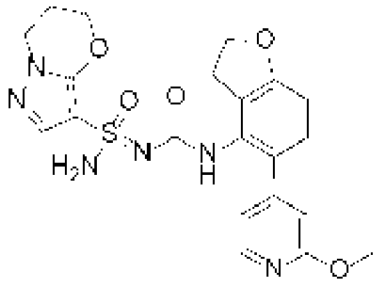
112 121 122 123		*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨 (7*R*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨 (7*S*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨
113 114		*N*'-((1-(環丙基甲基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨
115 116		*N*-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺 *N*-((6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺 *N*-((6*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺

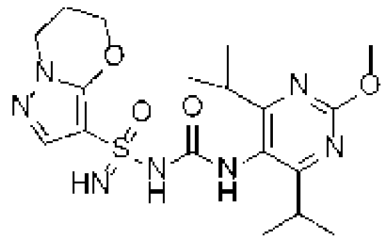
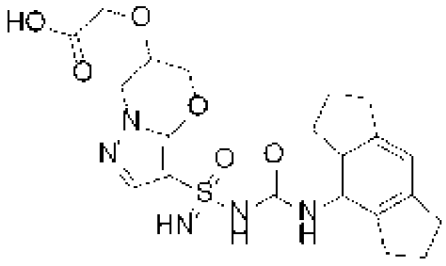
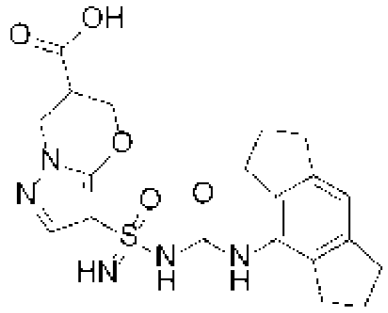
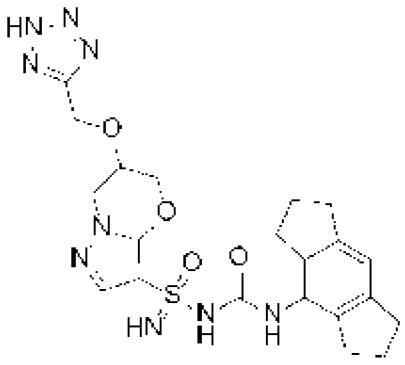
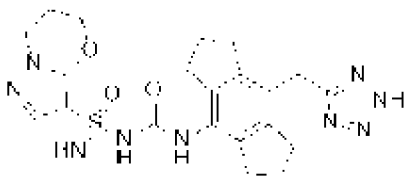
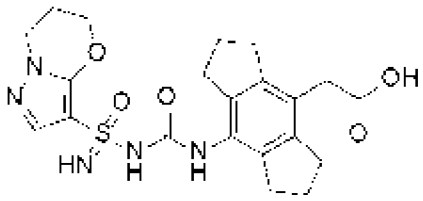
117 118		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺
119 120		*N*'-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
124 125		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺
126 127 128 129		*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 *N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 *N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

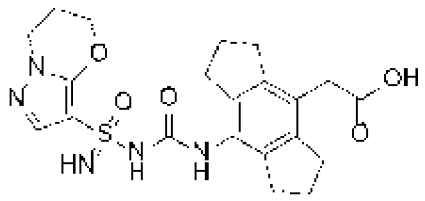
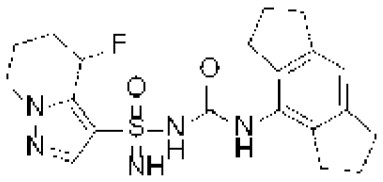
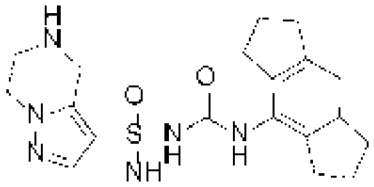
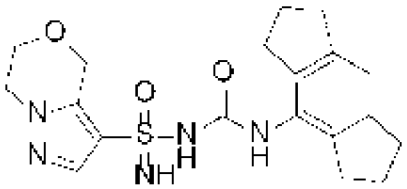
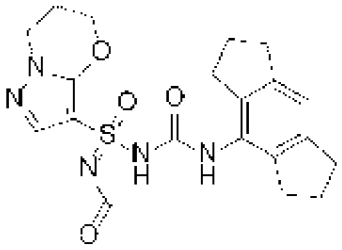
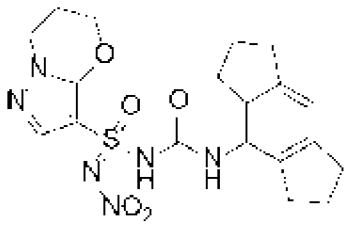
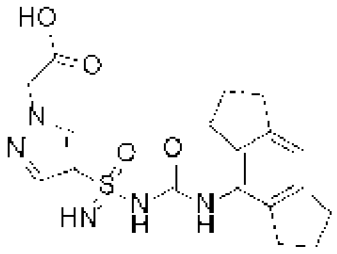
130 131 132		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胰 (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胰 (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胰
133 134		4,4-二氟-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胰
135 136 137 138		6,6-二甲基-*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胰 6,6-二甲基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胰 6,6-二甲基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胰

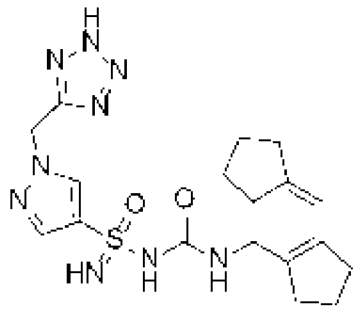
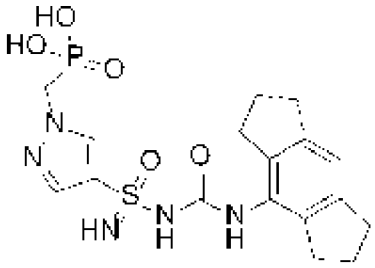
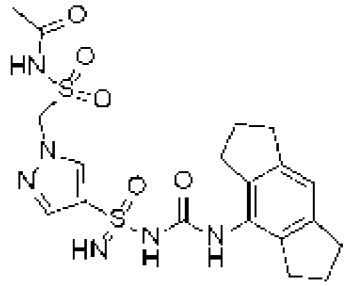
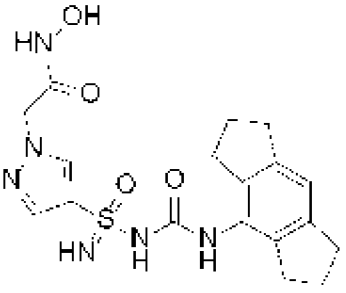
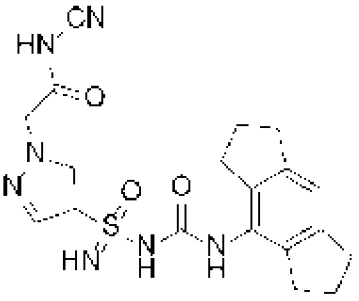
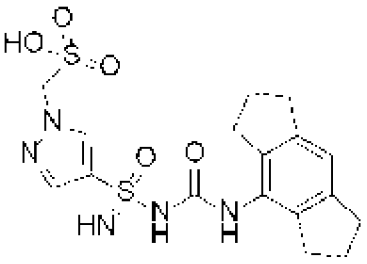
139 140		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺
141 142		*N*'-((2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[*f*]茚-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
143 144 145 146		*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺 *N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺 *N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺

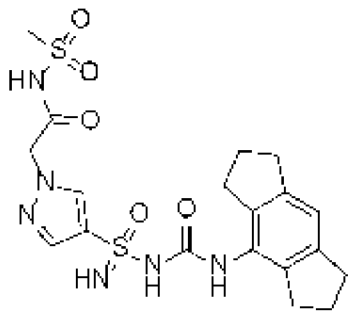
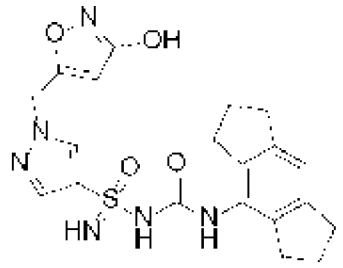
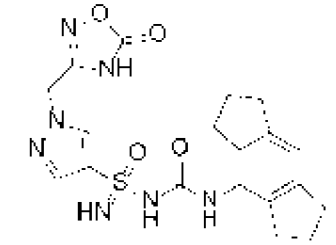
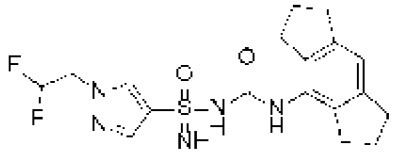
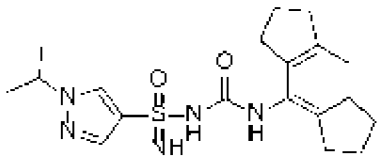
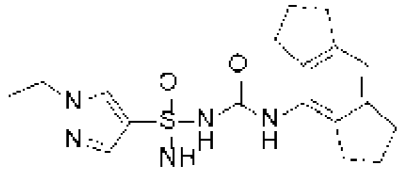
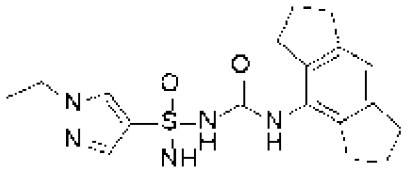
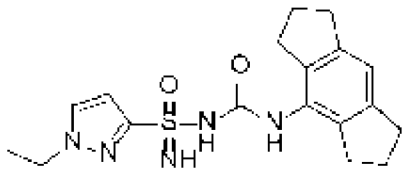
147 148 149 150		6-甲氧基-*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-6-甲氧基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-6-甲氧基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

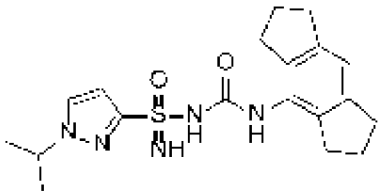
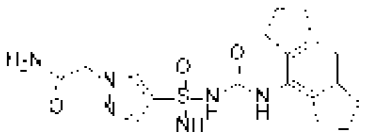
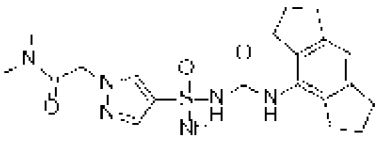
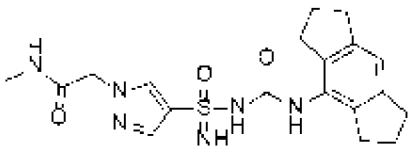
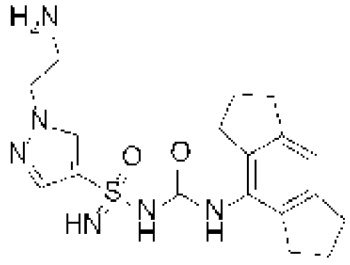
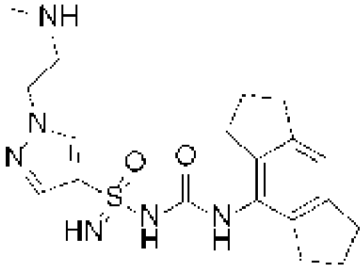
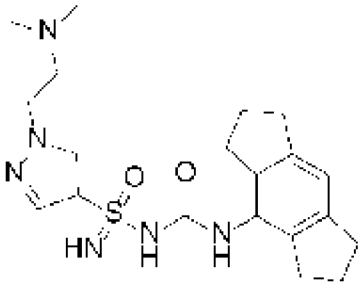
151 152		6-甲氧基-*N*'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 (6*R*)-6-甲氧基-N'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
153 154 155 156		*N*'-((2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 *N*'-(((*S*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 *N*'-(((*R*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
157 158		*N*'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

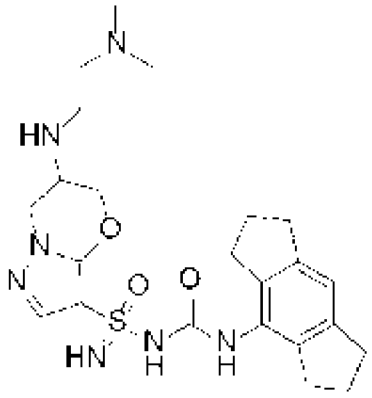
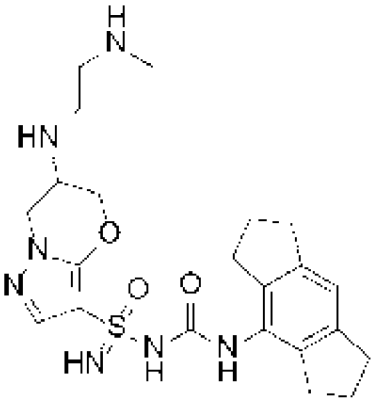
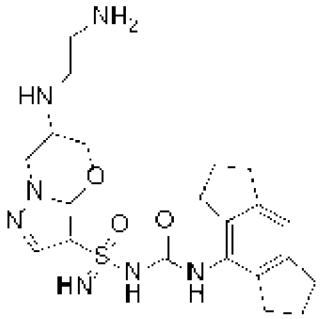
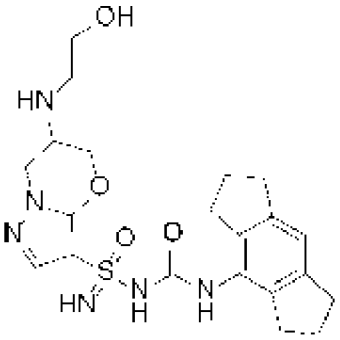
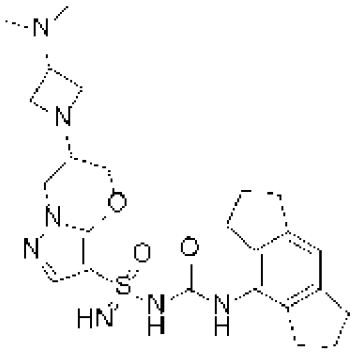
159		N'-((4,6-二異丙基-2-甲氧基嘧啶-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
160		2-((3-(N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氧基)乙酸
161		3-(N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-甲酸
162		6-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
163		N'-((8-((2H-四唑-5-基)甲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
164		2-(8-(3-(6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)乙酸

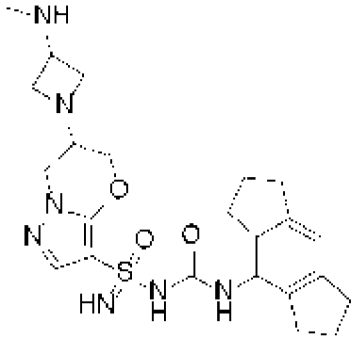
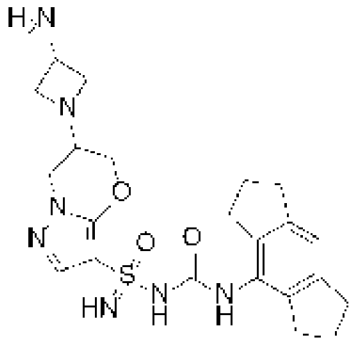
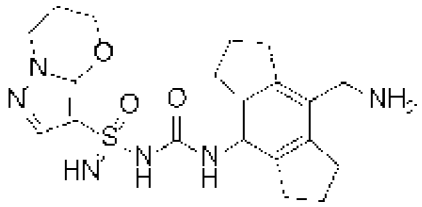
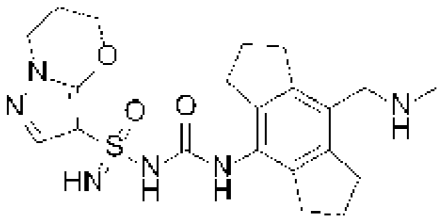
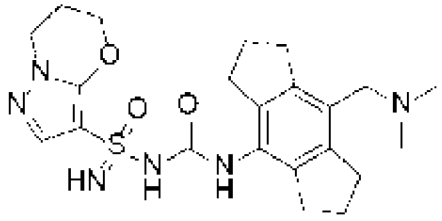
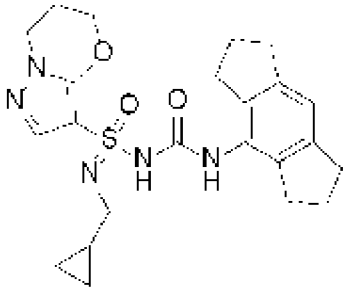
165		((8-(3-(6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)甲基)膦酸
166		4-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺醯胺
167		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-磺醯胺
168		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-3-磺醯胺
169		N-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺
170		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-N'-硝基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
171		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸

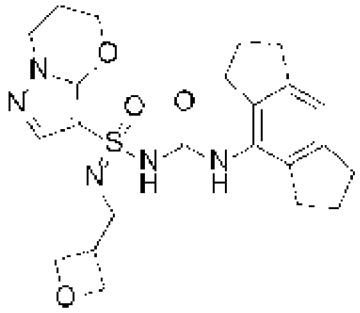
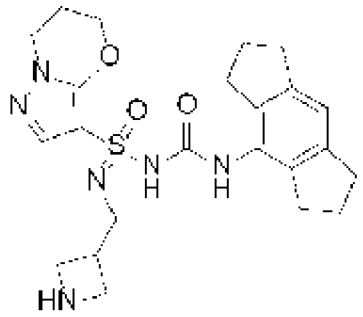
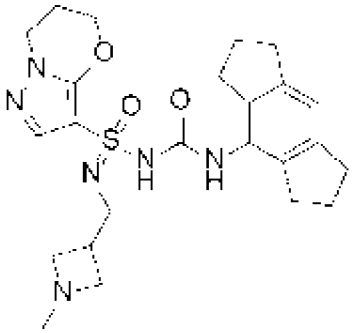
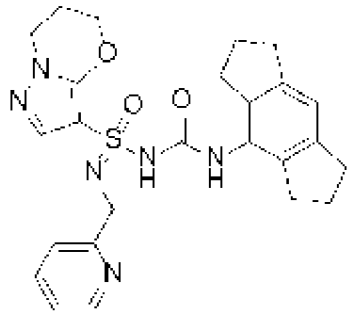
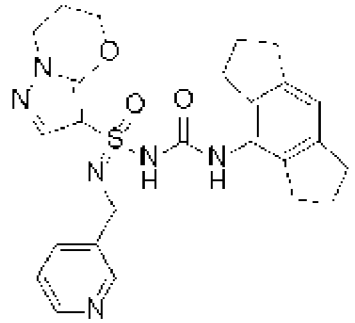
172		1-((2H-四唑-5-基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1H-吡唑-4-磺醯胺
173		((4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-1H-吡唑-1-基)甲基)膦酸
174		N-(((4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-1H-吡唑-1-基)甲基)磺醯基)乙醯胺
175		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-1H-吡唑-1-基)-N-羥基乙醯胺
176		N-氰基-2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-1H-吡唑-1-基)乙醯胺
177		(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-1H-吡唑-1-基)甲磺酸

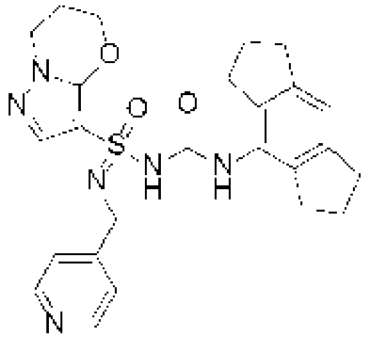
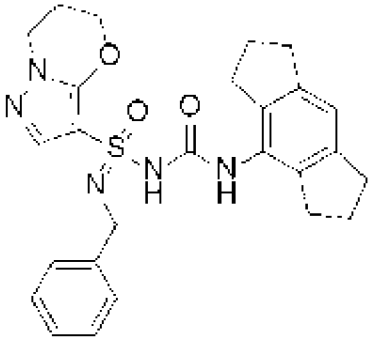
178		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-1H-吡唑-1-基)-N-(甲基磺醯基)乙醯胺
179		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-((3-羥基異噁唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-磺醯胺
180		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-磺醯胺
181		1-(2,2-二氟乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1H-吡唑-4-磺醯胺
182		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基-1H-吡唑-4-磺醯胺
183		1-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1H-吡唑-4-磺醯胺
184		1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1H-吡唑-4-磺醯胺
185		1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1H-吡唑-3-磺醯胺

186		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基-1H-吡唑-3-磺醯胺2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-1H-吡唑-1-基)乙醯胺
187		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-1H-吡唑-1-基)乙醯胺
188		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙醯胺
189		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)磺醯胺基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙醯胺
190		1-(2-胺基乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1H-吡唑-4-磺醯胺
191		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(2-(甲基胺基)乙基)-1H-吡唑-4-磺醯胺
192		1-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1H-吡唑-4-磺醯胺

193		6-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
194		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-(甲基胺基)乙基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
195		6-((2-胺基乙基)胺基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
196		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-羥乙基)胺基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
197		6-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁-1-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

198		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-(甲基胺基)氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
199		6-(3-胺基氮雜環丁-1-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
200		N-((8-(胺基甲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
201		N-((8-((甲基胺基)甲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
202		N-((8-((二甲基胺基)甲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
203		N'-(環丙基甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

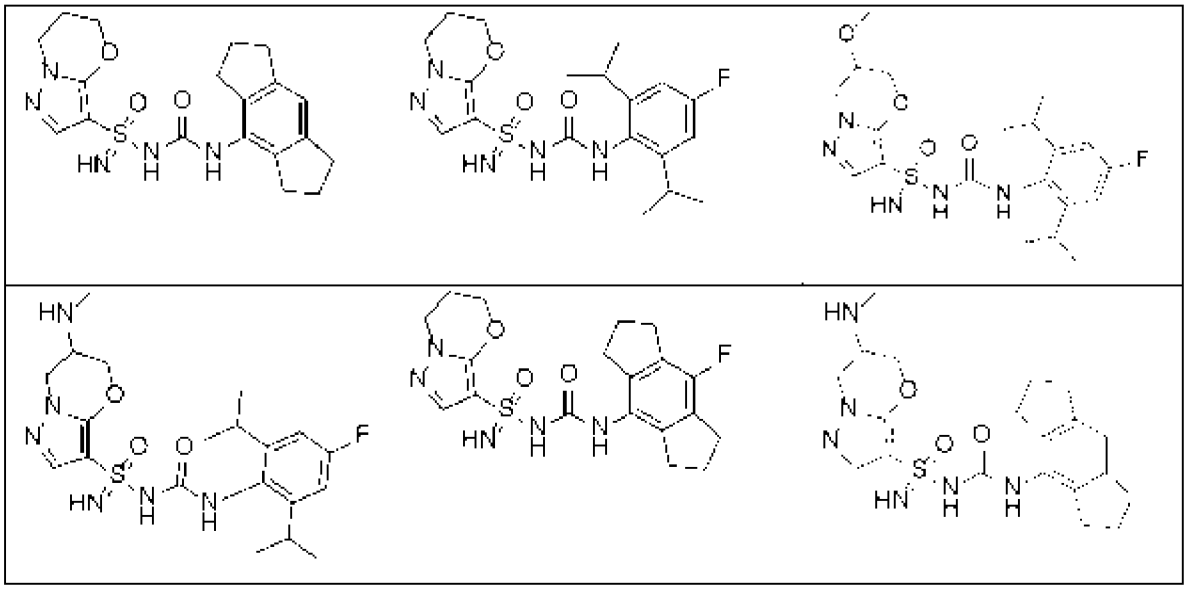
204		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-N'-(環氧丙烷-3-基甲基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
205		N'-(氮雜環丁-3-基甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
206		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-N'-((1-甲基氮雜環丁-3-基)甲基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
207		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-N'-(吡啶-2-基甲基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
208		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-N'-(吡啶-3-基甲基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

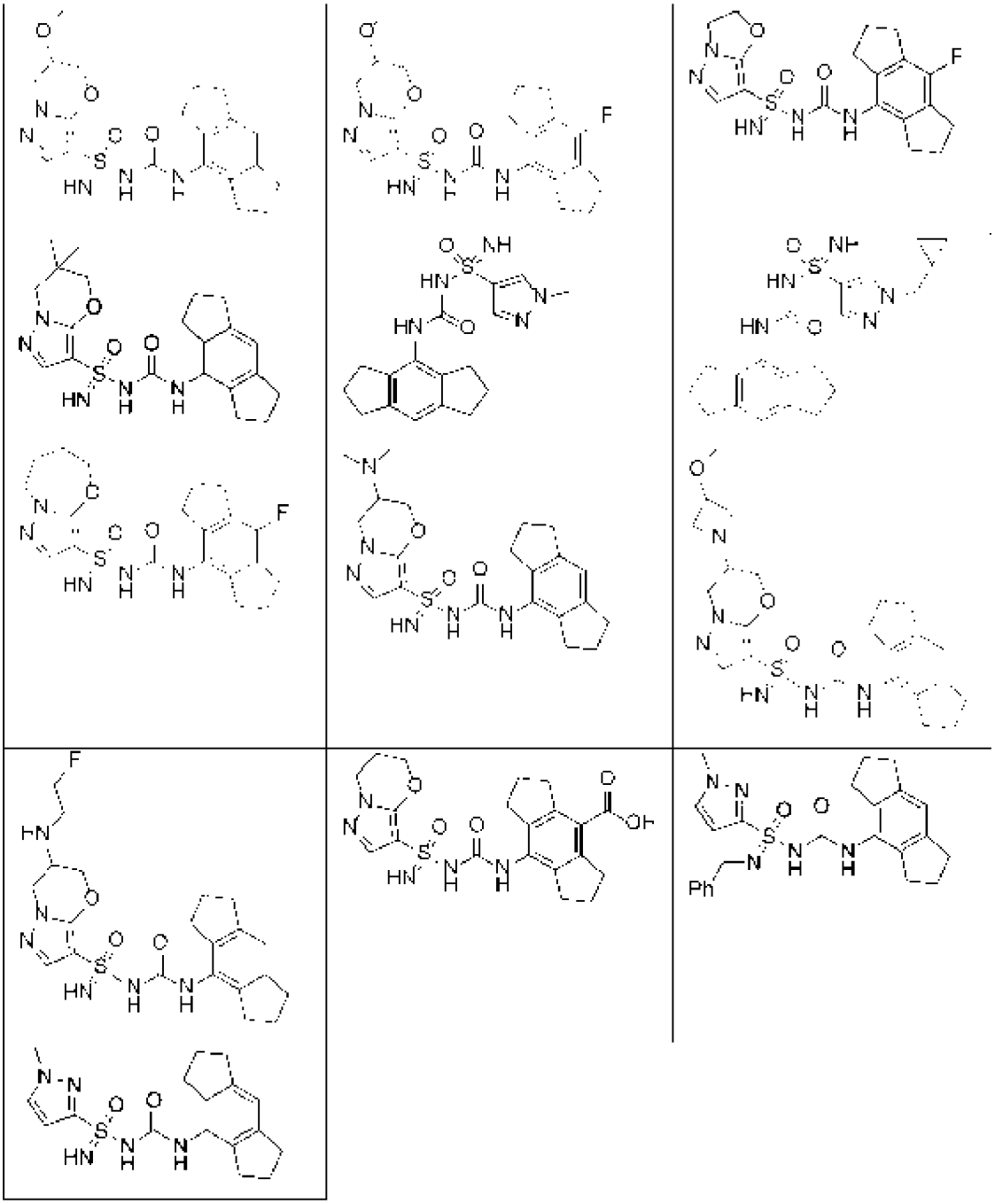
209		N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-N'-(吡啶-4-基甲基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
210		N'-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

【0204】在一些實施例中，提供選自表1中之第1-210號化合物之化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、異構體或互變異構體。在一些實施例中，提供選自表1中之第1-158號化合物之化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、異構體或互變異構體。在一些實施例中，提供選自表1中之第159-158號化合物之化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、異構體或互變異構體。在一些實施例中，化合物係選自表1中之第1-158號化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、異構體或互變異構體。在一些實施例中，化合物係選自表1中之第1-39號化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、異構體或互變異構體。在一些實施例中，化合物係選自表1中之第37、60、68-69、72-73、102-103及159-170號化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、異構體或互變異構體。在一些實施例中，化合物係選自表1中之第171-189號化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合

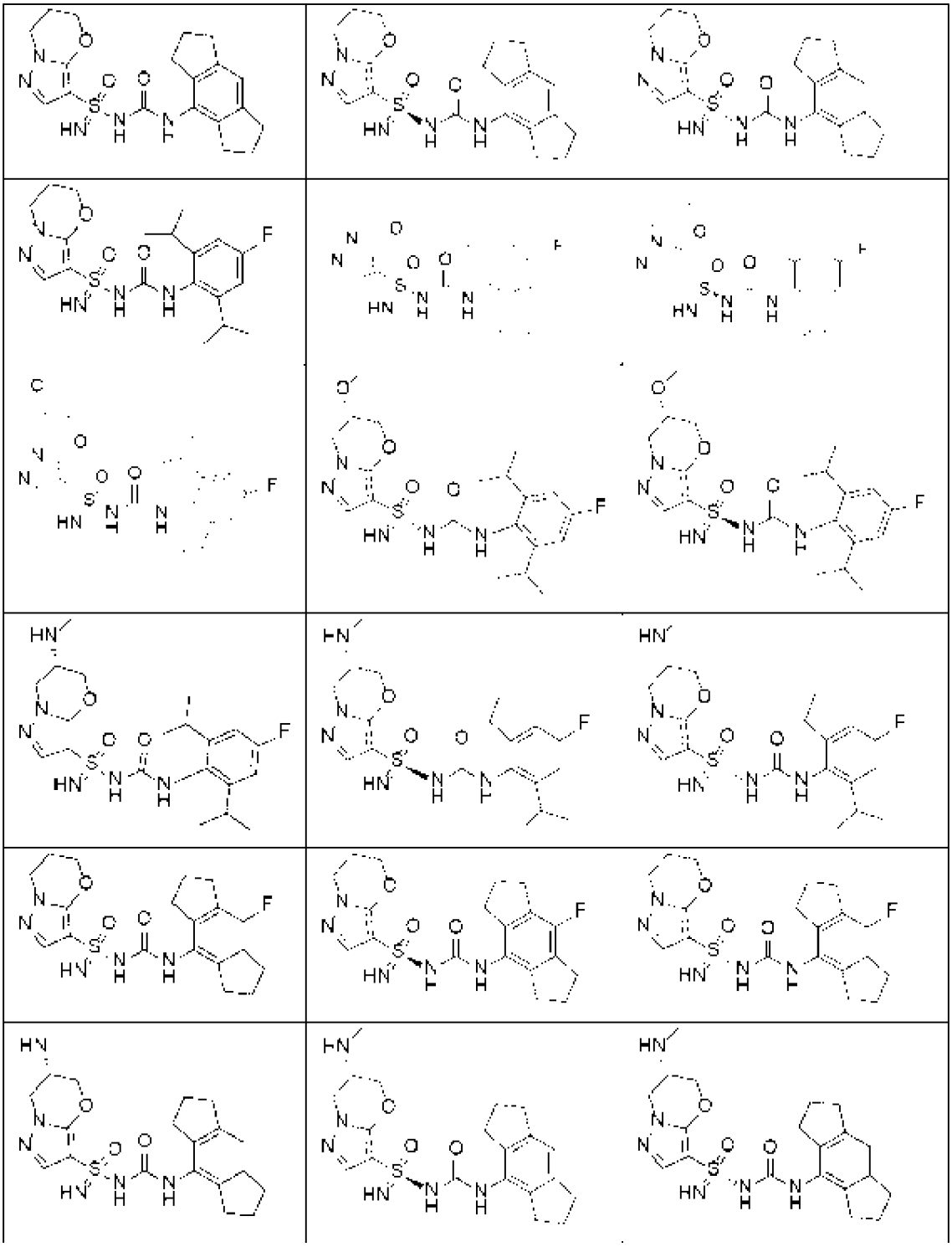
物)、異構體或互變異構體。在一些實施例中，化合物係選自表1中之第190-202號化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、異構體或互變異構體。在一些實施例中，化合物係選自表1中之第203-210號化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、異構體或互變異構體。

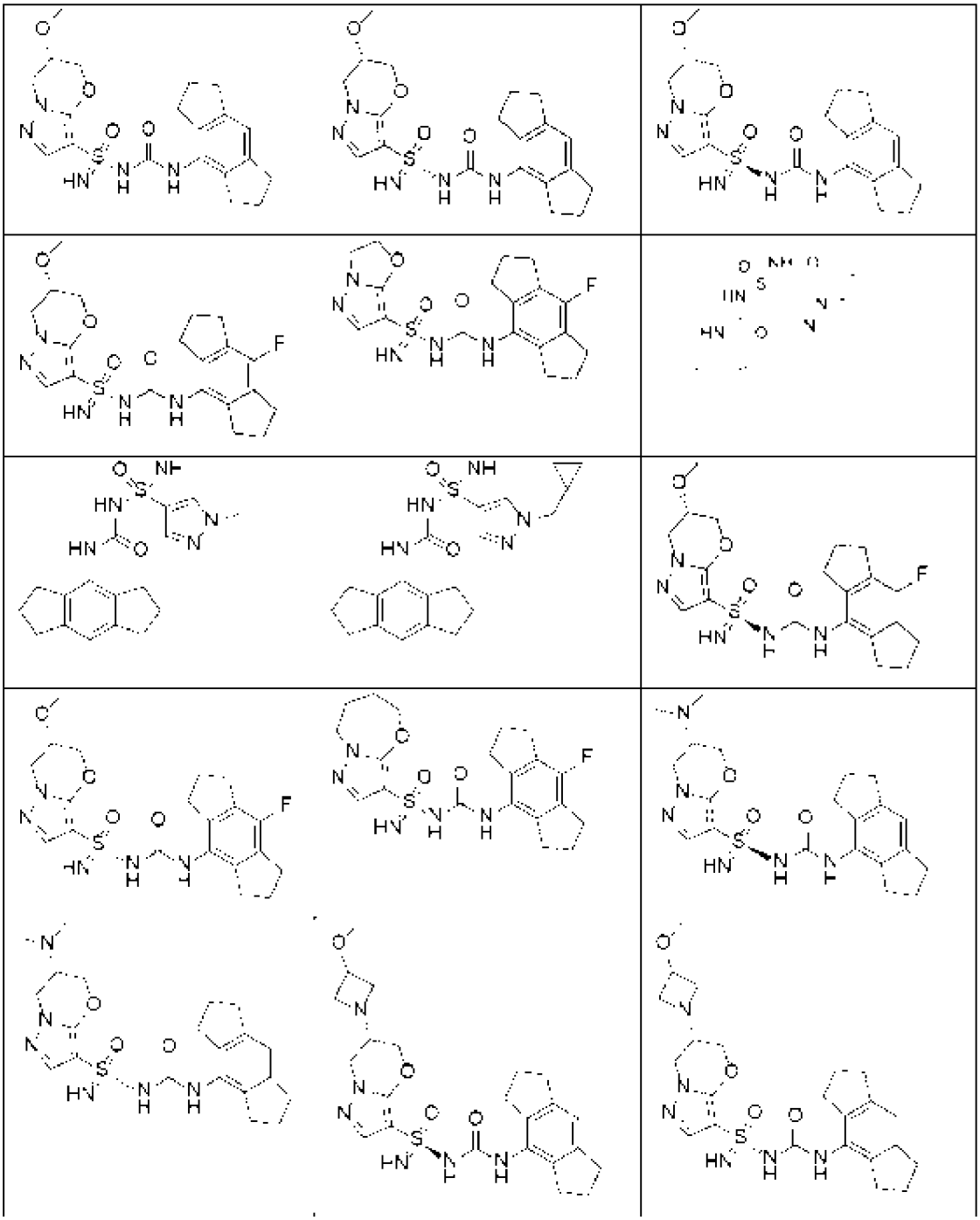
【0205】 在某些實施例中，本發明提供選自由以下組成之群之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體及互變異構體：

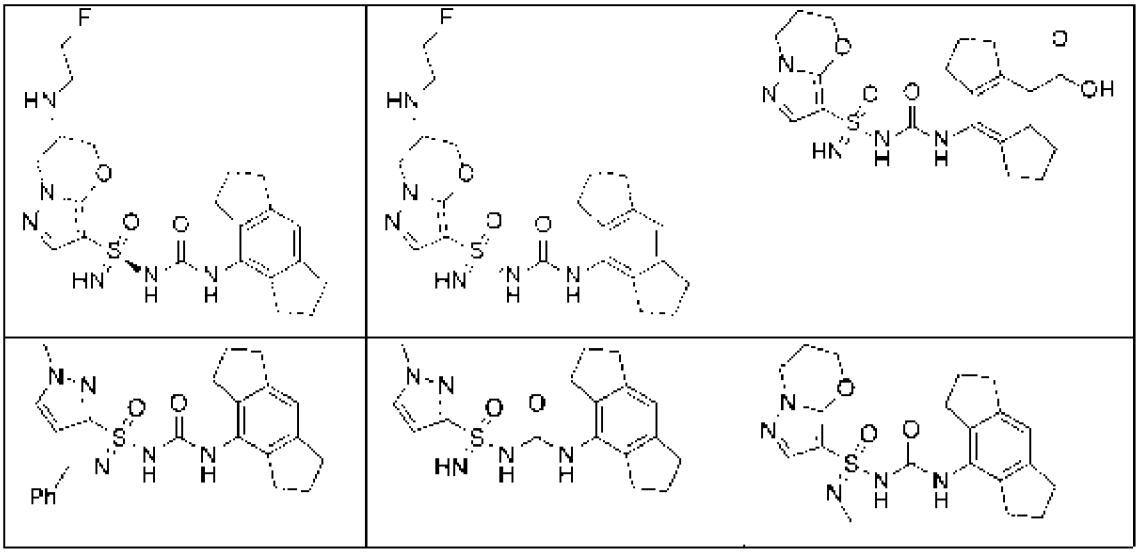




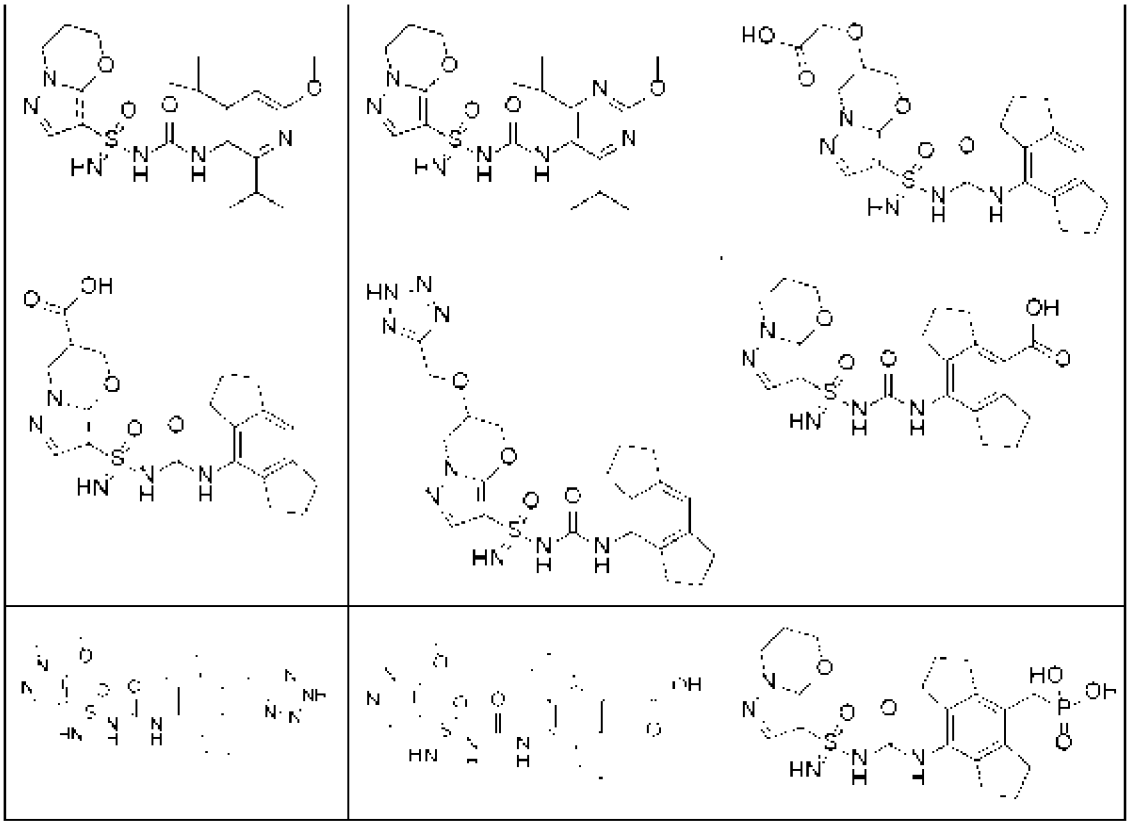
【0206】在某些實施例中，本發明提供選自由以下組成之群之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體及互變異構體：

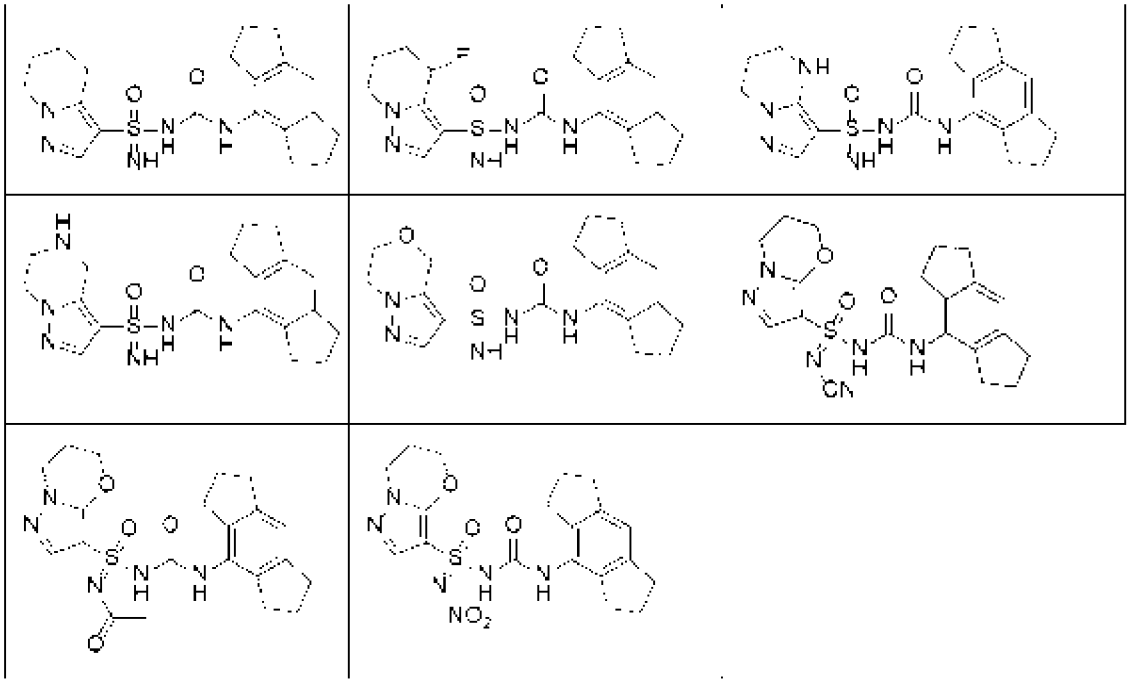




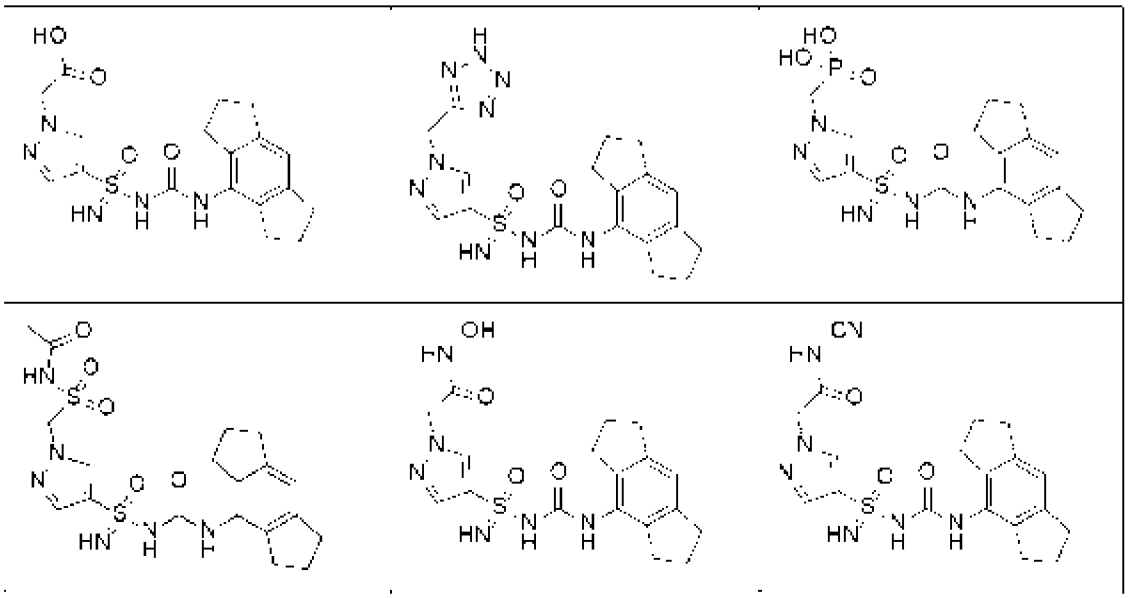


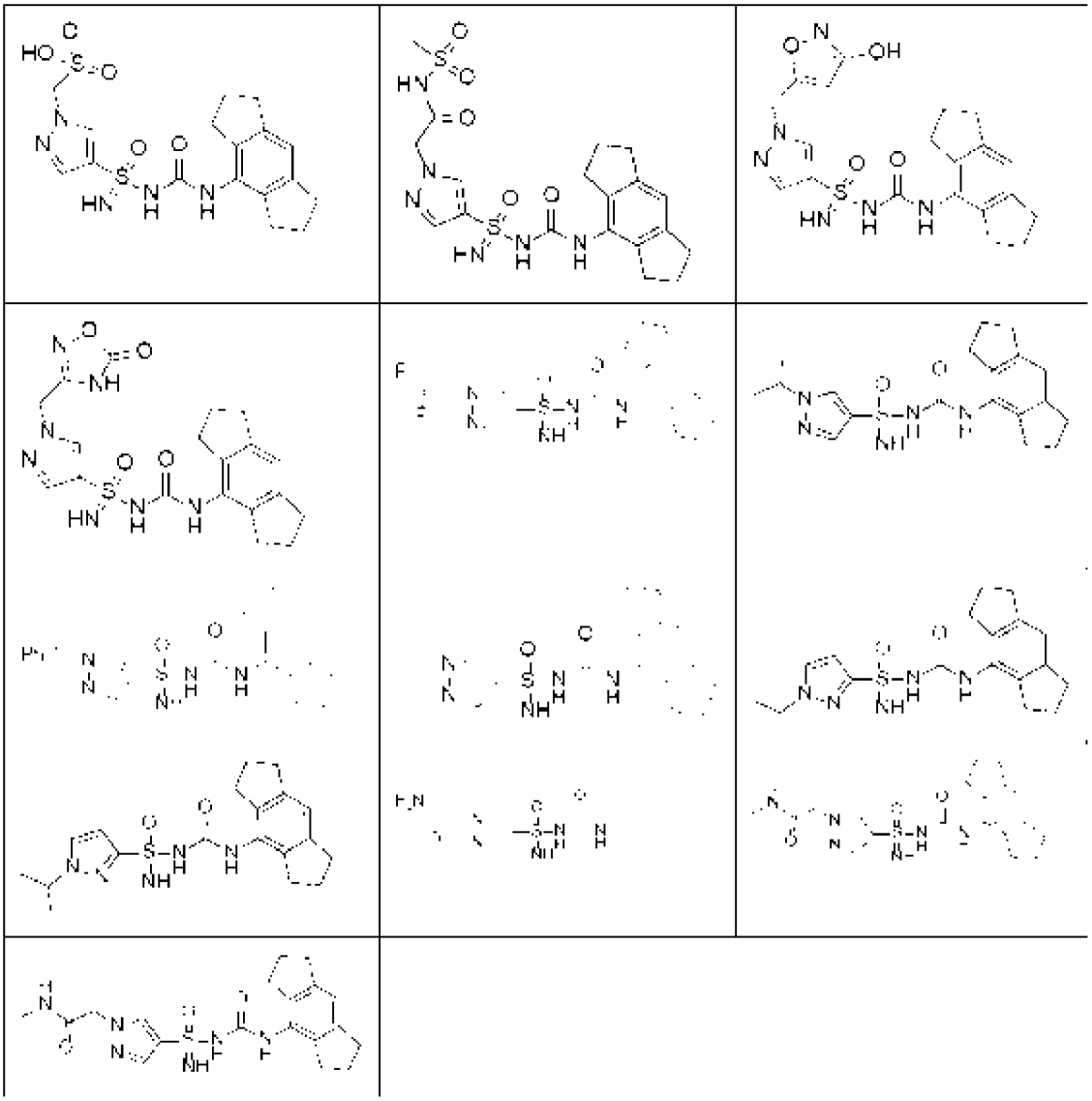
【0207】本發明提供選自由以下組成之群之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體及互變異構體：



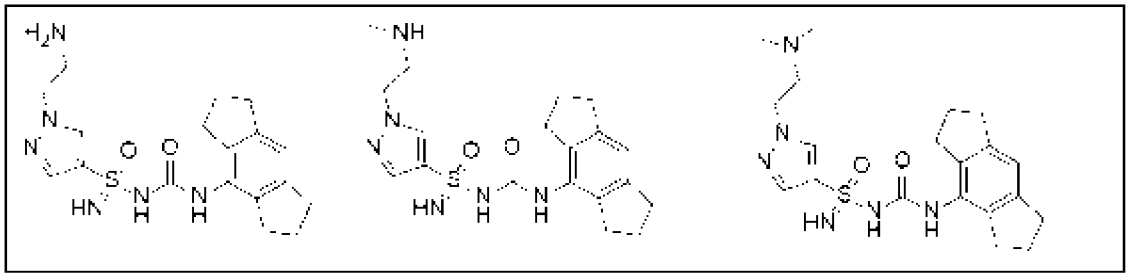


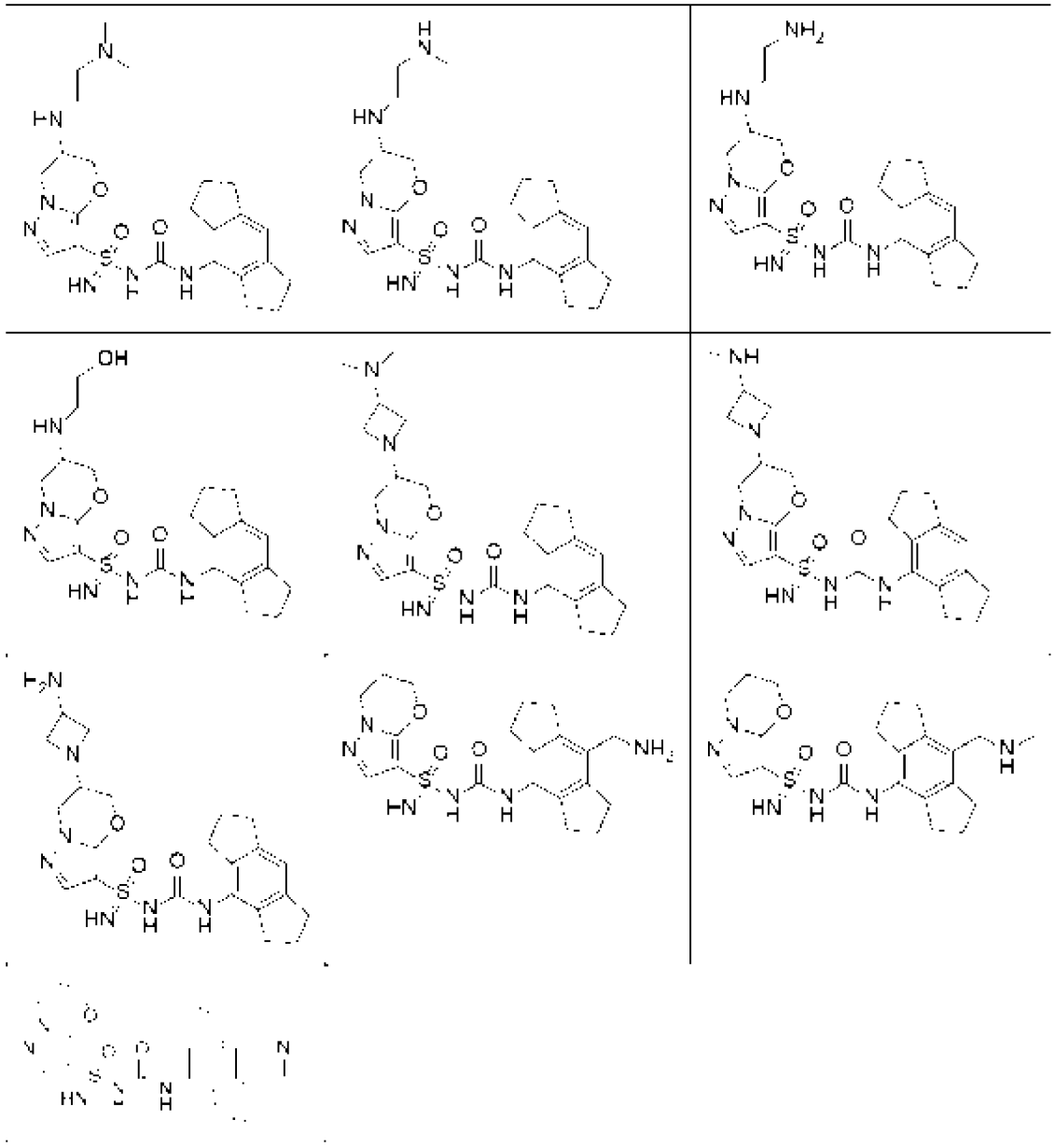
【0208】本發明提供選自由以下組成之群之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體及互變異構體：



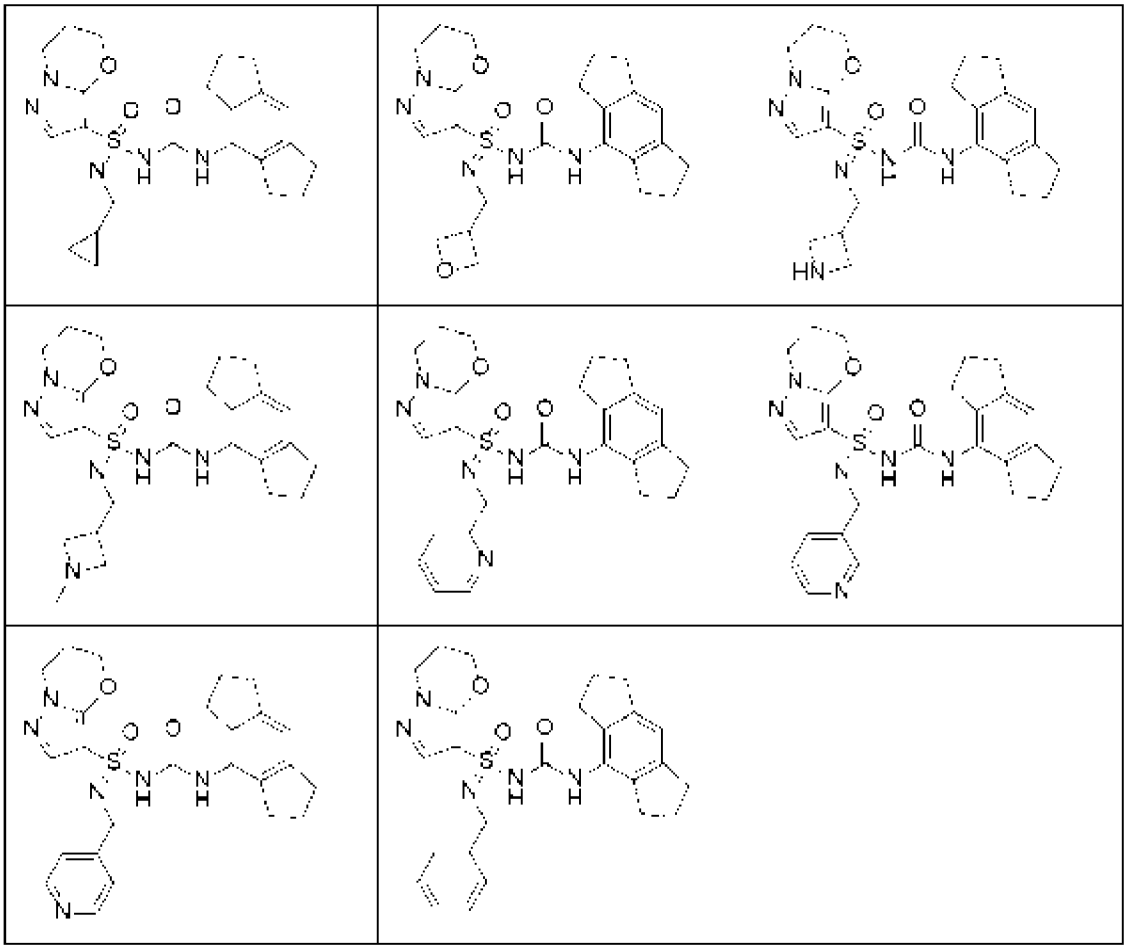


【0209】本發明提供選自由以下組成之群之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體及互變異構體：





【0210】本發明提供選自由以下組成之群之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體及互變異構體：



合成化合物之方法

【0211】 可藉由各種方法(包含標準化學)來製備本發明化合物。適宜合成途徑繪示於本文所給出之反應圖中。

【0212】 可藉由有機合成技術中已知之方法來製備本文所揭示之化合物，如部分地藉由下列合成反應圖所陳述。在本文所闡述之反應圖中，應充分理解，根據一般原理或化學視需要採用敏感或反應性基團之保護基團。根據標準有機合成方法來操縱保護基團(T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第3版, Wiley, New York 1999)。在化合物合成之適當階段使用熟習此項技術者易於瞭解之方法來去除該等基團。所選製程以及反應條件及其執行順序應與本文所揭示化合物之製備一致。

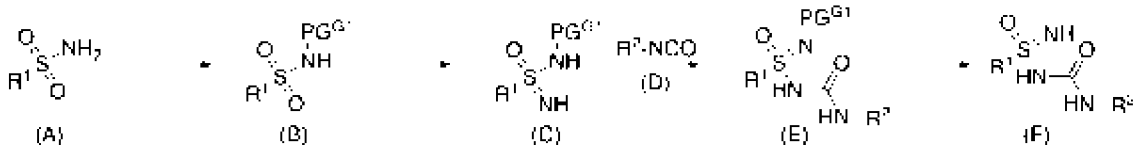
【0213】 熟習此項技術者將認識到在本文所揭示之化合物中是否存在立體中心。在一些實施例中，本發明化合物可以對映異構體或非對映異構體立體異構體之形式存在。因此，本發明包含兩種可能立體異構體(除非指定於合成中)且不僅包含外消旋化合物，且亦包含個別對映異構體及/或非對映異構體。在期望化合物作為單一對映異構體或非對映異構體時，可藉由立體特異性合成或藉由拆分最終產物或任一便利中間體來獲得。舉例而言，可使用對映異構體純之對掌性結構單元來製備對映異構體純之本發明化合物。或者，可對最終化合物之外消旋混合物或高級中間體之外消旋混合物實施如本文所闡述之對掌性純化以產生對映異構體純之期望中間體或最終化合物。在將高級中間體純化成其個別對映異構體之情況下，每一個別對映異構體可單獨用於產生對映異構體純之最終本發明化合物。可藉由業內已知之任一適宜方法來拆分最終產物、中間體或起始材料。例如參見「Stereochemistry of Organic Compounds」，E. L. Eliel, S. H. Wilen及L. N. Mander (Wiley-lnterscience, 1994)。

【0214】 本文所闡述之化合物可自市售起始材料製得或使用已知有機、無機及/或酶促製程來合成。

化合物之製備

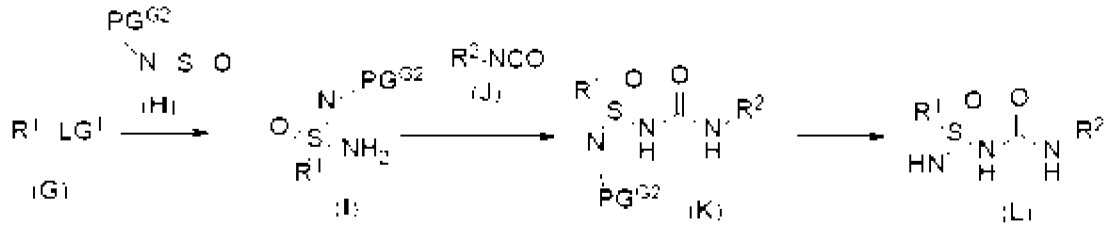
【0215】 舉例而言，可藉由遵循一般反應圖1及2中所概述之步驟來合成本發明化合物，該等反應圖包括組裝本發明化合物之序列實例。起始材料市面有售或藉由所報導文獻中之已知程序或如所闡釋進行製備。較佳方法包含(但不限於)本文所闡述之彼等方法。

一般反應圖1



【0216】 可根據一般反應圖1中所概述之一般程序來製備式I (化合物F)。在一般反應圖1中，PG^{G1}係保護基團。對磺醯胺(A)進行保護以產生經保護磺醯胺(B)。經由活化(亦即去氧氯化或催化)且使用與氨源之反應進行處理(或使用胺以產生R^{100}-未展示)來將經保護磺醯胺(B)轉化成經保護磺醯脒(C)。使經保護磺醯脒(C)與異氰酸酯(D)進行反應以產生化合物(E)。然後，對化合物(E)實施去保護以產生化合物(F)。

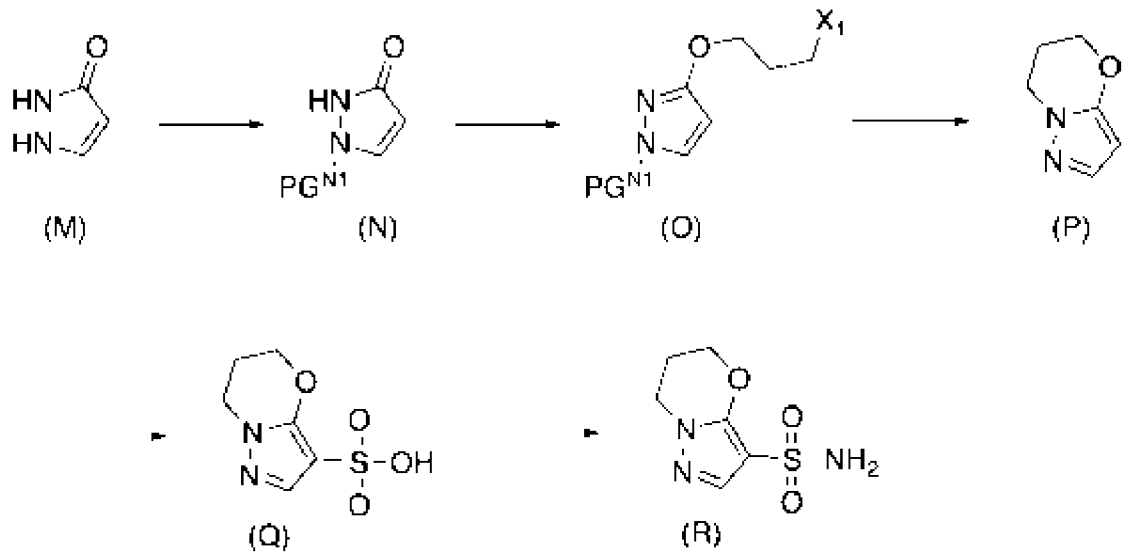
一般反應圖2



【0217】 亦可根據一般反應圖2中所概述之一般程序來製備式I (化合物L)。在一般反應圖2中，PG^{G2}係保護基團且LG^{1}係離去基團(通常係鹵素，其可活化為反應性物質，亦即經由鋰-鹵素交換)。使化合物(G)及化合物(H)進行反應，隨後活化並使用氨源(已繪示)或一級胺(對於經取代N-R^{100}而言，未繪示)處理以產生經保護磺醯脒(I)。然後，對化合物(K)實施去保護以產生化合物(L)。

【0218】 一般反應圖3展示R^{1}部分之代表性合成。

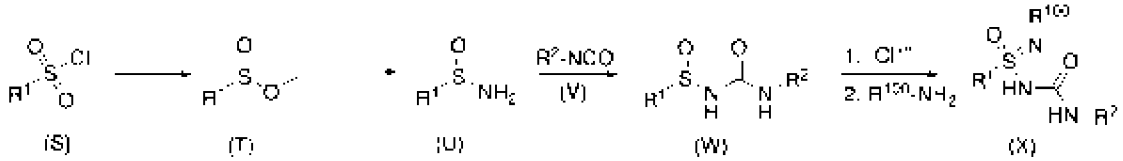
一般反應圖3



【0219】 一般反應圖3展示化合物(R)或其鹽或溶劑合物之製備。在一般反應圖3中，X^1係鹵素(例如氯、溴、碘或氟)、磺酸酯(例如間硝基苯磺酸酯、甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)、硝酸酯、磷酸酯或其他適宜離去基團且PG^{N1}係胺基保護基團。

【0220】 對化合物(M)實施保護以產生化合物(N)。然後(例如)使用光延反應(Mitsonobu reaction)對化合物(N)實施烷基化以形成化合物(O)。使化合物(O)經受去保護及環化以形成化合物(P)。然後，使化合物(P)與磺化試劑進行反應以形成化合物(Q)。然後，活化(亦即經由氯化)化合物(Q)且然後與氨源進行反應以形成化合物(R)。或者，可對化合物(P)實施溴化以得到起始材料(例如一般反應圖2中之化合物(G))。

一般反應圖4



【0221】 可根據一般反應圖4中所概述之一般程序來製備式I (化合物X)。經由還原、隨後形成亞磺醯氯且隨後酯化來將磺醯氯(S)轉化成亞磺酸甲酯(T)。經由與胺源(例如LiHMDS)進行反應、隨後水解來將亞磺酸

甲酯(T)轉化成亞磺醯胺(U)。使亞磺醯胺(U)與異氰酸酯(V)進行反應以產生化合物(W)。然後，經由氧化型氯化且隨後與胺或氨源進行反應來將化合物(W)轉化成磺醯脒(X)。

醫藥組合物

【0222】 所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體可單獨使用，但通常以醫藥組合物形式來投與，其中組合一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體(活性成分)與醫藥上可接受之佐劑或載劑。用於選擇及製備適宜醫藥組合物之習用程序闡述於(例如)「Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs」 M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988中，該文獻之全部內容以引用方式併入本文中。在某些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構體、前藥及互變異構體係呈水合物形式。

【0223】 端視投與模式，醫藥組合物將包括約0.05 wt% (重量百分比)至約99 wt%、更特別約0.05 wt%至約80 wt%、仍更特別約0.10 wt%至約70 wt%及甚至更特別約0.10 wt%至約50 wt%之一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體，所有重量百分比皆係基於總組合物。

【0224】 本發明亦提供一種醫藥組合物，其包括一或多種如前文定義之所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體以及醫藥上可接受之載劑。

【0225】 本發明另外提供一種製備本發明醫藥組合物之方法，其包括混合一或多種如前文定義之所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑

合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體與醫藥上可接受之佐劑或載劑。亦可根據習用混合、粒化或塗覆方法來製備本發明醫藥組合物。

【0226】 本發明醫藥組合物可包括治療有效量之一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體與一或多種醫藥上可接受之載劑調配在一起。可用作醫藥上可接受之載劑之材料之一些實例係糖類，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀黃著膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，例如可可脂及栓劑蠟；油類，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，例如丙二醇；酯類，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer’s solution)；乙醇；及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒相容潤滑劑，例如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，以及著色劑、釋放劑、塗覆劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑，根據調配者之判斷，防腐劑及抗氧化劑亦可存在於醫藥組合物中。

【0227】 端視預期投與模式，所揭示醫藥組合物可呈固體、半固體或液體劑型，例如可注射物、錠劑、栓劑、丸劑、時間釋放型膠囊、酏劑、酊劑、乳液、糖漿、粉劑、液體、懸浮液或諸如此類，其有時呈單位劑量且與習用醫藥實踐一致。該等模式可包含全身性或局部投與，例如經口、經鼻、非經腸(如藉由靜脈內(濃注及輸注)、肌內或皮下注射)、經皮、經陰道、經頰、經直腸或局部(如藉由粉劑、軟膏或滴劑)投與模式。該等模式亦可包含經腦池內、經腹膜腔內、以口服或鼻噴霧劑形式或以液體氣溶膠或吸入用乾粉醫藥組合物之形式。在一些實施例中，包括一或多

種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之本發明醫藥組合物係用於經口投與。在一些實施例中，包括一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之本發明醫藥組合物係用於靜脈內投與。

【0228】 用於經口投與之固體劑型可包含膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及粒劑。在該等固體劑型中，一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體可與至少一種諸如以下等醫藥上可接受之惰性賦形劑或載劑混合：稀釋劑、填充劑或增量劑、黏合劑、保濕劑、崩解劑、溶液阻滯劑、吸收加速劑、潤濕劑、吸收劑、潤滑劑、乳化劑或分散劑及/或增強一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之吸收之試劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，該劑型亦可包括緩衝劑。

【0229】 在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可採用相似類型之固體醫藥組合物作為填充劑。

【0230】 錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及外殼，例如腸溶包衣及醫藥調配領域熟知之其他包衣。其可視情況含有遮光劑且亦可為視情況以延遲方式僅或優先在腸道之某一部分中釋放一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之組合物。可使用之包埋用組合物之實例包含聚合物質及蠟。

【0231】 一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物

(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體亦可與一或多種如本文所述之賦形劑形成微囊化形式。錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及包殼，例如腸溶包衣、釋放控制包衣及醫藥調配領域熟知之其他包衣。在該等固體劑型中，可將一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體與至少一種惰性稀釋劑(例如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。該等劑型除惰性稀釋劑外亦可包括如同通常實踐一般之其他物質，例如壓片潤滑劑及其他壓片助劑(例如硬脂酸鎂及微晶纖維素)。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，該等劑型亦可包括緩衝劑。其可視情況含有失透劑且可為視情況以延遲方式僅或優先在腸道之某一部分中釋放一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之組合物。可使用之包埋組合物之實例可包含聚合物質及蠟。

【0232】 用於經口投與之液體劑型可包含醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體外，液體劑型亦可含有業內通常使用之惰性稀釋劑(例如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及山梨醇酐之脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑外，經口醫藥組合物亦可包含佐劑，例如，潤濕劑、乳化及懸浮劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑。

【0233】 可根據已知技術使用適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配包括一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合

物)、異構體、前藥及互變異構體之可注射醫藥組合物(例如無菌可注射水性或油性懸浮液)。無菌可注射醫藥組合物亦可為存於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。可用之可接受媒劑及溶劑尤其係水、林格氏溶液、1%利多卡因(lidocaine)、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。另外，通常採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用包含合成甘油單酸酯或甘油二酸酯之任一溫和不揮發性油。另外，在可注射組合物中可使用諸如油酸等脂肪酸。

【0234】 可注射醫藥組合物可(例如)藉由藉助細菌截留過濾器過濾或藉由納入殺菌劑來進行滅菌，該等殺菌劑呈可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體醫藥組合物形式。

【0235】 為延長一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之效應，可期望減緩來自皮下或肌內注射之一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之吸收。此可藉由使用具有較差水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來達成。一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之吸收速率則取決於其溶解速率，後者繼而可取決於晶體大小及結晶形式。或者，可藉由將一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體溶解或懸浮於油性媒劑中來延遲吸收非經腸投與之一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體。藉由在生物可降解聚合物(例如聚交酯-聚乙醇酸交酯)中形成一或多種所揭示化合

物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之微膠囊基質來製備可注射儲積形式。端視一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體對聚合物之比率及所用特定聚合物之性質，可控制一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包含聚(原酸酯)及聚(酐)。亦可藉由將一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體包裹於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲積可注射醫藥組合物。

【0236】 用於直腸或陰道投與之醫藥調配物可為栓劑，該栓劑可藉由將一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體與適宜非刺激性賦形劑或載劑(例如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在室溫下為固體，但在體溫下為液體，且由此將在直腸或陰道腔中融化並釋放一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體。

【0237】 一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體亦可調配為栓劑，可使用聚伸烷基二醇(例如丙二醇)作為載劑自脂肪乳液或懸浮液來製備該栓劑。

【0238】 用於局部或經皮投與一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之劑型包含軟膏、膏、乳霜、洗劑、凝膠、粉劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼劑。可視需要將一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例

如水合物)、異構體、前藥及互變異構體與醫藥上可接受之載劑及任何所需防腐劑或緩衝劑在無菌條件下混合。眼用醫藥組合物、滴耳劑及諸如此類亦涵蓋於本發明範圍內。

【0239】 除一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體外，該等軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有賦形劑，例如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石粉及氧化鋅或其混合物。

【0240】 一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體亦可經調配以用作局部粉劑及噴霧劑，除一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體外，該等局部粉劑及噴霧劑亦可含有賦形劑(例如乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或該等物質之混合物)。另外，噴霧劑可含有常用推進劑，例如氯氟烴。

【0241】 經皮貼劑之額外優點在於將化合物受控遞送至身體中。該等劑型可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製備。亦可使用吸收增強劑來增加一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體穿過皮膚之通量。可藉由提供速率控制膜或藉由將一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

【0242】 本發明醫藥組合物亦可經調配以作為液體氣溶膠或可吸入乾粉來遞送。液體氣溶膠醫藥組合物可主要霧化成可遞送至終末及呼吸性

細支氣管中之粒度。可將液體氣溶膠及可吸入乾粉醫藥組合物遞送穿過支氣管內數而到達終末細支氣管且最終到達實質組織。

【0243】 可使用氣溶膠形成裝置(例如噴射器、振動多孔板或超音波噴霧器)來遞送本發明之氣溶膠化醫藥組合物，該氣溶膠形成裝置經選擇以容許形成質量中值平均直徑主要介於1 μm至5 μm之間之氣溶膠顆粒。另外，該醫藥組合物可具有平衡之滲透性離子強度及氯化物濃度以及能夠遞送有效劑量之一或多種所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之最小可氣溶膠化體積。另外，氣溶膠化醫藥組合物不會負面損害氣道功能且並不引起不期望副效應。

【0244】 適於投與本發明之氣溶膠醫藥組合物之氣溶膠化裝置包含(例如)噴射器、振動多孔板、超音波噴霧器及激活乾粉吸入器，該等裝置能夠將本發明醫藥組合物霧化成主要在1-5 pm大小範圍內之氣溶膠粒度。主要在本申請案中意指，所生成所有氣溶膠顆粒之至少70%但視情況大於90%在1 μm至5 μm範圍。噴射式噴霧器藉由空氣壓力工作以將液體溶液分解成氣溶膠液滴。振動多孔板噴霧器藉由使用由快速振動多孔板產生之音波真空來工作以將溶劑液滴擠出穿過多孔板。超音波噴霧器藉由將液體剪切成較小氣溶膠液滴之壓電晶體來工作。可利用各種適宜裝置，例如AeroNeb及AeroDose振動多孔板噴霧器(AeroGen, Inc., Sunnyvale, Calif.)、Sidestream7噴霧器(Medic-Aid Ltd., West Sussex, England)、Pari LC7及Pari LC Star7噴射式噴霧器(Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va.)以及Aerosonic (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany)及UltraAire7 (Omron

Healthcare, Inc., Vernon Hills, Ill.)超音波噴霧器。

使用方法

【0245】 所揭示化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體以及組合物可用作醫藥，如本文所論述。

【0246】 本發明提供治療病症之方法，其包含以下步驟：投與有效量之一或多種本發明化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體以由此治療有需要之個體之病症。

【0247】 本發明提供治療病症之方法，其包含以下步驟：投與有效量之一或多種本發明醫藥組合物以由此治療有需要之個體之病症。

【0248】 本發明提供一或多種本發明化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體或一或多種本發明醫藥組合物，其用於治療有需要之個體之病症。

【0249】 本發明提供一或多種本發明化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之用途，其用於治療有需要之個體之病症。本發明亦提供一或多種本發明化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之用途，其用於治療有需要之個體之病症，其中該病症對發炎體抑制具有反應。

【0250】 本發明提供一或多種本發明組合物之用途，其用於治療有需要之個體之病症。本發明亦提供一或多種本發明組合物之用途，其用於治療有需要之個體之病症，其中該病症對發炎體抑制具有反應。

【0251】 本發明提供一或多種本發明化合物及其醫藥上可接受之

鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之用途，其用以製造用於治療病症之藥劑。本發明亦提供一或多種本發明化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之用途，其用以製造用於治療對發炎體抑制具有反應之病症之藥劑。

【0252】 本發明提供一或多種本發明組合物之用途，其用以製造用於治療病症之藥劑。本發明亦提供一或多種本發明組合物之用途，其用以製造用於治療對發炎體抑制具有反應之病症之藥劑。

【0253】 本發明提供一或多種本發明化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之用途，其用作用於治療病症之藥劑。

【0254】 本發明提供一或多種本發明組合物之用途，其用作用於治療病症之藥劑。

【0255】 在一些實施例中，病症係對抑制發炎體活化具有反應者。在一些實施例中，病症係對抑制NLRP3發炎體之活化具有反應者。

【0256】 根據一些實施例，一或多種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體,或本發明醫藥組合物可用作NLRP3之特異性抑制劑。

【0257】 在一些實施例中，病症對調節IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22、IL-33及Th17細胞中之一或多者具有反應。在一些實施例中，病症對調節IL-1β及IL-18中之一或多者具有反應。

【0258】 在一些實施例中，調節係抑制IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22及IL-33中之一或多者。在一些實施例中，調節係抑制IL-1β及IL-18中之一或多者。

【0259】 在一些實施例中，藉由抑制IL-17之產生及/或分泌來調節Th17細胞。

【0260】 在一些實施例中，病症係免疫系統、心血管系統、內分泌系統、胃腸道、腎系統、呼吸系統、中樞神經系統之病症，係癌症或其他惡性腫瘤及/或係由病原體引起或與其有關。

【0261】 應瞭解，根據病症之廣泛類別定義之一般實施例並不互相排斥。就此而言，任一特定病症可根據本文所揭示之一個以上之一般實施例進行分類。一非限制性實例係I型糖尿病，其係自體免疫疾病及內分泌系統疾病。

【0262】 在一些實施例中，病症係免疫系統之病症。在一些實施例中，病症係發炎性病症或自體免疫病症。

【0263】 在一些實施例中，病症係肝病症。

【0264】 在一些實施例中，病症係肺病症。

【0265】 在一些實施例中，病症係皮膚病症。

【0266】 在一些實施例中，病症係心血管系統之病症。

【0267】 在一些實施例中，病症係癌症、腫瘤或其他惡性腫瘤。如本文中所使用，癌症、腫瘤及惡性腫瘤係指特徵在於以下各項之病症或與該等病症有關之細胞或組織：反常或異常細胞增殖、分化及/或遷移且通常伴有包含一或多種基因突變或與腫瘤形成有關之其他基因變化之反常或異常分子表型、表現腫瘤標記物、損失腫瘤抑制表現或活性及/或反常或異常細胞表面標記物表現。在一些實施例中，癌症、腫瘤及惡性腫瘤可包含肉瘤、淋巴瘤、白血病、實體腫瘤、母細胞瘤、神經膠質瘤、癌瘤、黑色素瘤及轉移性癌症，但並不限於此。癌症、腫瘤及惡性腫瘤之較全面清

單可參見國家癌症研究院(National Cancer Institutes)之網站http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphalist，其全部內容以引用方式併入本文中。

【0268】在一些實施例中，病症係腎系統之病症。

【0269】在一些實施例中，病症係胃腸道之病症。

【0270】在一些實施例中，病症係呼吸系統之病症。

【0271】在一些實施例中，病症係內分泌系統之病症。

【0272】在一些實施例中，病症係中樞神經系統(CNS)之病症。

【0273】在一些實施例中，病症係由病原體引起，或與其有關。病原體可為病毒、細菌、原生生物、蠕蟲或真菌或任一能夠感染哺乳動物之其他生物體，但並不限於此。

【0274】病毒之非限制性實例包含流行性感冒病毒、巨細胞病毒、艾伯斯坦-巴爾病毒(Epstein Barr Virus)、人類免疫缺陷病毒(HIV)、甲病毒屬(Alphavirus) (例如屈公病毒(Chikungunya virus)及羅氏河病毒(Ross River virus))、黃病毒(flavivirus) (例如登革熱病毒(Dengue virus)、茲卡病毒(Zika virus)及乳頭瘤病毒)，但並不限於此。

【0275】病原性細菌之非限制性實例包含金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)、炭疽芽孢桿菌(Bacillus anthracis)、百日咳桿菌(Bordatella pertussis)、白喉棒狀桿菌(Corynebacterium diptheriae)、破傷風梭菌(Clostridium tetani)、肉毒梭菌(Clostridium botulinum)、肺炎鏈球菌(Streptococcus pneumoniae)、釀膿鏈球菌(Streptococcus pyogenes)、單核球增多性李氏菌(Listeria monocytogenes)、流行性感冒嗜血桿菌(Hemophilus influenzae)、多殺性

巴氏桿菌(Pasteureiia multicida)、痢疾志賀桿菌(Shigella dysenteriae)、結核分枝桿菌(Mycobacterium tuberculosis)、麻瘋分枝桿菌(Mycobacterium leprae)、肺炎支原體(Mycoplasma pneumoniae)、人型支原體(Mycoplasma hominis)、腦膜炎雙球菌(Neisseria meningitidis)、淋病雙球菌(Neisseria gonorrhoeae)、立氏立克次氏體(Rickettsia rickettsii)、嗜肺軍團菌(Legionella pneumophila)、克雷伯氏肺炎菌(Klebsiella pneumoniae)、銅綠假單胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、痤瘡丙酸桿菌(Proionibacterium acnes)、梅毒密螺旋體(Treponema pallidum)、沙眼披衣菌(Chlamydia trachomatis)、霍亂弧菌(Vibrio cholerae)、鼠傷寒沙門桿菌(Salmonella typhimurium)、傷寒沙門桿菌(Salmonella typhi)、伯氏疏螺旋體(Borrelia burgdorferi)及鼠疫耶爾辛氏菌(Yersinia pestis)，但並不限於此。

【0276】 原生生物之非限制性實例包含瘧原蟲屬(*Plasmodium*)、巴貝蟲屬(*Babesia*)、賈第蟲屬(*Giardia*)、內阿米巴屬(*Entamoeba*)、利什曼原蟲(*Leishmania*)及錐蟲(*Trypanosome*)，但並不限於此。

【0277】 蠕蟲之非限制性實例包含寄生蟲，包含血吸蟲、蛔蟲、絛蟲及吸蟲，但並不限於此。

【0278】 真菌之非限制性實例包含念珠菌(*Candida*)屬及麴菌(*Aspergillus*)屬，但並不限於此。

【0279】 在一些實施例中，病症係選自由以下組成之群：組成型發炎(包含隱熱蛋白相關性週期性症候群(CAPS))：穆-韋二氏症候群(MWS)、家族性寒冷性自體發炎性症候群(FCAS)及新生兒發病性多系統發炎性疾病(NOMID)；自體發炎性疾病：家族性地中海熱(FMF)、TNF受

體相關性週期性症候群(TRAPS)、甲羥戊酸激酶缺乏症(MKD)、高免疫球蛋白血症D及週期性發熱症候群(H IDS)、介白素1受體拮抗劑缺乏症(DIRA)、馬吉德症候群(Majeed syndrome)、化膿性關節炎、壞疽性膿皮病及痤瘡(PAPA)、A20單倍體不足(HA20)、兒科肉芽腫性關節炎(PGA)；PLCG2相關性抗體缺乏及免疫失調(PLAID)；PLCG2相關性自體發炎、抗體缺乏及免疫失調(APLAID)、鐵粒幼細胞貧血伴B細胞免疫缺陷、週期性發熱及發育遲緩(SIFD)；史維特氏症候群(Sweet's syndrome)；慢性非細菌性骨髓炎(CNO)；慢性復發性多病灶性骨髓炎(CRMO)及滑膜炎；痤瘡；膿皰病；骨肥厚；骨炎症候群(SAPHO)；自體免疫疾病，包含多發性硬化(MS)、1型糖尿病、牛皮癬、類風濕性關節炎、貝切特氏病(Behcet's disease)、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)及施尼茨勒症候群(Schnitzler syndrome)；呼吸疾病，包含特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病症(COPD)、抗類固醇性氣喘、石棉肺、矽肺病及囊性纖維化；中樞神經系統疾病，包含帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病、運動神經元疾病、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、腦型瘧疾及由肺炎球菌性腦膜炎引起之腦損傷；代謝疾病，包含2型糖尿病、動脈粥樣硬化、肥胖症、痛風及假性痛風；眼部疾病，包含眼睛上皮病、年齡相關性黃斑退化(AMD)、角膜感染、眼色素層炎及乾眼；腎病，包含慢性腎病、草酸鹽腎病變及糖尿病性腎病變；肝病，包含非酒精性脂肪性肝炎及酒精性肝病；皮膚中之發炎反應，包含接觸過敏及曬傷；關節中之發炎反應，包含骨關節炎、全身性幼年型特發性關節炎、成人發作性斯蒂爾病(adult-onset Still's disease)及復發性多軟骨炎；病毒感染，包含α病毒(屈公病毒、羅氏河病毒)及黃病毒(登革

熱病毒及茲卡病毒)、流行性感冒及HIV；化膿性汗腺炎(HS)及其他囊腫引起之皮膚病；癌症，包含肺癌轉移、胰臟癌、胃癌、骨髓發育不良症候群及白血病；多肌炎；中風；心肌梗塞；移植物抗宿主病；高血壓；結腸炎；蠕蟲感染；細菌感染；腹主動脈瘤；傷口癒合；抑鬱症、心理壓力；心包炎，包含德雷斯勒症候群(Dressler's syndrome)；缺血再灌注損傷；及其中個體已經確定攜帶NLRP3中之種系或體細胞非沉默突變之任一病症。

【0280】 在一些實施例中，病症係隱熱蛋白相關性週期性症候群(CAPS)。

【0281】 在一些實施例中，病症係動脈粥樣硬化。

【0282】 在所闡述之一非限制性實例中，所治療病症係NASH。NLRP3發炎體活化對於NASH中之發炎性募集至關重要，且抑制NLRP3可預防且逆轉肝纖維化。藉由中斷肝組織中之NLRP3發炎體功能，一或多種化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、異構體、前藥及互變異構體或本發明醫藥組合物可在組織學上減少肝發炎，降低巨噬球及嗜中性球之募集，且抑制NF-κB活化。抑制NLRP3可減小IL-1β前體之肝表現且正規化肝及循環之IL-1β、IL-6及MCP-1含量，由此有助於治療病症。

【0283】 在所闡述之另一非限制性實例中，所治療病症係嚴重類固醇抗性(SSR)氣喘。呼吸感染誘導促進SSR氣喘之肺中之NLRP3發炎體/半胱天冬酶-1/IL-Iβ信號傳導軸。NLRP3發炎體募集且活化半胱天冬酶-1前體以誘導IL-1β反應。NLRP3發炎體誘導之IL- β反應由此對於控制感染較為重要，然而，過度活化會造成異常發炎且與SSR氣喘及COPD之發病機

制有關。與使用類固醇或IL-1β非特異性抑制發炎反應相比，投與靶向特定疾病過程之本發明之一或多種化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、異構體、前藥及互變異構體或醫藥組合物在治療上更有吸引力。使用本發明之一或多種化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、異構體、前藥及互變異構體或醫藥組合物靶向NLRP3發炎體/半胱天冬酶-1/IL-1β信號傳導軸可由此用於治療SSR氣喘及其他抗類固醇性發炎性病狀。

【0284】 在所闡述之另一非限制性實例中，所治療病症係帕金森氏病。帕金森氏病係最常見神經退化性運動病症且特徵在於選擇性損失多巴胺能神經元以及伴有使錯誤摺疊之a-突觸核蛋白(Syn)累積至路易氏體(Lewy bodies) (其係疾病之病理學標誌)中。慢性小神經膠質神經發炎在疾病早期較為明顯，且已提出其可驅動病況。

【0285】 小神經膠質細NLRP3之主要作用假設於帕金森氏病之進展中。NLRP3發炎體由原纖維Syn經由Syk激酶依賴性機制活化，且亦在多巴胺能退化早期發生於不存在Syn病況下，且驅動神經元損失。本發明之一或多種化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、異構體、前藥及互變異構體或醫藥組合物可阻斷藉由原纖維Syn或粒線體功能障礙之NLRP3發炎體活化且由此賦予黑質紋狀體多巴胺能系統之有效神經保護並有助於治療帕金森氏病。

【0286】 在一些實施例中，該方法治療包含(但不限於)以下之病症：細菌感染、病毒感染、真菌感染、發炎性腸病、乳糜瀉、結腸炎、腸增生、癌症、代謝症候群、肥胖症、類風濕性關節炎、肝病、肝纖維化、肝脂肪變性、脂肪肝病、痛風、狼瘡、狼瘡性腎炎、克羅恩氏病(Crohn's

disease)、IBD (發炎性腸病)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增殖性贅瘤(MPN)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

【0287】在一些實施例中，病症係選自由以下組成之群：NASH(非酒精性脂肪性肝炎)；骨髓發育不良症候群(MDS)；骨髓增殖性贅瘤(MPN)；CAPS (隱熱蛋白相關性週期性症候群)；IPF (特發性肺纖維化)；MI (R/I) (心肌梗塞及再灌注損傷)；痛風；I/O (免疫腫瘤)；氣喘；IBD (發炎性腸病)；腎纖維化；成人發作性斯蒂爾病；全身性幼年型特發性關節炎；腫瘤壞死因子受體相關性週期性症候群(TRAPS)；秋水仙鹼(colchicine)抗性家族性地中海熱(FMF)；高IgD症候群(HIDS)/甲羥戊酸激酶缺乏症(MKD)；創傷性腦損傷；帕金森氏病；中重度發炎性痤瘡；急性非前部非感染性眼色素層炎(NIU)；AD (阿茲海默氏病)；COPD (慢性阻塞性肺疾病)；敗血症；MS (多發性硬化)；貝切特氏病；克羅恩氏病；RA (類風濕性關節炎)；侵蝕性骨關節炎；T1D (1型糖尿病)；T2D (2型糖尿病)；肥胖症；骨質疏鬆症；囊性纖維化；酒精性肝病；衰老；HCC (肝細胞癌)；抑鬱症；子宮內膜異位症；壞疽性膿皮病(「PG」)，一種罕見潰瘍性皮膚病；狼瘡、狼瘡性腎炎；癲癇；缺血性中風；耳聾；鐮狀細胞病；SLE (全身性紅斑狼瘡)；及脊髓損傷。

【0288】在一些實施例中，病症係選自由以下組成之群：狼瘡、狼瘡性腎炎、隱熱蛋白相關性週期性症候群(CAPS)、骨髓發育不良症候群(MDS)、痛風、骨髓增殖性贅瘤(MPN)、動脈粥樣硬化、克羅恩氏病及發炎性腸病(IBD)。

【0289】在一些實施例中，病症係痛風。

【0290】 在一些實施例中，病症係狼瘡。

【0291】 在一些實施例中，病症係狼瘡性腎炎。

【0292】 在一些實施例中，病症係克羅恩氏病。

【0293】 在一些實施例中，病症係IBD (發炎性腸病)。

【0294】 在一些實施例中，病症係MDS (骨髓發育不良症候群)。

【0295】 在一些實施例中，病症係MPN (骨髓增殖性贅瘤)。

【0296】 對於本文所提及之治療用途而言，所投與劑量當然隨以下因素有所變化：所採用之一或多種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體或醫藥組合物、投與模式、期望治療及指示病症。舉例而言，若吸入，則本發明之一或多種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體之日劑量可在約0.05微克/公斤體重(μg/kg)至約100微克/公斤體重(μg/kg)之範圍內。或者，若經口投與一或多種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體，則一或多種本發明化合物之日劑量可在約0.01微克/公斤體重(μg/kg)至約100毫克/公斤體重(mg/kg)之範圍內。

【0297】 然而，應理解，本發明之一或多種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體及醫藥組合物之總日用量係由主治醫師在合理醫學判斷範圍內來決定。任一特定患者之具體治療有效劑量量取決於多種因素，包含所治療病症及該病症之嚴重程度；所採用具體化合物之活性；所採用具體醫藥組合物；患者之年齡、體重、總體健康狀況、性別及飲食；所採用具體化合物之投與時間、投與途徑及排泄速率；治療持續時間；與所採用具體化合物組合或同時使用之

藥物；及醫學技術中已為人熟知之類似因素。熟習此項技術之醫師或獸醫可易於確定治療、對抗或阻止病症進展所需之本文所揭示一或多種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體或醫藥組合物之治療有效量並開出處方。

組合療法

【0298】 在一些實施例中，本文所闡述之一或多種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體或醫藥組合物可單獨使用，或與已知治療劑或醫藥組合物一起或聯合投與或組合使用。聯合投與或組合使用可係指以任一形式投與兩種或更多種不同化合物或醫藥組合物，從而在先前投與之化合物或醫藥組合物仍在身體中有效的同時投與第二化合物或醫藥組合物。舉例而言，不同化合物或醫藥組合物可以相同調配物投與，或以分開調配物同時、依序或藉由分開投用個別治療組分來投與。在一些實施例中，不同化合物或醫藥組合物可彼此在一小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時或一週內投與。因此，接受該治療之個體可受益於不同化合物或醫藥組合物之組合效應。

【0299】 在一些實施例中，在本發明之方法或用途中，組合使用本發明之一或多種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體或醫藥組合物與本發明之一或多種其他化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體或醫藥組合物。在某些該等實施例中，將本發明之一或多種其他化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體或醫藥組合物之組合用於治療本文所列示之一或多種病症的方法中。

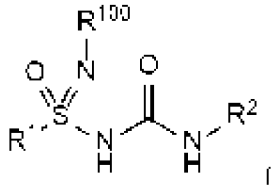
【0300】 在一些實施例中，將本文所提供一或多種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體或醫藥組合物之組合或其他已知藥劑或醫藥組合物及本文所提供一或多種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體或醫藥組合物之組合調配成可用於本發明之方法及用途中的醫藥組合物及藥劑。本發明亦提供該等組合在治療本文列示之一或多種病症中用途。

【0301】 在本發明之一些實施例中，本發明之一或多種化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、異構體、前藥及互變異構體或醫藥組合物係以亞治療劑量來投與，其中亞治療劑量係在單獨投與時不足以治療本文所列示之一種病症之劑量。

實例性實施例

【0302】 本發明之一些實施例係實施例I，如下所述：

【0303】 實施例I-1。 一種化合物，其具有式(I)結構：

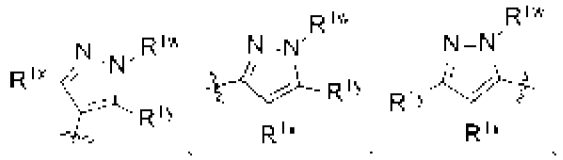


(I-1)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中：

R^{100}係選自由以下組成之群：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-$C(O)R^{3b}$、-$S(O)_2R^{3b}$、-$S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-

$C(O)R^{3b}$、$-P(O)R^{3b}R^{4b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^1係選自由以下組成之群： 

其中R^{1w}係選自由以下組成之群：H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1x}及R^{1y}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、

$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

其中R^{1w}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；或

其中R^{1x}及R^{1y}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基或5-6員芳基或雜芳基；其中C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5-6員芳基或雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$及$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基、C_6芳基及$-NR^{2g}R^{2h}$；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、6員雜芳基及C_6芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

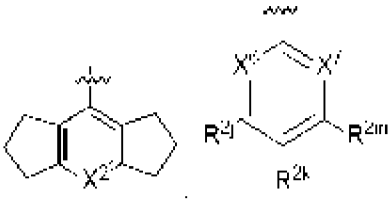
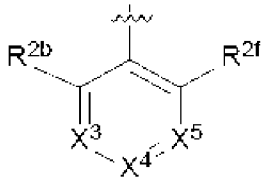
R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、

3-7員雜環基或5-6員雜芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}及R^{24a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}及R^{24b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、

C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0304】實施例I-2。 如實施例I-1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、-$NR^{2g}R^{2h}$、  及  ；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^{23a}、-$C(O)R^{23b}$、-$P(O)R^{23b}R^{24b}$、-$S(O)_2R^{23b}$、-$S(O)R^{23b}$、-$NR^{23a}R^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)R^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、-$NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

X^2係N或CR^{2a}；

X^3係N或CR^{2c}；

X^4係N或CR^{2d}；

X^5係N或CR^{2e}；

X^6及X^7獨立地係N或CR^{2n}，其中X^6及X^7中之至少一者係N；

R^{2a}係H、D、鹵素、-CN、-OR^{15a}、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、-$C(O)NR^{15a}R^{16a}$、-$C(O)OR^{15a}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)R^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或-$NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、-OR^{15a}、-$C(O)R^{15b}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷

基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、

C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$及$NR^{19a}R^{20a}$；

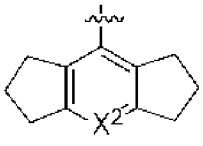
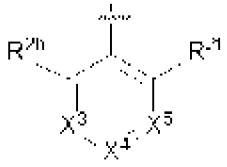
R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}、R^{20a}及R^{21a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：

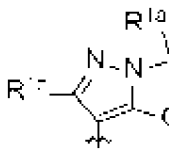
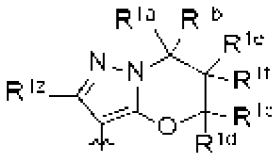
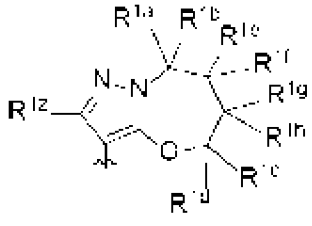
D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{15b}、R^{17b}、R^{18b}及R^{21b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0305】 實施例I-3。 如實施例I-1至I-2中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中：R^2係


或

。

【0306】 實施例I-4。 如實施例I-1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係選自由以下組成之群：


、

及

；

R^{1z}係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯

基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}各自獨立地選自H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{11a}$、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

下列基團R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基；其中C_3-C_{10}環烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、-

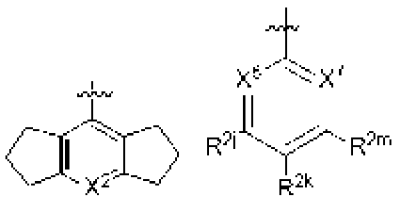
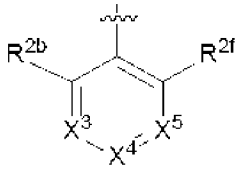
$P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$及$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或

兩個參位基團R^{1a}及R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}、R^{1e}及R^{1f}或R^{1g}及R^{1h}在存在時可形成側氧基；

R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}及R^{14a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}及R^{14b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0307】 實施例I-5。 如實施例I-4之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基、5員雜芳基、$-NR^{2g}R^{2h}$、

；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、3-7員雜環基及5員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

X^2係N或CR^{2a}；

X^3係N或CR^{2c}；

X^4係N或CR^{2d}；

X^5係N或CR^{2e}；

X^6及X^7獨立地係N或CR^{2n}，其中X^6及X^7中之至少一者係N；

R^{2a}係H、D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-

$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、

C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

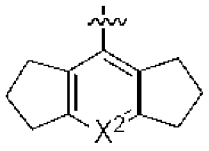
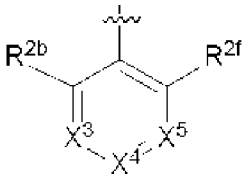
兩個毗鄰R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基、5-6員雜芳基，其中C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{2g}及R^{2h}各自獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

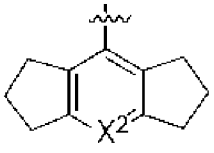
R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}、R^{20a}及R^{21a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{15b}、R^{17b}、R^{18b}及R^{21b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-

C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【0308】 實施例I-6。如實施例I-4或I-5之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^2係  或  。

【0309】 實施例I-7。如實施例I-1至I-6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{100}係H。

【0310】 實施例I-8。如實施例I-1至I-7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^2係  。

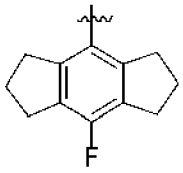
【0311】 實施例I-9。如實施例I-1至I-8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中X^2係CR^{2a}。

【0312】 實施例I-10。如實施例I-1至I-8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中X^2係N。

【0313】 實施例I-11。如實施例I-1至I-9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{2a}係H、鹵素、C_1-C_6烷基或-C(O)R^{3b}。

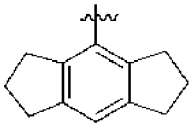
【0314】 實施例I-12。 如實施例I-1至I-9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{2a}係H、氟、氯、甲基或-COOH。

【0315】 實施例I-13。 如實施例I-1至I-9及I-11至I-12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^2係



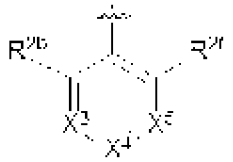
。

【0316】 實施例I-14。 如實施例I-1至I-9及I-11至I-12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^2係



。

【0317】 實施例I-15。 如實施例I-1至I-7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^2係

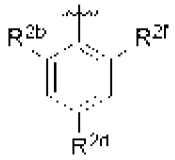


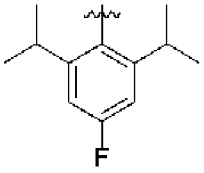
。

【0318】 實施例I-16。 如實施例I-15之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中X^3係CR^{2c}；X^4係CR^{2d}；且X^5係CR^{2d}。

【0319】 實施例I-17。 如實施例I-15至I-16中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{2b}、R^{2c}、

R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地選自由以下組成之群：H、D、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基及-CN。

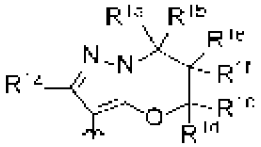
【0320】實施例I-18。如實施例I-15至I-17中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^2係  。

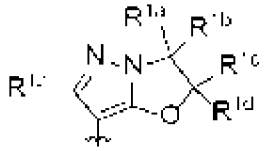
【0321】實施例I-19。如實施例I-15至I-18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^2係  。

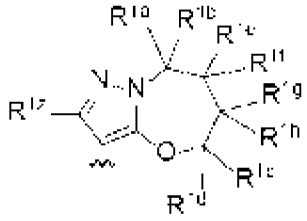
【0322】實施例I-20。如實施例I-15之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中X^3係N；X^4係CR^{2d}；且X^5係CR^{2d}。

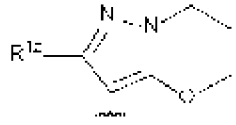
【0323】實施例I-21。如實施例I-15之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中X^3係CR^{2c}；X^4係N；且X^5係CR^{2d}。

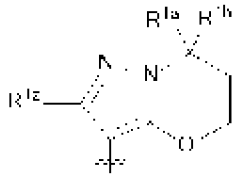
【0324】實施例I-22。如實施例I-15之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中X^3係CR^{2c}；X^4係CR^{2d}；且X^5係N。

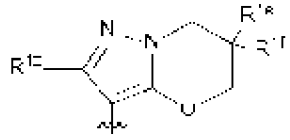
【0325】實施例I-23。如實施例I-1至I-22中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係  。

【0326】實施例I-24。如實施例I-1至I-22中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係  。

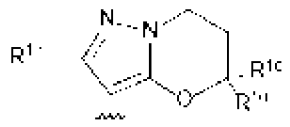
【0327】實施例I-25。如實施例I-1至I-22中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係  。

【0328】實施例I-26。如實施例I-1至I-23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係  。

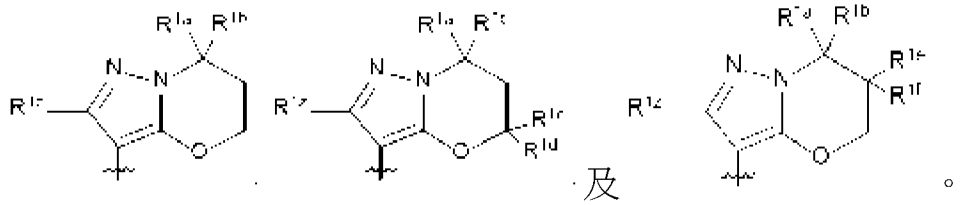
【0329】實施例I-27。如實施例I-1至I-23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係  。

【0330】實施例I-28。如實施例I-1至I-23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係  。

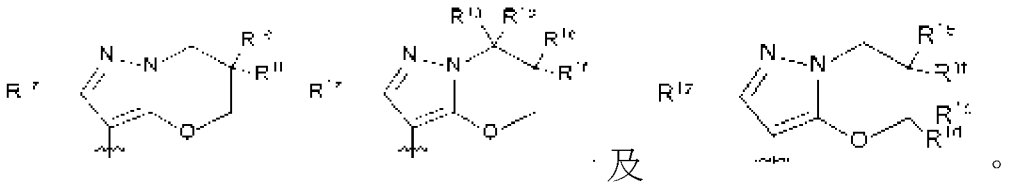
【0331】實施例I-29。如實施例I-1至I-23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係


。

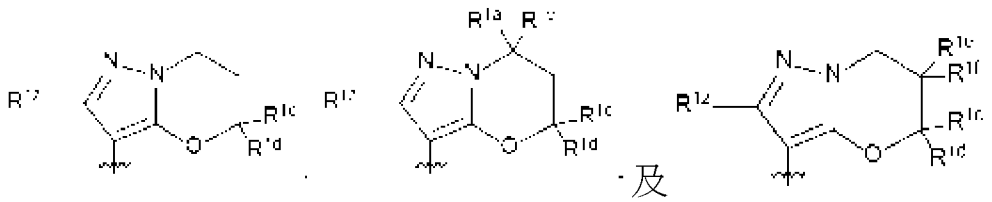
【0332】 實施例I-30。 如實施例I-1至I-23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係選自由以下組成之群：


及
。

【0333】 實施例I-31。 如實施例I-1至I-23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係選自由以下組成之群：

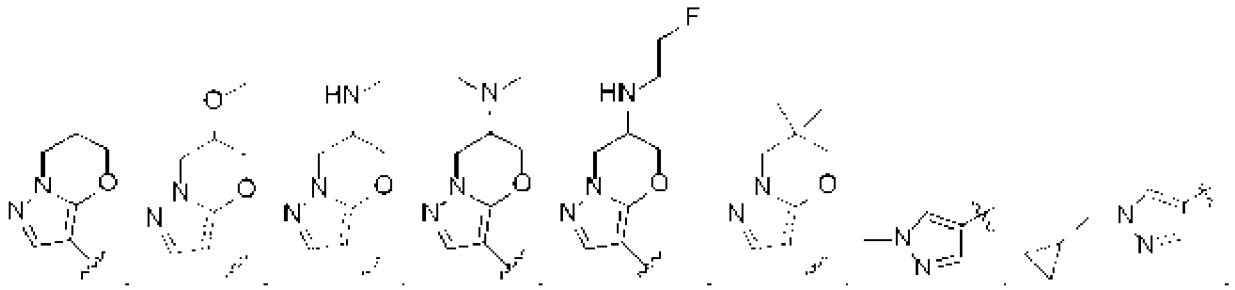

及
。

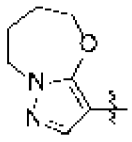
【0334】 實施例I-32。 如實施例I-1至I-23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係選自由以下組成之群：


及
。

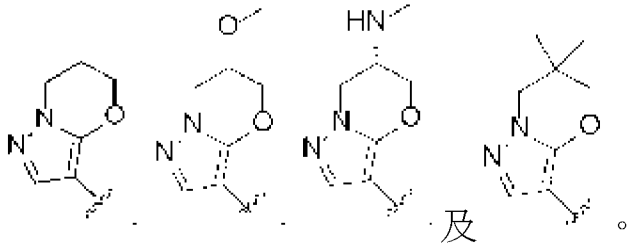
【0335】 實施例I-33。 如實施例I-1至I-32中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{1z}係H。

【0336】 實施例I-34。 如實施例I-1至I-23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係選自由以下組成之群：



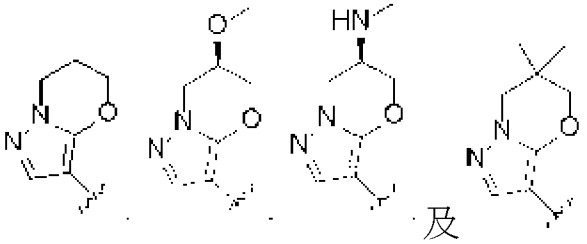
及  。

【0337】 實施例I-35。 如實施例I-1至I-23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係選自由以下組成之群：



及。

【0338】 實施例I-36。 如實施例I-1至I-23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^1係選自由以下組成之群：



及。

【0339】 實施例I-37。 如實施例I-1至I-25、I-27及I-30至I-33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{1a}及R^{1b}獨立地係H、鹵素、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-

C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基。

【0340】實施例I-38。如實施例I-1至I-25及I-29至I-33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{1c}及R^{1d}獨立地係H、鹵素、-OR^{11a}、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基。

【0341】實施例I-39。如實施例I-1至I-23、I-25、I-28及I-30至I-33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{1e}及R^{1f}獨立地係H、鹵素、-OR^{11a}、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基。

【0342】實施例I-40。如實施例I-1至I-22、I-25及I-33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{1g}及R^{1h}獨立地係H、鹵素、-OR^{11a}、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基。

【0343】實施例I-41。如實施例I-1至I-25、I-27及I-30至I-33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{1a}及R^{1b}獨立地係H、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-

$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

【0344】實施例I-42。如實施例I-1至I-25、I-27及I-30至I-33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{1a}及R^{1b}獨立地係H、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

【0345】實施例I-43。如實施例I-1至I-25及I-29至I-33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{1c}及R^{1d}獨立地係H、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-$

$P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

【0346】實施例I-44。如實施例I-1至I-25及I-29至I-33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{1c}及R^{1d}獨立地係H、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

【0347】實施例I-45。如實施例I-1至I-23、I-25、I-28及I-30至I-33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{1e}及R^{1f}獨立地係H、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-$

$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

【0348】實施例I-46。如實施例I-1至I-23、I-25、I-28及I-30至I-33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{1e}及R^{1f}獨立地係H、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

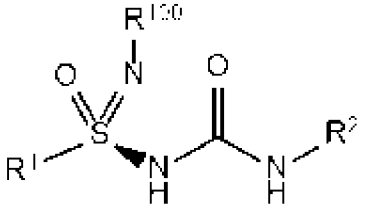
【0349】實施例I-47。如實施例I-1至I-22、I-25及I-33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{1g}及R^{1h}獨立地係H、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、-

$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

【0350】 實施例I-48。 如實施例I-1至I-22、I-25及I-33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中R^{1g}及R^{1h}獨立地係H、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7員雜環基；其中C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

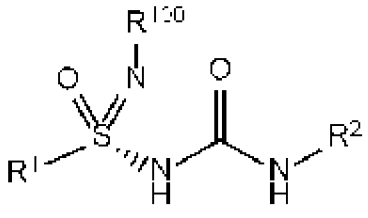
【0351】 實施例I-49。 如實施例I-41至I-48中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中3-7員雜環基含有氮。

【0352】 實施例I-50。 如實施例I-1至I-49中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中該化合物具有下式：



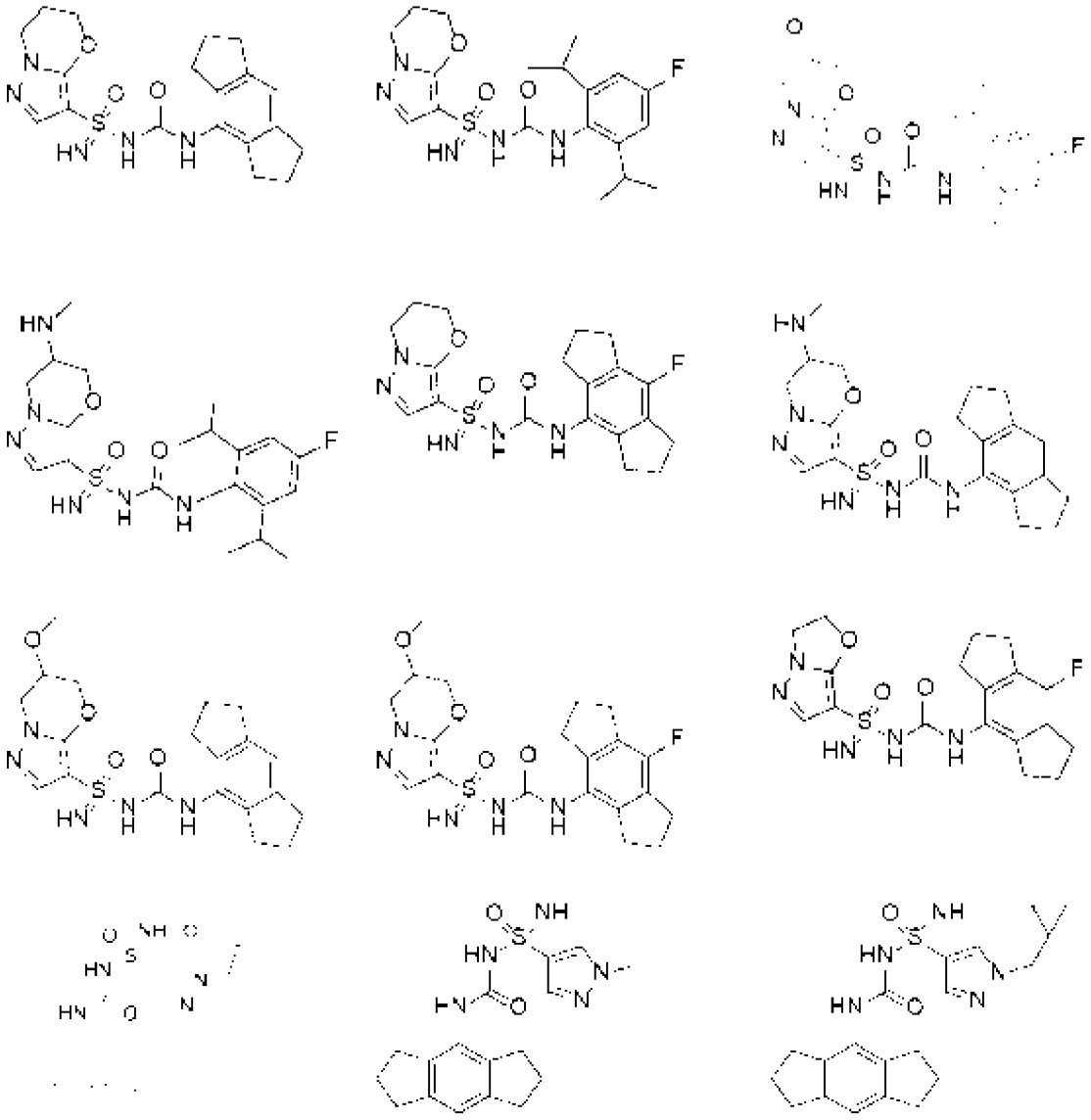
(Ia)。

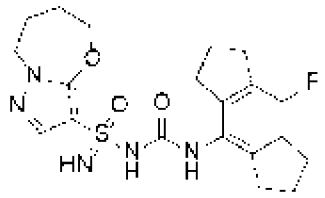
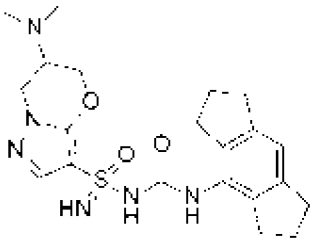
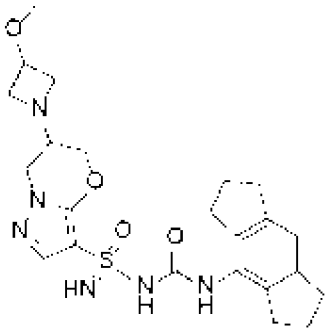
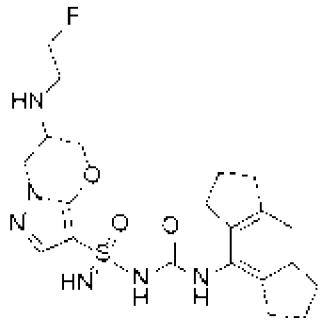
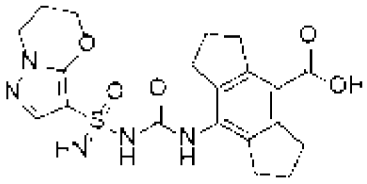
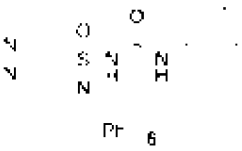
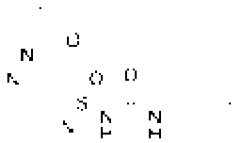
【0353】 實施例I-51。 如實施例I-1至I-49中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中該化合物具有下式：



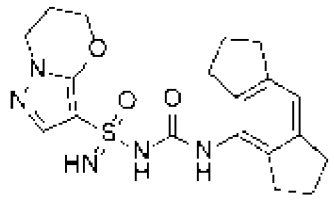
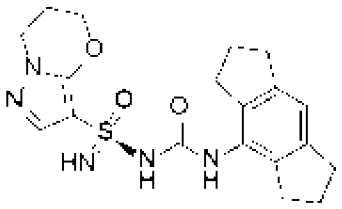
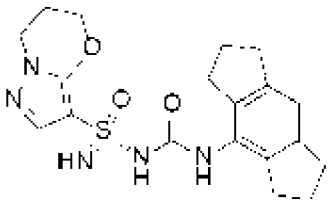
(Ib)。

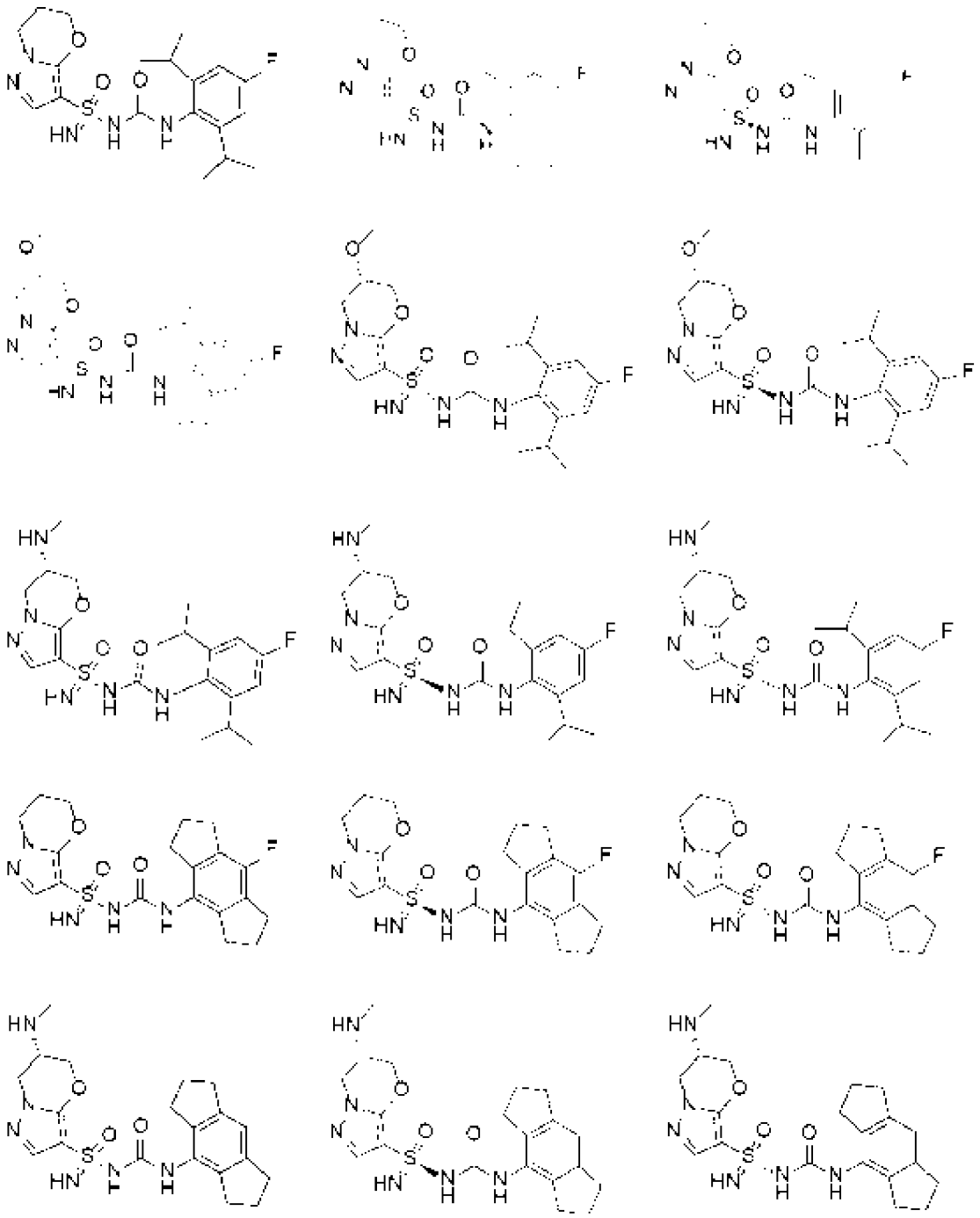
【0354】實施例I-52。如實施例I-1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：

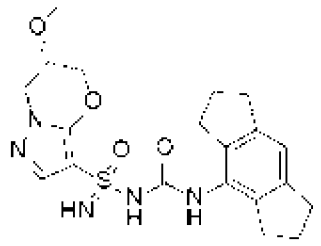
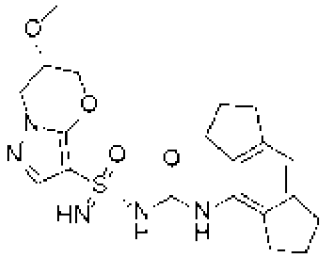
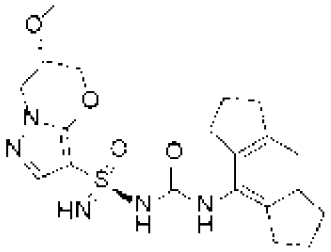
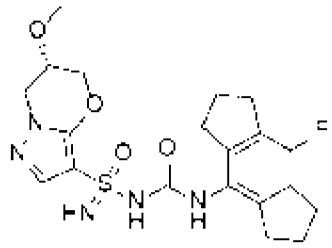
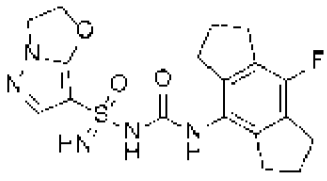
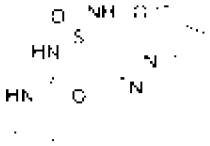
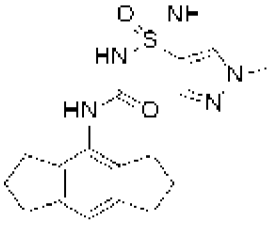
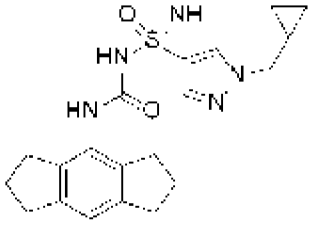
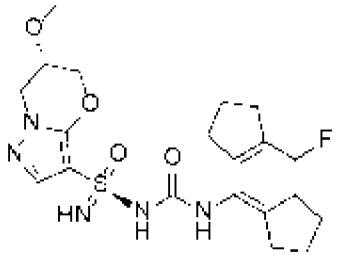
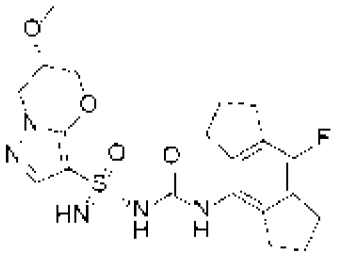
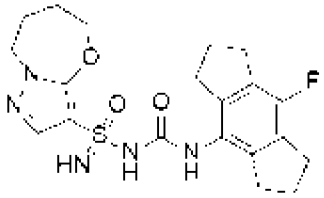
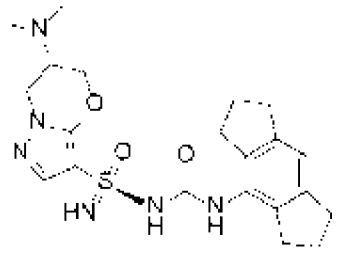
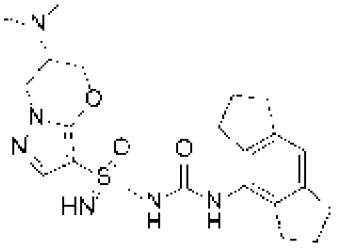
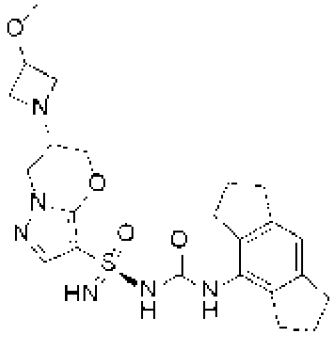
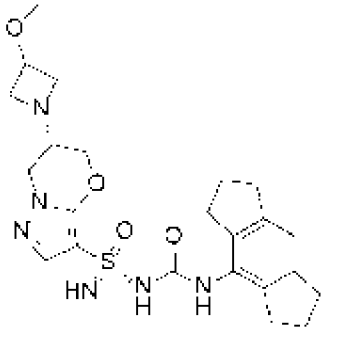


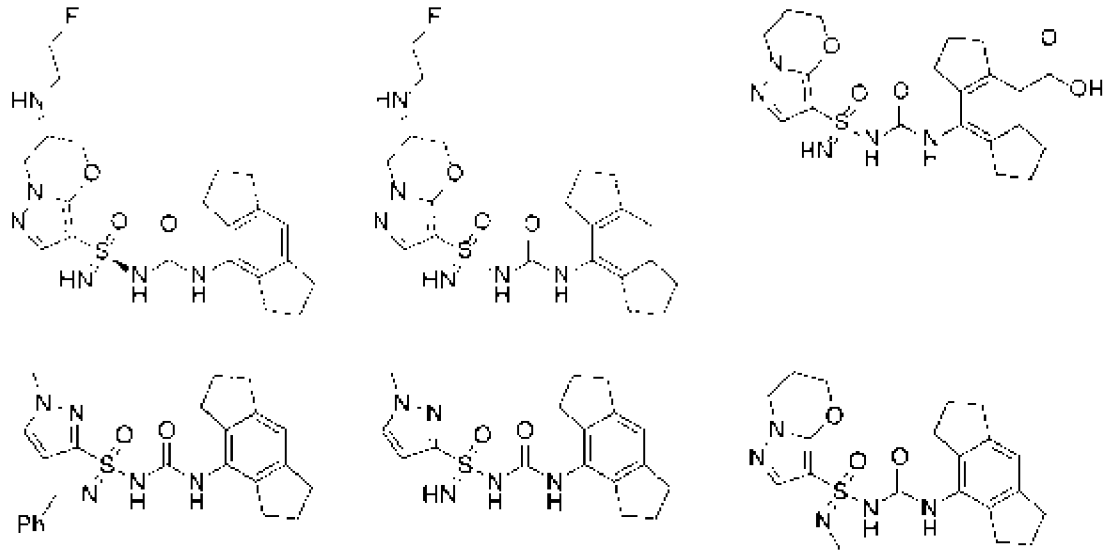








【0355】 實施例I-53。 如實施例I-1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：





。

【0356】 實施例I-54。 一種醫藥組合物，其包括如實施例I-1至I-53中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體及醫藥上可接受之載劑。

【0357】 實施例I-55。 一種治療對抑制發炎體具有反應之病症之方法，其包括投與有效量之如實施例I-1至I-53中任一項之化合物以由此治療有需要之個體之病症。

【0358】 實施例I-56。 如實施例I-55之方法，其中該病症係對抑制NLRP3發炎體之活化具有反應者。

【0359】 實施例I-57。 如實施例I-54或I-55之方法，其中該病症對調 節IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22、IL-33及Th17細胞中之一或多者具有反應。

【0360】 實施例I-58。 如實施例I-54或I-55之方法，其中該病症對調節IL-1β及IL-18中之一或多者具有反應。

【0361】 實施例I-59。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症免疫系統之病症。

【0362】 實施例I-60。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中

該病症係發炎性病症或自體免疫病症。

【0363】 實施例I-61。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症係肝病症。

【0364】 實施例I-62。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症係肺病症。

【0365】 實施例I-63。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症係皮膚病症。

【0366】 實施例I-64。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症係心血管系統之病症。

【0367】 實施例I-65。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症係癌症、腫瘤或其他惡性腫瘤。

【0368】 實施例I-66。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症係腎系統之病症。

【0369】 實施例I-67。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症係胃腸道之病症。

【0370】 實施例I-68。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症係呼吸系統之病症。

【0371】 實施例I-69。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症係內分泌系統之病症。

【0372】 實施例I-70。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症係中樞神經系統(CNS)之病症。

【0373】 實施例I-71。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症係選自由以下組成之群：組成型發炎、隱熱蛋白相關性週期性症候

群(CAPS)、穆-韋二氏症候群(Muckle-Wells syndrome，MWS)、家族性寒冷性自體發炎性症候群(FCAS)、新生兒發病性多系統發炎性疾病(NOMID)、自體發炎性疾病、家族性地中海熱(FMF)、TNF受體相關性週期性症候群(TRAPS)、甲羥戊酸激酶缺乏症(MKD)、高免疫球蛋白血症D、週期性發熱症候群(HIDS)、介白素1受體拮抗劑缺乏症(DIRA)、馬吉德症候群(Majeed syndrome)、化膿性關節炎、壞疽性膿皮病及痤瘡(PAPA)、A20單倍體不足(HA20)、兒科肉芽腫性關節炎(PGA)、PLCG2相關性抗體缺乏及免疫失調(PLAID)；PLCG2相關性自體發炎、抗體缺乏及免疫失調(APLAID)；鐵粒幼細胞貧血伴B細胞免疫缺陷、週期性發熱、發育遲緩(SIFD)、史維特氏症候群(Sweet's syndrome)、慢性非細菌性骨髓炎(CNO)、慢性復發性多病灶性骨髓炎(CRMO)及滑膜炎、痤瘡、膿皰病、骨肥厚、骨炎症候群(SAPHO)；自體免疫疾病，包含多發性硬化(MS)、1型糖尿病、牛皮癬、類風濕性關節炎、貝切特氏病(Behcet's disease)、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、施尼茨勒症候群(Schnitzler syndrome)；呼吸疾病、特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病症(COPD)、抗類固醇性氣喘、石棉肺、矽肺病、囊性纖維化、中樞神經系統疾病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、運動神經元疾病、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、腦型瘧疾、由肺炎球菌性腦膜炎引起之腦損傷、代謝疾病、2型糖尿病、動脈粥樣硬化、肥胖症、痛風、假性痛風、眼部疾病、眼睛上皮病、年齡相關性黃斑退化(AMD)、角膜感染、眼色素層炎、乾眼、腎病、慢性腎病、草酸鹽腎病變、糖尿病性腎病變、肝病、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病、皮膚中之發炎性反應、接觸過敏、曬傷、關節中之發

炎性反應、骨關節炎、全身性幼年型特發性關節炎、成人發作性斯蒂爾病(adult-onset Still's disease)、復發性多軟骨炎、病毒感染、α病毒感染、屈公病毒感染(Chikungunya virus infection)、羅氏河病毒感染(Ross River virus infection)、黃病毒感染(flavivirus infection)、登革熱病毒感染(Dengue virus infection)、茲卡病毒感染(Zika virus infection)、流行性感冒、HIV感染、化膿性汗腺炎(HS)、囊腫引起之皮膚病、癌症、肺癌轉移、胰臟癌、胃癌、骨髓發育不良症候群、白血病、多肌炎、中風、心肌梗塞、移植物抗宿主病、高血壓、結腸炎、蠕蟲感染、細菌感染、腹主動脈瘤、傷口癒合、抑鬱症、心理壓力、心包炎、德雷斯勒症候群(Dressler's syndrome)、缺血再灌注損傷及其中個體已經確定攜帶NLRP3中之種系或體細胞非沉默突變之任一疾病。

【0374】 實施例I-72。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症係選自由以下組成之群：細菌感染、病毒感染、真菌感染、發炎性腸病、乳糜瀉、結腸炎、腸增生、癌症、代謝症候群、肥胖症、類風濕性關節炎、肝病、肝脂肪變性、脂肪肝病、肝纖維化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

【0375】 實施例I-73。 如實施例I-68之方法，其中該病症係非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

【0376】 實施例I-74。 如實施例I-55至I-58中任一項之方法，其中該病症係選自由以下組成之群：狼瘡、狼瘡性腎炎、隱熱蛋白相關性週期性症候群(CAPS)、骨髓發育不良症候群(MDS)、痛風、骨髓增殖性贅瘤(MPN)、動脈粥樣硬化、克羅恩氏病(Crohn's disease)及發炎性腸病(IBD)。

【0377】 實施例I-75。 如實施例I-1至I-53中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其用作藥劑。

【0378】 實施例I-76。 如實施例I-1至I-53中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體，其用於治療對抑制發炎體具有反應之病症。

【0379】 實施例I-77。 一種如實施例I-1至I-53中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構體或互變異構體之用途，其用以製造用於治療對抑制發炎體具有反應之病症之藥劑。

【0380】 實施例I-78。 如實施例I-54之醫藥組合物，其用作藥劑。

【0381】 實施例I-79。 如實施例I-54之醫藥組合物，其用於治療對抑制發炎體具有反應之病症。

【0382】 實施例I-80。 一種如實施例I-54之醫藥組合物之用途，其用以製造用於治療對抑制發炎體具有反應之病症之藥劑。

實例

【0383】 提供下列實例以闡釋本發明，且不應解釋為對其加以限制。在該等實例中，除非另外所述，否則所有份數及百分比皆以重量計。實例中之縮寫論述於下文中。

縮寫

aq.	水性
EtOAc	乙酸乙酯
h	小時
HMDS	六甲基二矽烷胺化物
HPLC	高效液相層析

LHMDS	六甲基二矽烷胺化鋰
min	分鐘
mL	毫升
mmol	毫莫耳
MeOH	甲醇
$MeSO_3H$	甲磺酸
NMR	核磁共振
sat.	飽和
sat. $NaHCO_3$	$NaHCO_3$飽和水溶液
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析

對掌性HPLC分析方法：

【0384】 方法A -

管柱：Chiralcel OD-3 50×4.6mm I.D., 3μm

移動相：A：CO_2，B：甲醇(0.05% DEA)

梯度：在2 min內5%至40% B且保持40% 1.2 min，然後在0.8 min內5% B

流速：4 mL/min

管柱溫度：35℃

ABPR: 1500 psi

【0385】 方法B -

管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm

移動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)

等梯度：40% B

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：40℃

ABPR：100巴

【0386】 方法C -

管柱：Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D., 3μm

移動相：A：CO2，B：乙醇(0.05% DEA)

梯度：在4 min內5%至40% B且保持40% 2.5 min，然後在1.5 min內5% B

流速：2.8mL/min

管柱溫度：35℃

ABPR: 1500 psi

【0387】 方法D -

管柱：Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3μm

移動相：A：CO2，B：乙醇(0.05% DEA)

梯度：在5 min內5%至40% B且保持40% 2.5 min，然後在2.5 min內5% B

流速：2.5mL/min

管柱溫度：35℃

ABPR: 1500 psi

【0388】 方法E -

管柱：Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm

移動相：A：CO2，B：乙醇(0.05% DEA)

梯度：在2 min內5%至40% B且保持40% 1.2 min，然後在0.8 min內5% B

流速：4mL/min

管柱溫度：35℃

ABPR: 1500 psi

【0389】 方法F -

管柱：Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3μm

移動相：A：CO2，B：乙醇(0.05% DEA)

等梯度：40% B

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：40℃

ABPR：100巴

【0390】 方法G -

管柱：Cellulose 2 150×4.6mm I.D., 5μm

移動相：A：CO2，B：甲醇(0.05% DEA)

等梯度：40% B

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：35℃

ABPR: 1500 psi

【0391】 方法H -

管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm

移動相：於CO2中之40%甲醇(0.05% DEA)

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：35℃

ABPR: 1500 psi

【0392】 方法I -

管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm

移動相：於CO2中之40%乙醇(0.05% DEA)

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：35℃

ABPR: 1500 psi

【0393】 方法J -

管柱：Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D., 3μm

移動相：A：CO2，B：乙醇(0.05% DEA)

梯度：在5min內5%至40% B且在0.5 min內40%至5% B，在1.5 min內保持5% B

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：35℃

ABPR: 1500 psi

【0394】 方法K -

管柱：Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3μm

移動相：A：CO2，B：甲醇(0.05% DEA)

梯度：在5 min內5%至40% B且保持40% 2.5 min，然後在2.5min內5% B

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：35℃

ABPR: 1500 psi

【0395】 方法L -

管柱：Chiralpak IC-3 150×4.6 mm I.D., 3μm

移動相：於CO2中之40%乙醇(0.05% DEA)

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：35℃

ABPR: 1500 psi

【0396】 方法M -

管柱：ChiralCel OD-3 150×4.6 mm I.D., 3μm

移動相：A：CO2，B：甲醇(0.05% DEA)

梯度：在5.5 min內5%至40% B且保持40% 3 min，然後在1.5 min內5% B

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：40℃

ABPR：100巴

【0397】 方法N -

管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm

移動相：A：CO2，B：乙醇(0.05% DEA)

梯度：在5 min內5%至40% B且保持40% 2.5 min，然後在2.5 min內5% B

流速：2.5mL/min

管柱溫度：35℃

ABPR: 1500 psi

【0398】 方法O -

管柱：ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm

移動相：A：CO2，B：甲醇(0.05% DEA)

梯度：在5.5 min內5%至40% B且保持40% 3 min，然後在1.5 min內5% B

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：40℃

背壓：100巴

【0399】 方法P -

管柱：Cellulose 2 150×4.6mm I.D., 5μm

移動相：A：CO2，B：乙醇(0.05% DEA)

等梯度：40% B

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：35℃

ABPR: 1500 psi

【0400】 方法Q -

管柱：Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3μm

移動相：A：CO2，B：甲醇(0.05% DEA)

梯度：在5 min內5%至40% B且在0.5 min內40%至5% B，在1.5 min內保持5% B

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：35℃

ABPR: 1500 psi

【0401】 方法R -

管柱：Chiralcel OJ-H 150×4.6mm I.D., 5μm

移動相：A：CO2，B：IPA (0.05% DEA)

等梯度：40% B

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：40℃

ABPR：100巴

【0402】 方法S -

管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm

移動相：A：CO2，B：乙醇(0.05% DEA)

梯度：在5.5 min內5%至40% B且保持40% 3 min，然後在1.5 min內5% B

流速：2.5 mL/min

管柱溫度：40℃

ABPR：100巴

【0403】 方法T -

管柱：Chiracel OX, 50×4.6 mm, I.D. 3μm

移動相：A：CO_2，B：甲醇(0.1% NH_4OH)

梯度：等梯度於30%B

流速：4 mL/min

管柱溫度：40℃

ABPR：120巴

【0404】 方法U -

管柱：Chiralpak IA, 50×4.6 mm, I.D. 3μm

移動相：A：CO_2，B：甲醇(0.1% NH_4OH)

梯度：等梯度於35%B

流速：4 mL/min

管柱溫度：40℃

ABPR：120巴

【0405】 方法V -

管柱：Chiracel OX, 50×4.6 mm, I.D. 3μm

移動相：A：CO_2，B：甲醇(0.1% NH_4OH)

梯度：等梯度於40%B

流速：4 mL/min

管柱溫度：40℃

ABPR：120巴

【0406】 方法W -

管柱：WhelkO-1(s,s), 100×4.6 mm, I.D. 3μm

移動相：A：CO_2，B：乙醇(0.1% NH_4OH)

梯度：等梯度於30%B

流速：4 mL/min

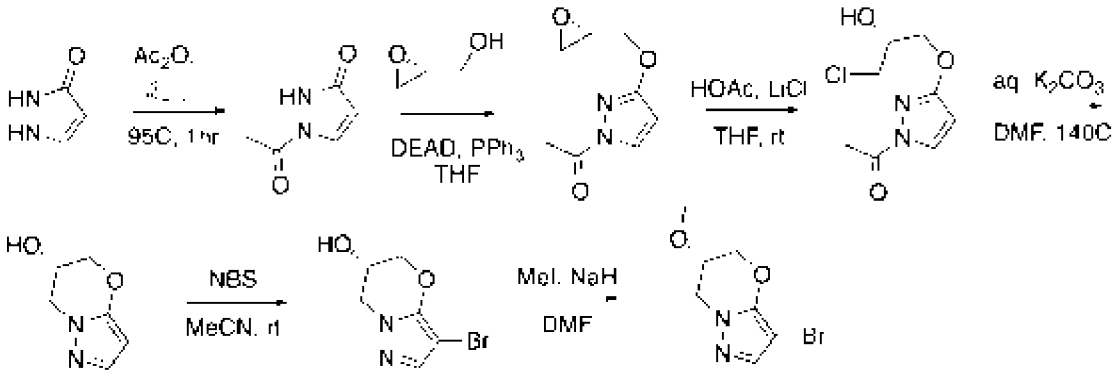
管柱溫度：40℃

ABPR：125巴

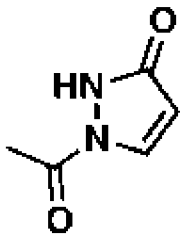
合成實例

實例A

溴化吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪：(*S*)-3-溴-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪之合成

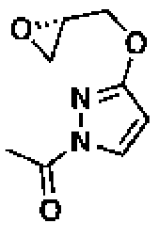


步驟1 - 1-乙醯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之合成：



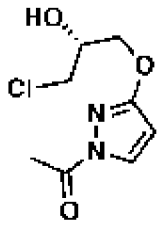
【0407】 將1,2-二氫-吡唑-3-酮(50.0 g, 600 mmol)於吡啶(300 mL)中之溶液加熱至95℃。向該溶液中經0.5小時緩慢添加乙酸酐(61.2 g, 600 mmol)於吡啶(100 mL)中之溶液。將反應液在95℃下再加熱1小時。在真空中濃縮反應混合物以產生深紅色油狀物，使用MeOH (150 mL)研磨並過濾以得到白色固體形式之1-乙醯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(54.0 g，產率：71%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 2.45 (重疊，3H)。

步驟2 - *(S)*-1-(3-(環氧乙烷-2-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-基)乙烷-1-酮之合成：



【0408】 將1-乙醯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(34.7 g, 280 mmol)及PPh_3 (24.9 g, 420 mmol)於THF (400 mL)中之混合物在N_2氣氛下冷卻至0℃。向混合物中緩慢添加DIAD (84.8 g, 420 mmol)。將反應液在0℃下攪拌1小時，然後緩慢添加(*R*)-環氧乙烷-2-基甲醇(25.2 g, 340 mmol)。然後將反應液在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 10/1)純化殘餘物以得到白色固體形式之*(S)*-1-(3-(環氧乙烷-2-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(34.8 g，產率：68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.39 (q, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.92 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)。

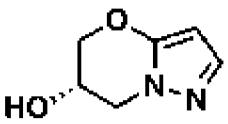
步驟3 - (*R*)-1-(3-(3-氯-2-羥基丙氧基)-1*H*-吡唑-1-基)乙烷-1-酮之合成：



【0409】 在室溫下，向(*S*)-1-(3-(環氧乙烷-2-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(34.8 g, 190 mmol)於AcOH (34.2 g, 570 mmol)及THF (200 mL)中之溶液中添加LiCl (13.1 g, 310 mmol)。然後將反應液在室溫下攪拌過夜。將反應液分配於EtOAc (200 mL)與水(200 mL)之間。使用$NaHCO_3$飽和水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮以得到無色油狀物形式之粗製(*R*)-1-(3-(3-氯-2-羥基丙氧基)-1*H*-吡唑-1-基)乙烷-1-酮，其未經任何純化即直接用於下一步驟

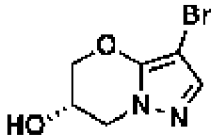
中。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.59 (brs, 1H), 4.24-4.19 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.50 (重疊，3H)。MS: m/z 219.4 ($M+H^+$)。

步驟4 - (*S*)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-醇之合成：



【0410】 將(*R*)-1-(3-(3-氯-2-羥基丙氧基)-1*H*-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(粗製物，190 mmol)及K_2CO_3 (78.7 g, 570 mmol)於DMF (400 mL)中之混合物在135℃下攪拌過夜。在減壓下去除溶劑。藉由矽膠管柱(EtOAc)純化殘餘物以得到白色固體形式之(*S*)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-醇(12.8 g，產率：48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.24-4.13 (m, 4H), 3.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H)。

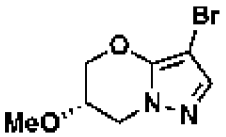
步驟5 - (*S*)-3-溴-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-醇之合成：



【0411】 在0℃及N_2氣氛下，向(*S*)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-醇(12.8 g, 91.4 mmol)於MeCN (200 mL)中之溶液中分兩份添加NBS (17.9 g, 100.6 mmol)。將反應液升溫至室溫且攪拌1小時。將反應液分配於EtOAc (200 mL)與水(200 mL)之間。使用$NaHCO_3$飽和水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。使用EtOAc (50 mL)研磨粗製殘餘物並過濾以得到白色固體形式之(*S*)-3-溴-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-醇(11.3 g，產率：

57%)。MS: m/z 219.3 ($M+H^+$)。

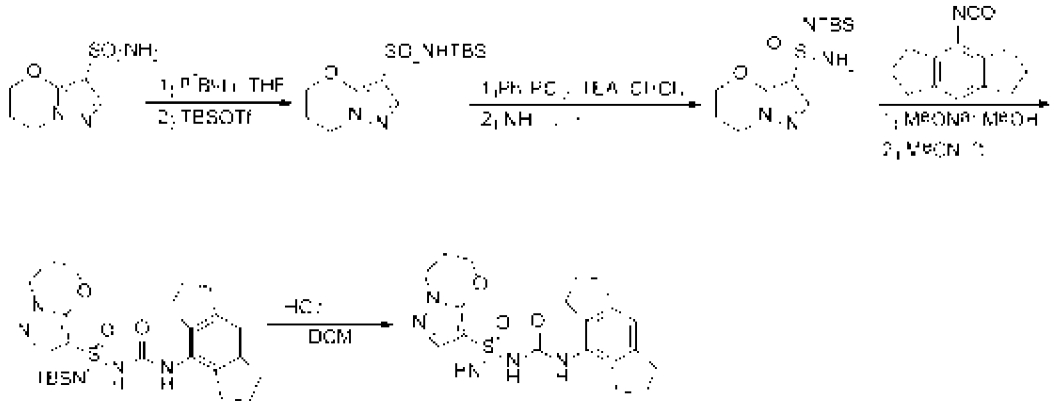
步驟6 - (*S*)-3-溴-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪之合成：



【0412】 在N_2氣氛及室溫下，向(*S*)-3-溴-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-醇(12.2 g, 55.7 mmol)於DMF (60 mL)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，2.7 g, 66.8 mmol)。在1小時之後，添加MeI (9.5 g, 66.8 mmol)。將反應液在室溫下再攪拌2小時。然後，將反應液傾倒至水(200 mL)中並使用EtOAc (100 mL × 2)萃取。使用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥並濃縮。使用MeOH/H_2O (2/1, 100 mL)研磨粗製殘餘物並過濾以得到白色固體形式之(*S*)-3-溴-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪(9.5 g，產率：73%)。MS: m/z 233.3 ($M+H^+$)。

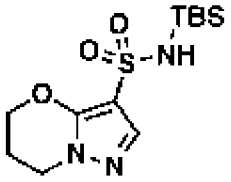
實例1

N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



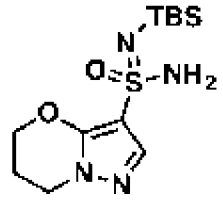
步驟1 - *N*-(第三丁基二甲基矽基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁

嗪-3-磺醯胺之合成：



【0413】 在-78℃及N_2下，向6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(1.0 g, 4.9 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中緩慢添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，2.4 mL, 5.9 mmol)。在攪拌並冷卻2小時之後，緩慢添加TBSOTf (1.6 g, 5.9 mmol)。去除冷卻浴且將反應混合物在室溫下攪拌16小時。使用NH_4Cl飽和水溶液(10 mL)將反應混合物驟冷且藉由反相管柱(MeCN/H_2O)直接純化所得溶液以得到白色固體形式之*N*-(第三丁基二甲基矽基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(610 mg，產率：38%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.42 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.20-2.15 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。MS: m/z 318.3 ($M+H^+$)。

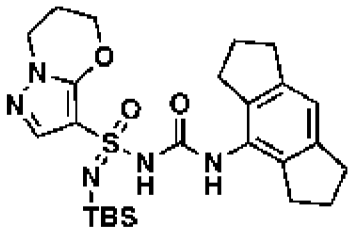
步驟2 - *N*'-(第三丁基二甲基矽基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胰之合成：



【0414】 在N_2氣氛下，向Ph_3PCl_2 (363 mg, 1.1 mmol)於無水$CHCl_3$ (3.0 mL)中之經攪拌懸浮液中添加三乙胺(125 mg, 1.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10分鐘且立即形成黃色懸浮液。將反應混合物冷卻至0℃且添加*N*-(第三丁基二甲基矽基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(316 mg, 1.0 mmol)於無水$CHCl_3$ (3 mL)中之溶液。在0℃下攪拌20

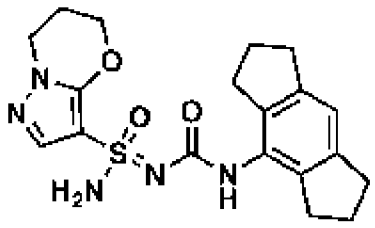
分鐘之後，使NH_3氣體在0℃下鼓泡通過混合物10分鐘。然後，將所得溶液在室溫下攪拌30分鐘，此時將其濃縮至乾燥。藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化殘餘物以得到*N*'-(第三丁基二甲基矽基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(混有$Ph_3P=O$)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS: m/z 317.3 ($M+H^+$)。

步驟3 - *N*'-(第三丁基二甲基矽基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0415】 在80℃下攪拌*N*'-(第三丁基二甲基矽基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(約1.0 mmol)於MeOH (10 mL)中之懸浮液以產生澄清溶液。添加MeONa (54 mg, 1.0 mmol)且將混合物攪拌5分鐘。將溶液濃縮至乾燥且使用MeCN (5 mL)共蒸發殘餘物。將殘餘固體懸浮於MeCN (5 mL)中且在室溫下添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(199 mg, 1.0 mmol)。在16小時之後，過濾反應液。乾燥固體以得到白色固體形式之*N*'-(第三丁基二甲基矽基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

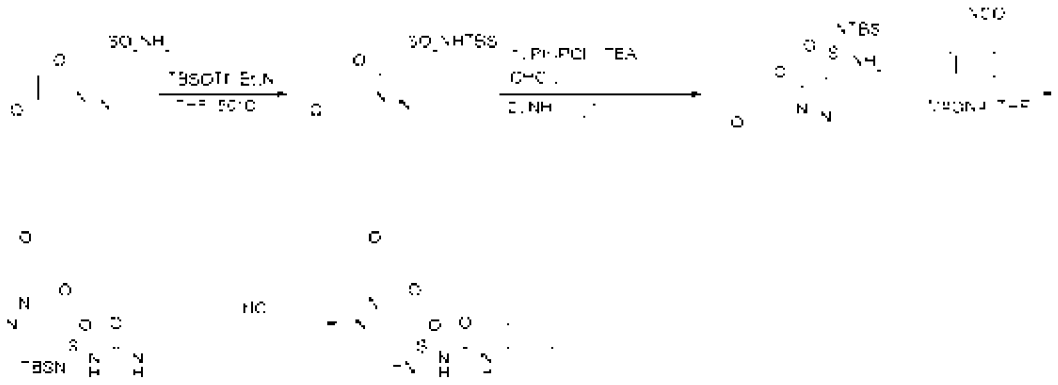
步驟4 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之合成



【0416】 在室溫下，向*N*'-(第三丁基二甲基矽基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(40 mg, 0.08 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(2 M, 2 mL)。在2小時之後，首先藉由反相管柱(MeCN/H_2O)純化反應液以得到粗產物。然後，藉由製備型HPLC ($NH_3{\cdot}H_2O$)純化粗產物以得到白色固體形式之*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(4.6 mg，產率：15%，對映異構體混合物)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.18 (brs, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (brs, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 402.1 ($M+H^+$)。

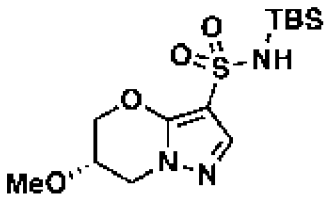
實例2

(6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



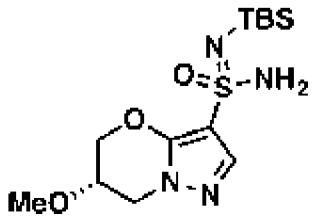
步驟1 - (*S*)-*N*-(第三丁基二甲基矽基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并

[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0417】在室溫下，向(*S*)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(2.0 g, 8.6 mmol)於THF (20 mL)中之懸浮液中添加Et_3N (2.1 g, 21.5 mmol)及TBSOTf (3.0 g, 11.2 mmol)。在50℃下攪拌16 hr之後，將反應混合物冷卻至室溫，濃縮並藉由反相管柱(於H_2O中之5% ~ 95% MeCN)純化以得到黃色固體形式之(*S*)-N-(第三丁基二甲基矽基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(2.6 g，產率：87%)。MS: m/z 348.3 ($M+H^+$)。

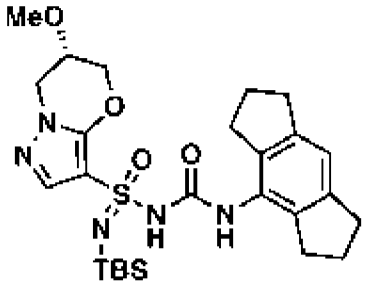
步驟2 - (6*S*)-*N*'-(第三丁基二甲基矽基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胰之合成：



【0418】在室溫下，向Ph_3PCl_2 (1.8 g, 5.5 mmol)於$CHCl_3$ (15 mL)中之懸浮液中添加Et_3N (860 mg, 8.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌0.5小時，然後在0℃下添加於$CHCl_3$ (5 mL)中之(*S*)-N-(第三丁基二甲基矽基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(1.6 g, 4.6 mmol)。將反應混合物在室溫下再攪拌2小時，然後使NH_3 (氣體)鼓泡通過混合物5 min。將所得溶液在室溫下攪拌30分鐘並濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱(DCM/MeOH = 20/1)純化殘餘物以得到黃色固體形式之(6*S*)-N'-

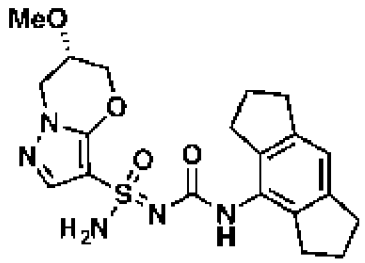
(第三丁基二甲基矽基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(920 mg，混有Ph_3PO)。MS: m/z 347.3 ($M+H^+$)。

步驟3 - (6*S*)-*N*'-(第三丁基二甲基矽基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0419】 向(6*S*)-N'-(第三丁基二甲基矽基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(110 mg，混有Ph_3PO)於THF (2 mL)中之懸浮液中添加MeONa (19 mg, 0.35 mmol)且將混合物在室溫下攪拌20分鐘。然後添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(75 mg, 0.4 mmol)且將所得混合物在室溫下攪拌16 hr。然後向上述懸浮液中添加水(0.5 mL)。藉由過濾收集沈澱物並藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化以得到白色固體形式之(6*S*)-N'-(第三丁基二甲基矽基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(45 mg，純度：62%)。MS: m/z 546.4 ($M+H^+$)。

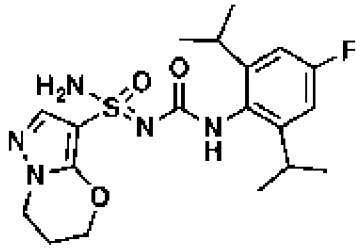
步驟4 - (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例2)之合成：



【0420】在室溫下，向(6*S*)-N'-(第三丁基二甲基矽基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(45 mg，純度：62%)於MeOH (0.5 mL)中之懸浮液中添加HCl/二噁烷(2 M, 2 mL)。在室溫下攪拌16小時之後，濃縮反應混合物並藉由反相管柱(於H_2O中之5-95% MeCN)純化以得到白色固體形式之(6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(7 mg，產率：21%，立體異構體混合物)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.22 (brs, 1H), 7.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.31 (brs, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.37-4.19 (m, 3H), 4.07 (s, 1H), 3.38 (重疊，3H), 2.86-2.67 (m, 8H), 2.02-1.91 (m, 4H)。MS: m/z 432.2 ($M+H^+$)。

實例3

N'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

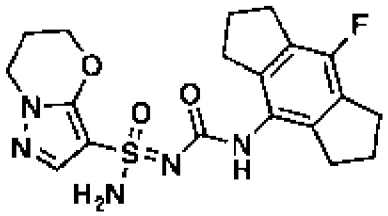


【0421】使用N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之一般程序來製備標題

化合物以產生立體異構體混合物。具體而言，使用針對製備*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)所闡述之一般程序，藉由在步驟3中使用5-氟-2-異氰酸基-1,3-二異丙基苯代替4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯來製備呈對映異構體混合物形式之*N'*-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.01 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 12H)。MS: m/z 424.2 ($M+H^+$)。

實例4

N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

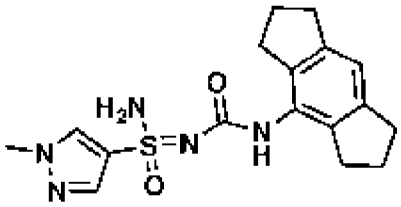


【0422】使用N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之一般程序來製備標題化合物。使用針對製備*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)所闡述之一般程序，藉由在步驟3中使用4-氟-8-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯代替4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯來製備呈對映異構體混合物形式之*N'*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-

基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.22 (brs, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.01-1.96(m, 4H)。MS: m/z 420.1 (M+H$^+$)。

實例5

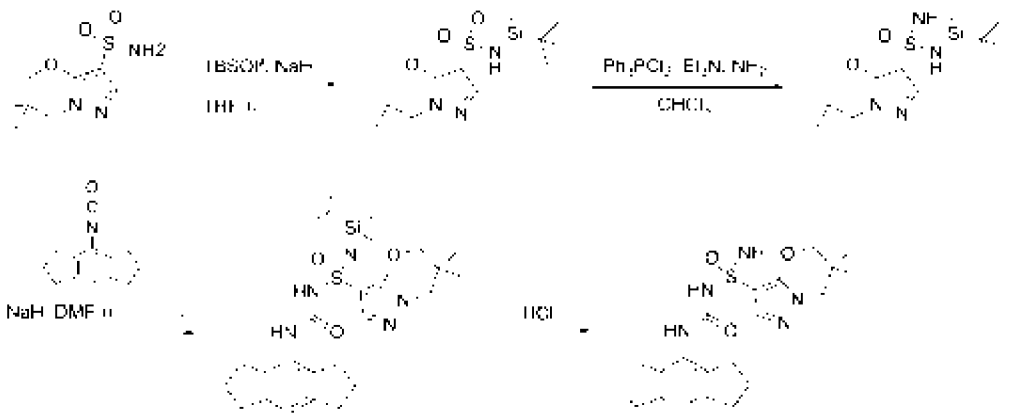
N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯胨



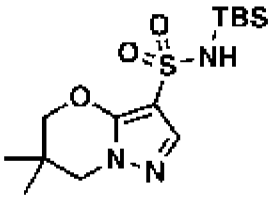
【0423】使用針對製備*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨(實例6)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用1-甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯胺代替6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備呈對映異構體混合物形式之*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯胨，從而產生呈立體異構體混合物形式之標題化合物。MS: m/z 360 (M+H$^+$)。

實例6

N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨

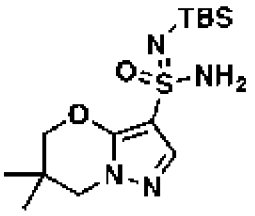


步驟1 - *N*-(第三丁基二甲基矽基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



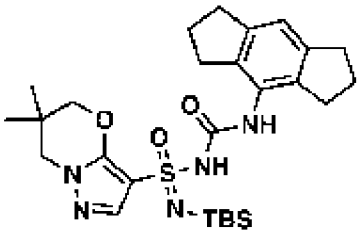
【0424】 使用氫化鈉(60%, 0.31 g, 7.8 mmol)處理在氮及0℃下攪拌之6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(1.5 g, 6.5 mmol)於THF (28 mL)中之溶液。在20分鐘之後，經5 min逐滴添加三氟甲烷磺酸第三丁基二甲基矽基酯(2.3 g, 8.4 mmol)。然後去除冷卻浴且將反應混合物在室溫下攪拌13小時。藉由添加飽和NH_4Cl溶液(10 mL)來將反應混合物驟冷。使用EtOAc (3 × 20 mL)萃取水性混合物。使用水、鹽水洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥並濃縮以提供無色半固體殘餘物。藉由矽膠管柱(於DCM中之0至30% EtOAc)純化所得殘餘物。合併清潔部分以提供白色固體形式之N-(第三丁基二甲基矽基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(1.15 g, 51%)。MS: m/z 346 ($M+H^+$)。

步驟2 - *N*'-(第三丁基二甲基矽基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胰之合成：



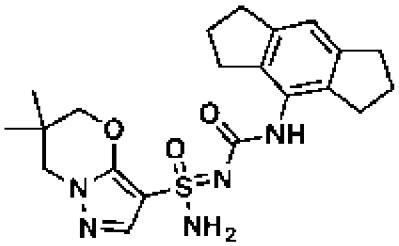
【0425】 經5分鐘使用Et_3N (0.52 mL, 3.8 mmol)處理在0℃及氮下攪拌於$CHCl_3$ (12 mL)中之三苯基二氯化膦(1.16 g, 3.5 mmol)之懸浮液。去除冰浴且將混合物攪拌15分鐘 (形成白色懸浮液)。在將混合物冷卻至0℃之後，添加N-(第三丁基二甲基矽基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(1 g, 2.9 mmol)於$CHCl_3$ (12 mL)中之溶液。在將混合物攪拌20分鐘之後，去除冰浴且將混合物攪拌20分鐘。將混合物冷卻至0℃且使用氨(20 mL, 11.6 mmol)於1,4二噁烷中之0.5M溶液進行處理。在將混合物攪拌30分鐘之後，去除冰浴且將混合物再攪拌1h。在使用水(50 mL)處理混合物之後，濃縮混合物直至僅剩餘水為止；使用EtOAc (3 × 30 mL)萃取所得水性混合物。使用鹽水洗滌合併之有機層，使用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱(於DCM中之0至100% EtOAc)純化所得固體。含有期望產物之部分經三苯基氧化膦污染。合併各部分並濃縮以提供白色固體。使用於己烷中之20% EtOAc溶液(20 mL)處理固體，超音波處理，並靜置20分鐘，然後形成沈澱物。過濾懸浮液(固體經測定係三苯基氧化膦)且將濾液濃縮至乾燥以提供經三苯基氧化膦污染之N'-(第三丁基二甲基矽基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(850 mg)。材料未經任何進一步純化即繼續使用。MS: m/z 345 ($M+H^+$)。

步驟3 - *N*'-(第三丁基二甲基矽基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0426】 使用NaH (60%, 18 mg, 0.45 mmol)處理在0℃及氮下攪拌於DMF (4 mL)中之N'-(第三丁基二甲基矽基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(400.0 mg, 0.35 mmol, 30% w/w)之溶液。在15分鐘之後，使用4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(76 mg, 0.38 mmol)處理混合物。去除冰浴且將混合物再攪拌2h。使用飽和NH_4Cl溶液處理混合物且使用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。使用MeOH稀釋所得殘餘物，超音波處理，且靜置2小時。在過濾懸浮液之後，使用額外MeOH洗滌濾餅。將濾液蒸發至乾燥以提供經三苯基氧化膦污染之N'-(第三丁基二甲基矽基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(180 mg)。材料未經任何進一步純化即繼續使用。MS: m/z 544 ($M+H^+$)。

步驟4 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例6)之合成：

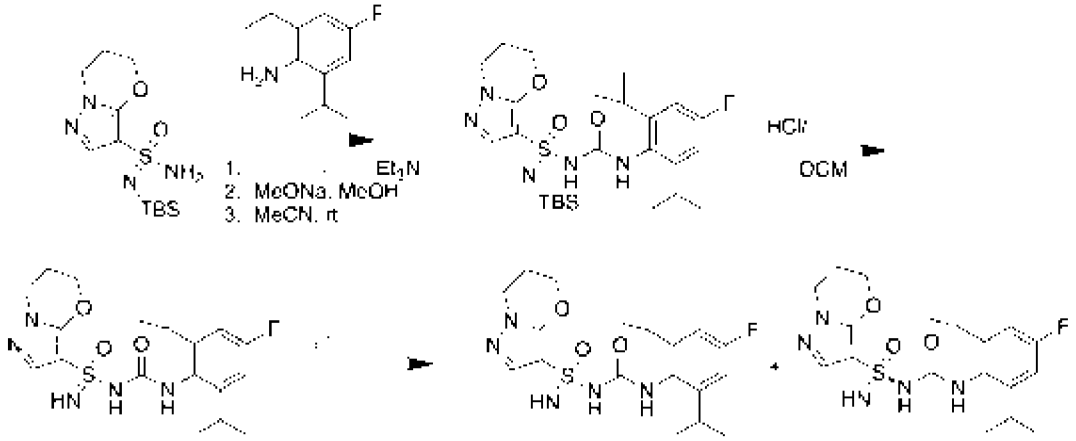


【0427】 使用4N HCl (2 mL, 6.6 mmol)於1,4二噁烷中之溶液處理N'-(第三丁基二甲基矽基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)

胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胨(180 mg, 0.07 mmol)攪拌於1,4二噁烷(2 mL)中之溶液。去除冰浴且將混合物攪拌15分鐘，然後濃縮。使用MeOH (30 mL)稀釋所得固體，超音波處理並靜置30分鐘，然後過濾。在將濾液濃縮至乾燥之後，將所得固體懸浮於乙醚(20 mL)中，超音波處理並過濾。(白色濾餅係三苯基氧化膦；濾液含有期望產物以及剩餘三苯基氧化膦及其他副產物)。在濃縮濾液之後，再重複乙醚研磨兩次。濃縮最後研磨之濾液。在MeOH (5 mL)中稀釋所得固體以產生稀懸浮液。經由0.45 A注射器式過濾器過濾懸浮液；藉由製備型LCMS (05-95% ACN, 0.1% NH_4Cl)純化濾液。收集餾分並濃縮以提供白色固體形式之N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胨(6 mg，立體異構體混合物)。MS: m/z 430 ($M+H^+$)。

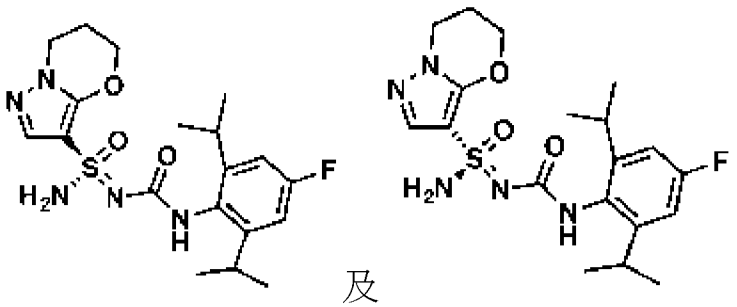
實例7及實例8

(*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨及(*R*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨



【0428】 步驟1及2。該兩個步驟類似於N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環

戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之一般程序。



及

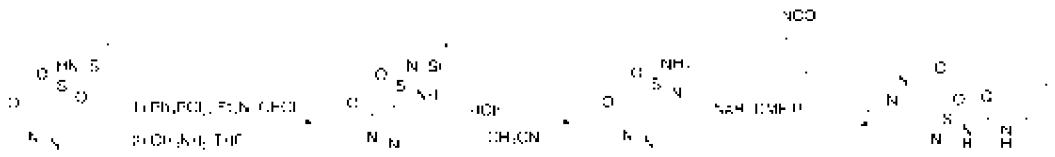
【0429】 (*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：藉由對掌性製備型HPLC分離*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(80 mg, 0.2 mmol)以得到白色固體形式之具有未知絕對立體化學之兩種異構體。

【0430】 峰1：21.4 mg，產率：27% ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.99 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (brs, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 12H)。MS: m/z 424.2 ($M+H^+$)。

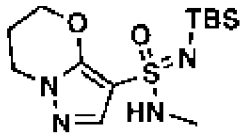
【0431】 峰2：18.1 mg，產率：23% ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.99 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (brs, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 12H)。MS: m/z 424.2 ($M+H^+$)。

實例9

N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

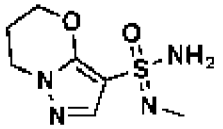


步驟1 - *N*'-(第三丁基二甲基矽基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0432】 在N_2氣氛下，向三苯基二氯化膦(1.2 g, 3.5 mmol)於無水$CHCl_3$ (4.5 mL)中之經攪拌懸浮液中添加三乙胺(0.42 g, 4.2 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌10 min (形成白色懸浮液)。然後將反應混合物冷卻至0℃，且逐滴添加N-(第三丁基二甲基矽基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(0.44 g, 1.4 mmol)於無水$CHCl_3$ (3.5 mL)中之溶液。將反應混合物經1h升溫至10℃，然後冷卻回0℃，且逐滴添加甲胺(3 mL, 6.9 mmol)於THF中之2M溶液。將反應混合物在0℃下攪拌20 min，然後經2h升溫至室溫。然後，將反應混合物濃縮至乾燥，且藉由矽膠層析(於己烷中之30%至100% EtOAc，然後於DCM中之0至10% MeOH)純化殘餘物以提供具有三苯基氧化膦雜質之N'-(第三丁基二甲基矽基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(0.25 g，約85% w/w)。該材料未經額外純化即用於下一步驟中。MS: m/z 331 ($M+H^+$)。

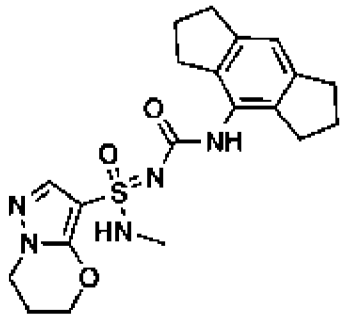
步驟2 - *N*'-甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0433】 向冷卻至10℃之於CH_3CN (3 mL)中之N'-(第三丁基二甲基

矽基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(0.25 g，約0.64 mmol，約85% w/w)之溶液中添加4N HCl (0.9 mL, 3.8 mmol)於1,4-二噁烷中之溶液。將反應混合物經2h升溫至室溫。然後，將反應混合物濃縮至乾燥且藉由製備型HPLC (CH_3CN/H_2O/10 mM NH_3水溶液)純化殘餘物以提供無色油狀物形式之N'-甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(78 mg，產率：48%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.44 (s, 1H), 6.32 (br.s, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.71 (br.s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 2H)。MS: m/z 217 ($M+H^+$)。

步驟3 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例9)之合成：

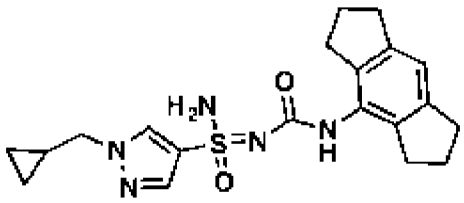


【0434】 在N_2氣氛下，向冷卻至0℃之於DMF (1 mL)中之N'-甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(44 mg, 0.20 mmol)之溶液中添加氫化鈉(60%, 8.1 mg, 0.20 mmol)，將反應混合物攪拌10 min。然後，一次性添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(41 mg, 0.20 mmol)，去除冰-水浴。將反應混合物在室溫下攪拌62 h。使用MeOH將反應混合物驟冷，過濾並藉由製備型HPLC (CH_3CN/H_2O/10 mM NH_3水溶液)純化以提供白色固體形式之N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-N'-甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(9.2 mg，產率：11%，立體異構體混合物)。^{1}H NMR (500 MHz,

DMSO-d_6): δ = 8.26 (br.s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.11 (br.s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 4H)。MS: m/z 416 ($M+H^+$)。

實例10

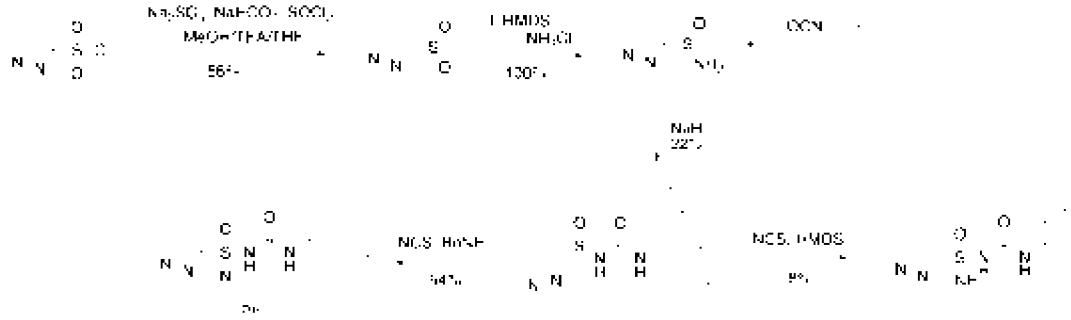
1-(環丙基甲基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1*H*-吡唑-4-磺醯胺



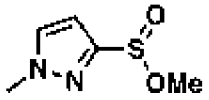
【0435】 使用針對製備*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例6)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺醯胺代替6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備呈對映異構體混合物形式之1-(環丙基甲基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1*H*-吡唑-4-磺醯胺以產生呈立體異構體混合物形式之標題化合物。MS: m/z 400 ($M+H^+$)。

實例11及實例12

N'-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺及N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺



步驟1 - 1-甲基-1*H*-吡唑-3-亞磺酸甲酯之合成：

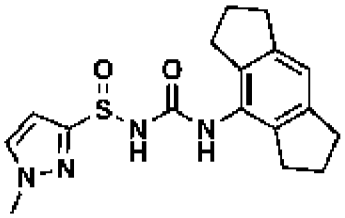


【0436】 將亞硫酸鈉(1.4 g, 2當量，11 mmol)及碳酸氫鈉(0.93 g, 2當量，11 mmol)於水(6 mL)中之溶液加熱至80℃，且緩慢添加1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯氯(1.0 g, 1當量，5.5 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之溶液。將反應混合物在相同溫度下攪拌1 h，然後在減力下濃縮。添加乙醇(100 mL)且將混合物回流1 h，然後在反應混合物較熱的同時分離上清液。向殘餘物中添加額外乙醇(100 mL)，且將混合物在室溫下攪拌30 min，然後過濾。合併濾液且在減壓下去除乙醇以提供白色固體。

【0437】 將所獲得固體懸浮於氯仿(10 mL)中且在0℃及N_2下逐滴添加亞硫醯氯(0.86 g, 0.53 mL, 1.3當量，7.2 mmol)。在完成添加後，將反應混合物升溫至室溫並攪拌1 h (溶液A)。在單獨燒瓶中，將於THF (10 mL)中之TEA (1.7 g, 2.3 mL, 3當量，16 mmol)、甲醇(0.89 g, 1.1 mL, 5當量，28 mmol)冷卻至-78℃，在N_2下緩慢添加溶液A。然後將反應混合物升溫至0℃並攪拌1 h。TLC (10% MeOH/DCM)指示反應已完成。使用EtOAc稀釋混合物並使用水、鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮並藉由矽膠層析(0至100% EtOAc/Hex)純化以提供白色固體形式之1-甲基-1H-吡唑-3-亞磺酸甲酯(503 mg, 56%，立體異構體混合物)。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.52 (s, 3H)。LCMS: m/z = 161 $[M+H]^+$。

步驟2及3 - *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-亞磺醯胺之合成：

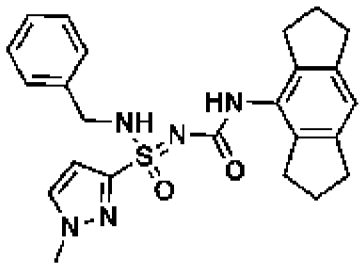


【0438】 在N_2下，向1-甲基-1H-吡唑-3-亞磺酸甲酯(400 mg, 1當量，2.5 mmol)於無水THF (3 mL)中之溶液中添加LHMDS (627 mg, 3.7 mmol, 1.5當量，3.75 mmol, 1 M於THF中)。將反應液升溫至室溫並攪拌2 h，然後添加1 mL飽和NH_4Cl溶液，且將混合物再攪拌1 h。然後添加EtOAc (50 mL)且藉由Na_2SO_4乾燥所得溶液。過濾混合物且去除溶劑以提供白色固體形式之粗製1-甲基-1H-吡唑-3-亞磺醯胺(363 mg, 100%)。產物未經額外純化即用於下一步驟中。

【0439】 將如上文所闡述獲得之1-甲基-1H-吡唑-3-亞磺醯胺(363 mg, 1當量，2.5 mmol)溶於無水DMF (3 mL)中。在室溫下，向此溶液中添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(495 mg, 1當量，2.5 mmol)，隨後添加NaH (0.2 g, 2當量，5.00 mmol，60%重量)。將混合物攪拌1 h，然後使用1 mL MeOH驟冷。藉由製備型HPLC純化混合物以提供白色固體形式之N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-亞磺醯胺(190 mg, 22%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.80 (t, 4H), 2.73 (t, 4H), 1.95 (t, 4H)。LCMS: m/z = 367 $[M+Na]^+$。

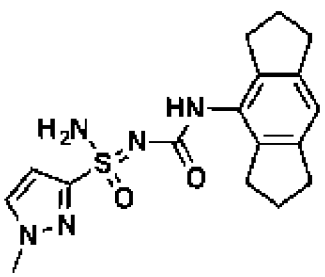
N’-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺之合成

步驟4 - *N*-苄基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-磺醯胺之合成



在0℃下，向N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-亞磺醯胺(50.0 mg, 1當量，145 μmol)於無水乙腈(1 mL)中之溶液中添加NCS (29.1 mg, 1.5當量，218 μmol)。將反應液升溫至室溫並攪拌1 h，然後在N_2下逐滴添加苄基胺(31.1 mg 32 μL, 2當量，290 μmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，然後添加水(10 mL)。使用EtOAc (3 × 10 mL)萃取混合物，使用水、鹽水洗滌合併之有機萃取物且藉由Na_2SO_4乾燥並濃縮，藉由矽膠層析(0至100%EtOAc/Hex，隨後0至10%MeOH/DCM)純化以提供白色固體形式之N’-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺(35 mg, 54%，立體異構體混合物)。LCMS: m/z = 450 $[M+H]^+$。

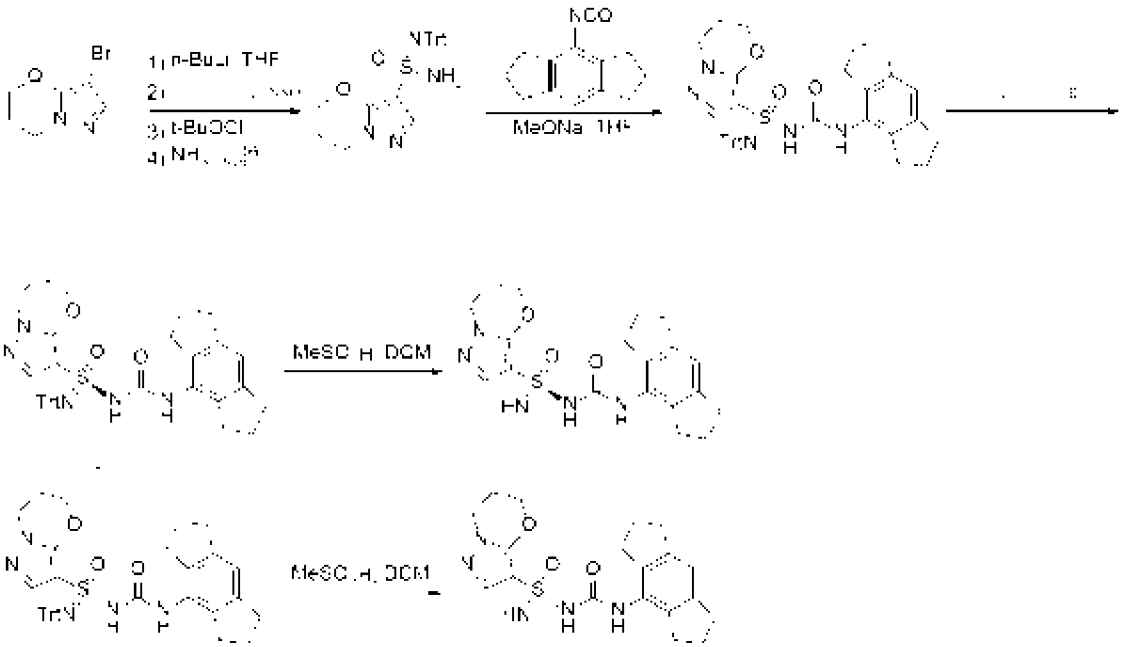
步驟5 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-磺醯胺之合成



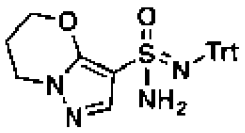
在0℃下，向N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-亞磺醯胺(50.0 mg, 1當量，145 μmol)於無水乙腈(1 mL)中之溶液中添加NCS (29.1 mg, 1.5當量，218 μmol)。將反應混合物升溫至室溫並攪拌1 h，然後在N_2下逐滴添加HMDS (46.9 mg 61 μL, 2當量，290 μmol)。將反應液在室溫下攪拌1 h且藉由製備型HPLC純化粗製混合物以提供白色固體形式之N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺(4 mg, 8%，立體異構體混合物)。LCMS: m/z = 360 $[M+H]^+$。

實例13及實例14

(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

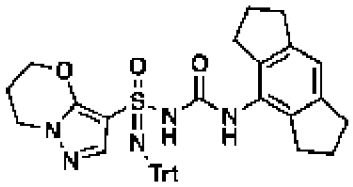


步驟1 - *N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0440】 在-78℃下，向3-溴-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(1.1 g, 5.4 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (2.4 mL, 5.9 mmol, 2.5 M於己烷中)且將混合物在此溫度下攪拌1小時。逐滴添加TrtNSO (1.8 g, 5.9 mmol)於THF (10 mL)中之溶液且將混合物在-78℃下攪拌20分鐘，然後置於冰浴中。在再攪拌10分鐘之後，添加次氯酸第三丁基酯(650 mg, 5.9 mmol)且將混合物攪拌20分鐘。然後使NH_3氣體鼓泡通過混合物5分鐘且將所得溶液在室溫下攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾燥且藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化殘餘物以得到白色固體形式之N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(716 mg，產率：30%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.43-7.41 (m, 6H), 7.20-7.15 (m, 6H), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.20 (brs, 2H), 4.20-4.19 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H)。

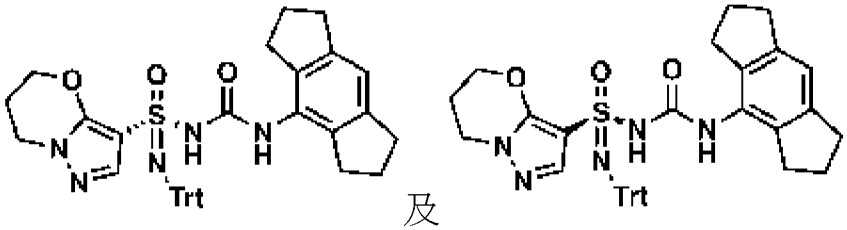
步驟2 - *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0441】 向*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(716 mg, 1.6 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加MeONa (96 mg, 1.8 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30分鐘。然後，添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(375 mg, 1.7 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾燥並藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純

化以得到白色固體形式之*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(370 mg，產率：36%)。MS: m/z 644.3 ($M+H^+$)。

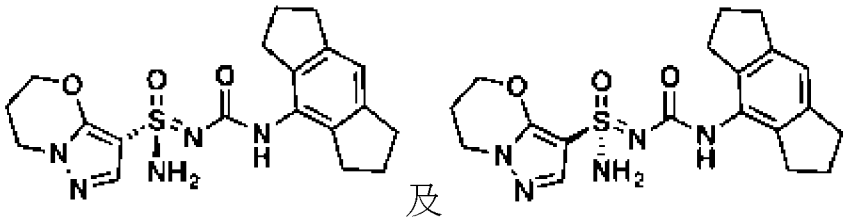
步驟3 - (*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及

【0442】 藉由對掌性製備型HPLC分離*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(350 mg, 0.5 mmol)以得到白色固體形式之具有未知絕對立體化學之以下兩種異構體：(*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(峰1：80 mg，產率：23%；峰2：150 mg，產率：43%)。

步驟4 - (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例13及實例14)之合成：



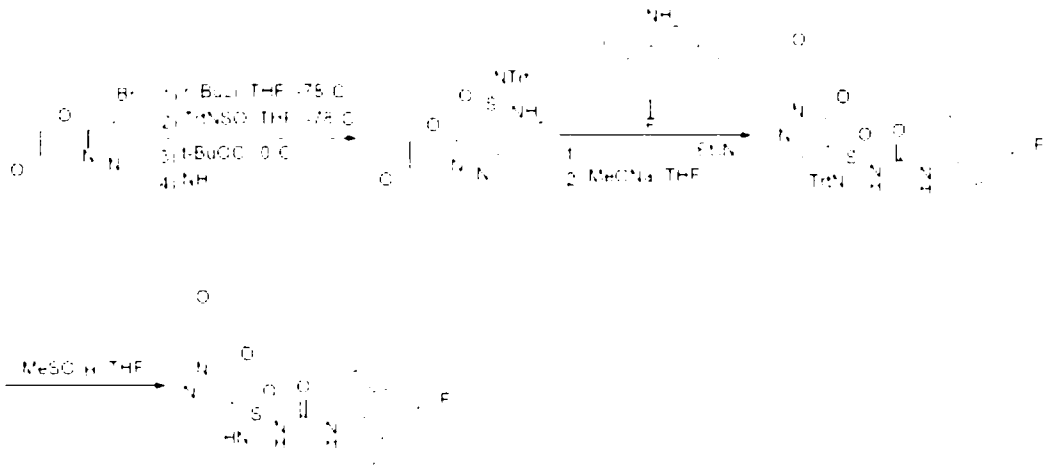
及

向自峰1收集之材料(80 mg, 0.1 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加兩滴甲磺酸。在室溫下攪拌0.5小時之後，藉由飽和$NaHCO_3$將反應溶液調節至pH = 8，濃縮至乾燥，並藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化以得到粗產物。藉由製備型HPLC ($NH_3{\cdot}H_2O$)進一步純化粗產物以得到白色固體形式之(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(2.2 mg，產率：5%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.01 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 4.35 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.17-2.15 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 402.1 ($M+H^+$)。

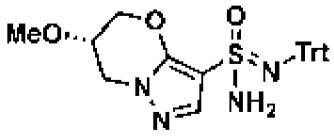
【0443】 向峰2收集之材料(80 mg, 0.1 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加兩滴甲磺酸。在室溫攪拌.5小時之後，藉由添加飽和$NaHCO_3$來將反應液調節至pH = 8。藉由過濾收集沈澱物並乾燥以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(10 mg，產率：23%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.17 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.41 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 402.1 ($M+H^+$)。

實例15

(6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨



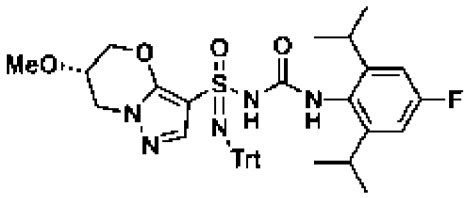
步驟1 - (6*S*)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨之合成：



【0444】在-78℃下，向(*S*)-3-溴-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(1.0 g, 4.3 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (1.8 mL, 4.3 mmol, 2.5 M於己烷中)且將混合物在此溫度下攪拌0.5小時。逐滴添加TrtNSO (1.3 g, 4.3 mmol)於THF (5 mL)中之溶液且將混合物在-78℃下攪拌30分鐘，然後置於冰浴中。在再攪拌10分鐘之後，添加次氯酸第三丁基酯(480 mg, 4.5 mmol)且將混合物攪拌20分鐘。使NH_3氣體鼓泡通過混合物10分鐘且將所得溶液在室溫下攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾燥並藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化以得到黃色固體形式之(6*S*)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺

醯胨(400 mg，產率：20%)。

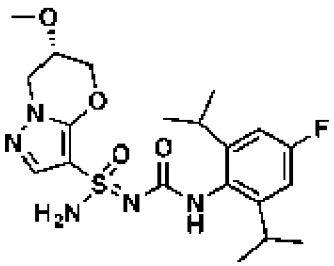
步驟2 - (6*S*)-*N*-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨之合成：



【0445】向(6*S*)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胨(100 mg, 0.2 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加MeONa (13 mg, 0.2 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌20 min以得到鈉鹽懸浮液。

【0446】在另一燒瓶中，在0℃下，向4-氟-2,6-二異丙基苯胺(49 mg, 0.3 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中一次性添加三乙胺(75 mg, 0.8 mmol)及三光氣(29 mg, 0.1 mmol)。在室溫及N_2下攪拌10分鐘之後，過濾反應混合物。將濾液添加至上述鈉鹽懸浮液中。將新反應混合物在室溫下攪拌16小時，然後濃縮並藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化以得到黃色固體形式之(6*S*)-N-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胨(49 mg, 33%)。MS: m/z 696.4 ($M+H^+$)。

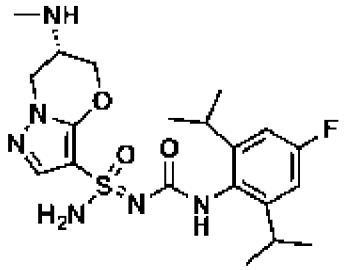
步驟3 - (6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨(實例15)之合成：



【0447】 在0℃下，向(6*S*)-N-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(80 mg, 0.1 mmol)於THF (1.5 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$ (6滴)。在此溫度下攪拌0.5小時之後，濃縮反應混合物並藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化以得到白色固體形式之(6*S*)-N-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(32 mg, 59%，非對映異構體混合物)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.99 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.13 (brs, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.64-4.50 (m, 1H), 4.31-4.14 (m, 3H), 4.04 (s, 1H), 3.37 (重疊，3H), 3.20-3.06 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 12H)。MS: m/z 454.1 ($M+H^+$)。

實例16

(6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：

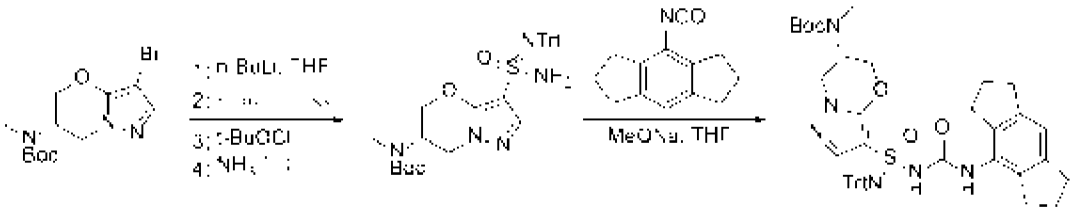


【0448】 使用(6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之一般程序來製備標題化合物以產生立體異構體混合物。使用針對製備(6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例17)所闡述之一般程序，藉由在步驟2中使用5-氟-2-異氰酸基-1,3-二異丙基苯代替4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯來製備呈非對映異構體混合物形式之

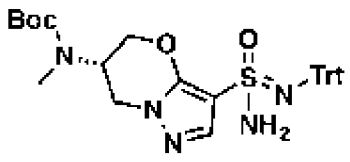
(6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (brs, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.40-4.19 (m, 3H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.07(s, 12H)。MS: m/z 453.2 ($M+H^+$)。

實例17

(6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



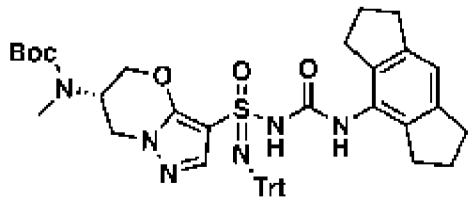
步驟1 -甲基((6*S*)-3-(*N*'-三苯甲基磺醯胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0449】 在-78℃下，向(*S*)-(3-溴-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(570 mg, 1.7 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (0.8 mL, 1.9 mmol, 2.5 M於己烷中)並將混合物在此溫度下攪拌1小時。逐滴添加TrNSO (573 mg, 1.9 mmol)於THF (5

mL)中之溶液且將混合物在-78℃下攪拌20分鐘，然後置於冰浴中。在再攪拌10分鐘之後，添加次氯酸第三丁基酯(206 mg, 1.9 mmol)且將混合物攪拌20分鐘。使NH_3氣體鼓泡通過混合物5分鐘且將所得溶液在室溫下攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾燥並藉由反相管柱(MeCN/H_2O)純化以得到黃色固體形式之甲基((6*S*)-3-(N'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)胺基甲酸第三丁基酯(420 mg，產率：43%)。MS: m/z 574.5 ($M+H^+$)。

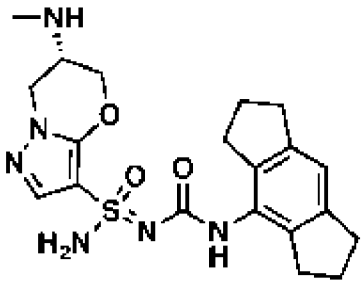
步驟2 - ((6*S*)-3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0450】 向甲基((6*S*)-3-(N'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)胺基甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.3 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加MeONa (21 mg, 0.4 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30分鐘。然後，添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(375 mg, 1.7 mmol)。在室溫下攪拌16小時之後，將混合物濃縮至乾燥並藉由反相管柱(MeCN/H_2O)純化以得到白色固體形式之((6*S*)-3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-N'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(110 mg，產率：42%)。

步驟3 - (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯

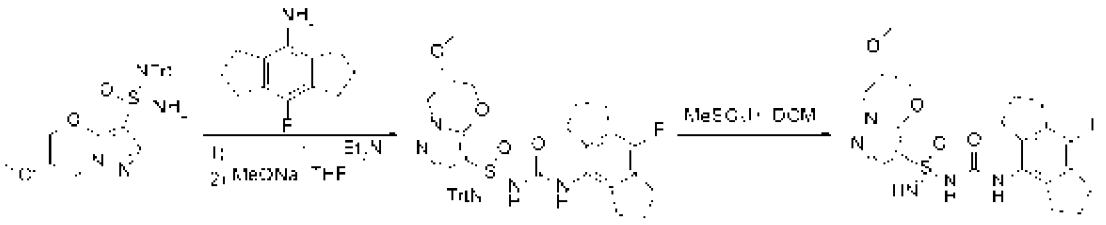
基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例17)之合成：



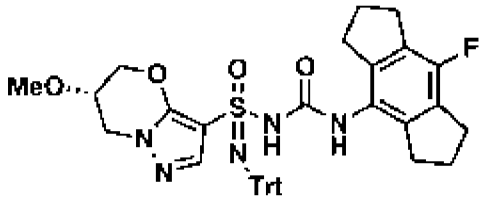
【0451】 向(((6*S*)-3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-N'-三苯甲基磺醯胺基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸酯(110 mg, 0.1 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加兩滴甲磺酸。在室溫下攪拌0.5小時之後，藉由飽和$NaHCO_4$將反應溶液調節至pH = 8。將混合物濃縮至乾燥並藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化以得到粗產物。藉由製備型HPLC (NH_4HCO_3)進一步純化粗產物以得到白色固體形式之((6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(3.8 mg，產率：6%，非對映異構體混合物)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.18 (brs, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (brs, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.30-4.20 (m, 3H), 3.94 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.15-3.14 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H) 1.96-1.83 (m, 4H)。MS: m/z 431.2 ($M+H^+$)。實例18

實例18

(6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



步驟1 - (6*S*)-*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：

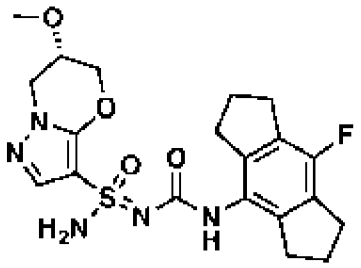


【0452】向(6*S*)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(83 mg, 0.2 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加MeONa (28 mg, 0.5 mmol)。將反應混合物在45℃下攪拌20分鐘以得到鈉鹽懸浮液。

【0453】在另一燒瓶中，在使用冰浴下，向8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺(191 mg, 1.0 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中一次性添加Et_3N (0.2 mL, 1.1 mmol)及三光氣(100 mg, 0.4 mmol)。將反應混合物在70℃及N_2下攪拌1小時。過濾反應混合物且將濾液添加至上述鈉鹽懸浮液中。將新反應混合物在室溫下攪拌16 hr並濃縮以得到(6S)-N'-(第三丁基二甲基矽基)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(粗製物)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z 692.4 ($M+H^+$)。

步驟2 - (6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例18)

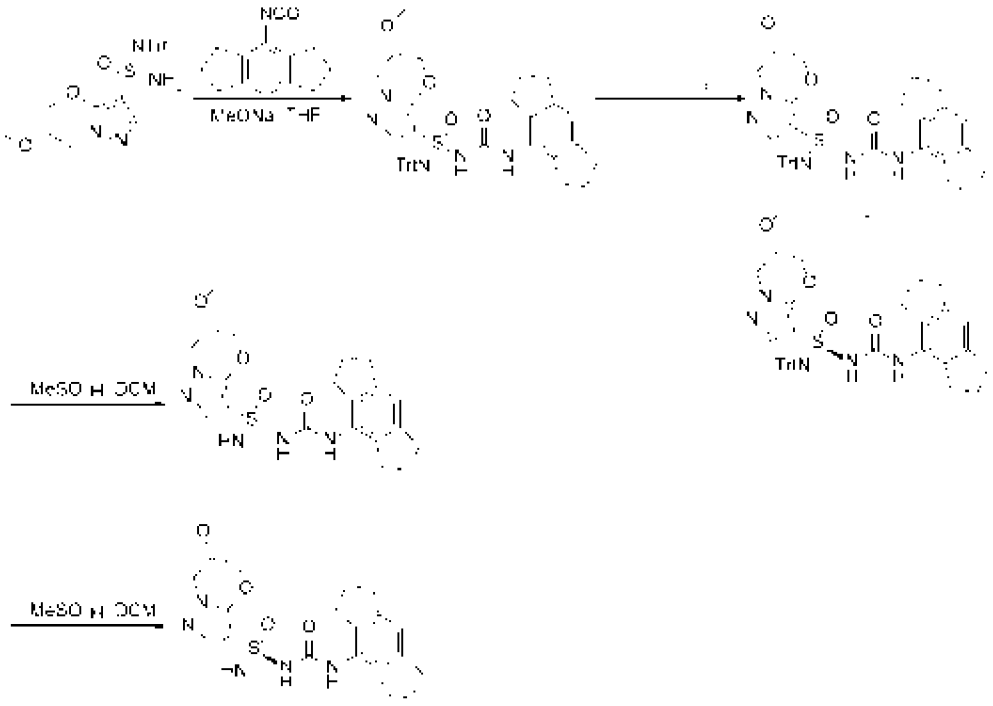
之合成：



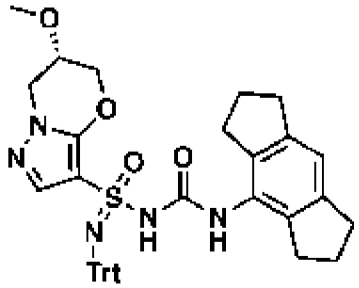
【0454】在0℃下，向(6S)-N'-(第三丁基二甲基矽基)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(粗製物)於DCM (2 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$ (0.05 mL, 0.88 mmol)。在此溫度下攪拌5分鐘之後，使用飽和$NaHCO_3$將反應溶液調節至pH = 8。濃縮所得混合物，使用MeCN (3 mL)稀釋並過濾。藉由製備型HPLC純化濾液以得到白色固體形式之(6*S*)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(3 mg，產率：2%，非對映異構體混合物)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.23 (brs, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.23 (brs, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.31-4.17 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.36 (重疊，3H), 2.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.02-1.97 (m, 4H)；MS: m/z 450.1 ($M+H^+$)。

實例19及實例20

(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



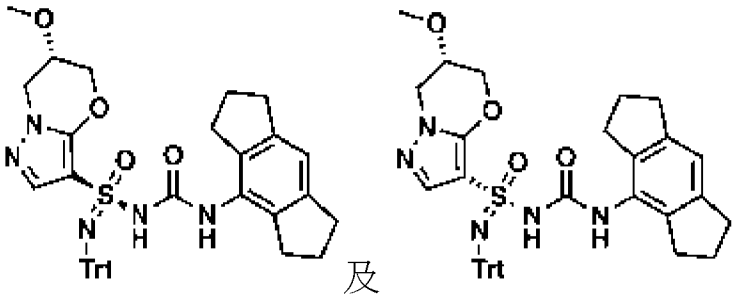
步驟1 - (6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0455】向(6*S*)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(200 mg, 0.4 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加MeONa (25 mg, 0.5 mmol)且將混合物在室溫下攪拌20分鐘。然後，添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(75 mg, 0.4 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時，濃縮並藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化以得到黃色固體形式之(6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺

醯胺(240 mg，產率：85%)。MS: m/z 674.5 ($M+H^+$)。

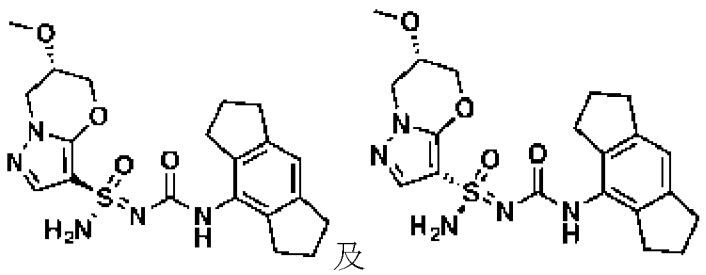
步驟2 - (*S*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



及

【0456】 (*S*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：藉由對掌性製備型HPLC分離(6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(460 mg, 0.7 mmol)以得到黃色固體形式之具有未知絕對立體化學之兩種異構體(峰1：200 mg；峰2：227 mg)。MS: m/z 674.4 ($M+H^+$)。

步驟3 - (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例19及實例20)之合成：


及

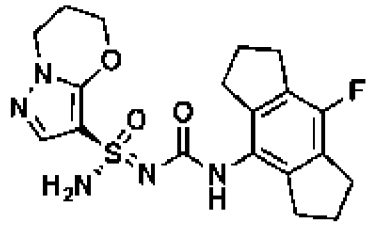
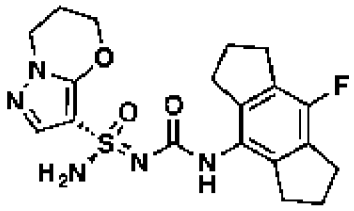
【0457】在0℃下，向來自上述峰1之材料(100 mg, 0.2 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$。在在此溫度下攪拌0.5小時之後，藉由飽和$NaHCO_3$將反應混合物調節至pH = 8。藉由過濾收集沈澱物，藉由水(2 mL)、THF (2 mL)洗滌並乾燥以得到白色固體形式之(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(27 mg，產率：42%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.19 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.35-4.15 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.01-1.88 (m, 4H)。MS: m/z 432.2 ($M+H^+$)。

【0458】將來自峰2之材料去保護且以相同方式分離以產生白色固體。(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.16 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.98-1.88 (m, 4H)。MS: m/z 432.2 ($M+H^+$)。

實例21及實例22

(*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((8-氟-

1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺


及


【0459】使用 (*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之一般程序來製備標題化合物以產生立體異構體混合物。使用針對製備(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例13及實例14)所闡述之一般程序，藉由在步驟2中使用4-氟-8-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯代替4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯來製備(*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。在對掌性製備型HPLC純化之後分離具有未知絕對立體化學之兩種異構體。

【0460】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.03 (brs, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.86 (brs, 2H), 4.36 (t, *J* = 3.6 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.20-2.15 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 4H)。MS: m/z 420.1 ($M+H^+$)。化合物22

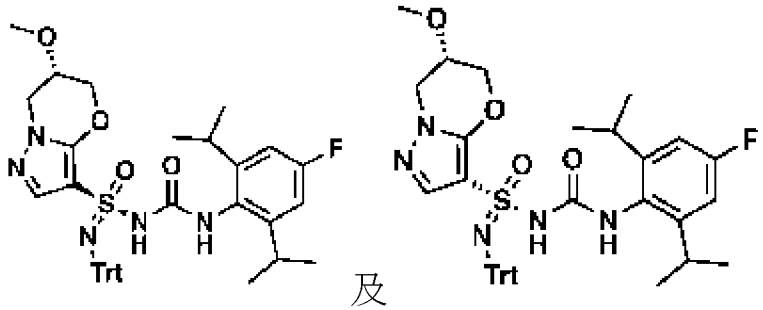
【0461】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.20 (brs, 1H),

7.50 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.01-1.96(m, 4H)。MS: m/z 420.1 ($M+H^+$)。化合物21

實例23及實例24

(*S*,6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

步驟1 - (*S*,6*S*)-*N*-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：

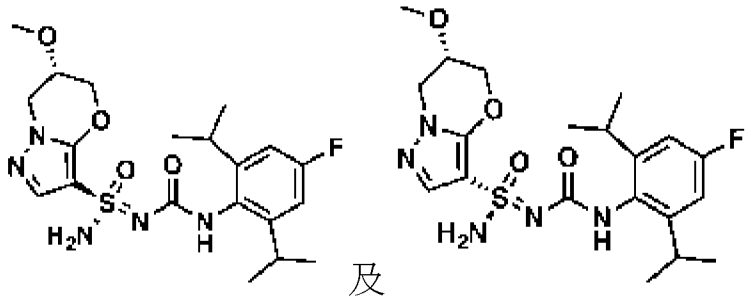


及

【0462】 藉由對掌性製備型HPLC分離(6*S*)-*N*-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(280 mg, 0.4 mmol)以得到黃色固體形式之具有未知絕對立體

化學之兩種異構體(峰1：135 mg；峰2：80 mg)；(*S*,6*S*)-*N*-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。

步驟2 - (*S*,6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例23及實例24)之合成：



及

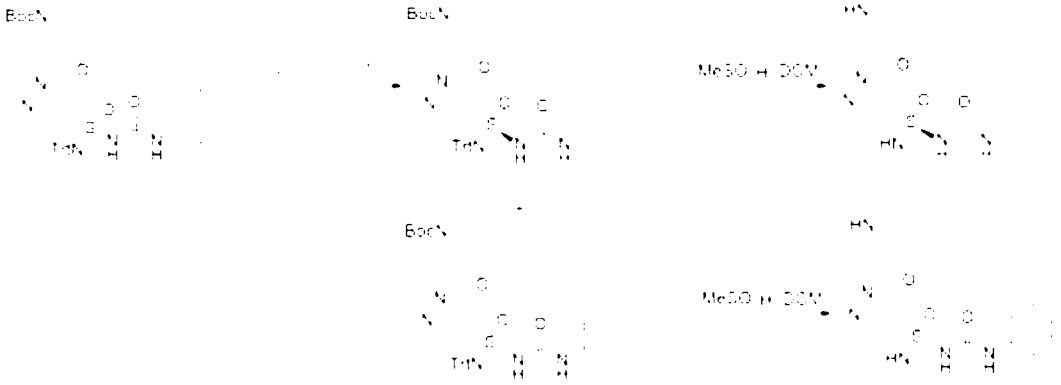
【0463】 在0℃下，向自上述峰1收集之材料(135 mg, 0.2 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$ (6滴)。在此溫度下攪拌0.5小時之後，濃縮反應混合物並藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化以得到白色固體形式之(*S*,6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(40 mg，產率：46%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.01 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.33-4.18 (m, 3H), 4.04 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20-3.06 (m, 2H), 1.17-1.02 (m, 12H)。MS: m/z 454.2 ($M+H^+$)。

【0464】 針對峰2實施相同方案以產生白色固體。將來自峰2之材料去保護並以相同方式分離以得到白色固體形式之(*R*,6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二

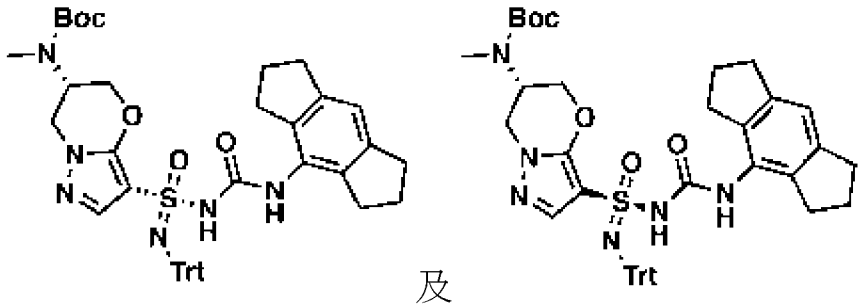
異丙基苯基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.02 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.33-4.18 (m, 3H), 4.04 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20-3.06 (m, 2H), 1.17-1.02 (m, 12H)。MS: m/z 454.2 ($M+H^+$)。

實例25及實例26

(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨及(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨



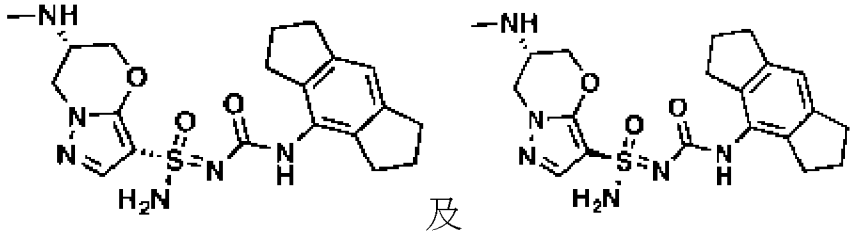
步驟1 - ((*S*)-3-((*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯胨基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯及 ((*S*)-3-((*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯胨基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯：



及

【0465】 ((*S*)-3-((*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯及((*S*)-3-((*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯：藉由對掌性製備型HPLC分離((6*S*)-3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 1.3 mmol)以得到白色固體形式之具有未知絕對立體化學之兩種異構體(峰1：410 mg，產率：41%；峰2：450 mg，產率：45%)。

步驟2 - (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯脒及(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯脒(實例25及實例26)之合成：



及

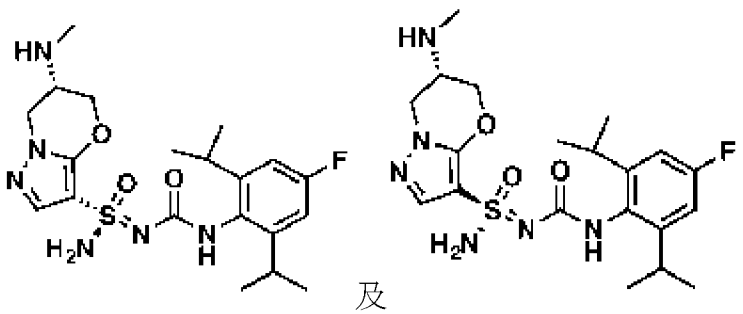
【0466】 添加甲磺酸(3滴)，向來自上述峰1之材料(200 mg, 0.3 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加三滴甲磺酸。在室溫下攪拌0.5小時

之後，藉由飽和$NaHCO_3$將反應溶液調節至pH = 8。藉由過濾收集沈澱物並乾燥以得到白色固體形式之(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨(17.0 mg，產率：15%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.21 (brs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (brs, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.36-4.20 (m, 3H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.16-3.15 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (brs, 1H), 1.96-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 431.1 ($M+H^+$)。

【0467】 將來自上述峰2之材料去保護且以相同方式分離以產生白色固體。(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.16 (brs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (brs, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.36-4.20 (m, 3H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.69 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (brs, 1H), 1.98-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 431.1 ($M+H^+$)。

實例27及實例28

(*R*,6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨及(*S*,6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨：



及

【0468】使用針對製備(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例25及實例26)所闡述之一般程序來製備(*R*,6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。在對掌性製備型HPLC之後，分離出白色固體形式之具有未知絕對立體化學之兩種異構體。

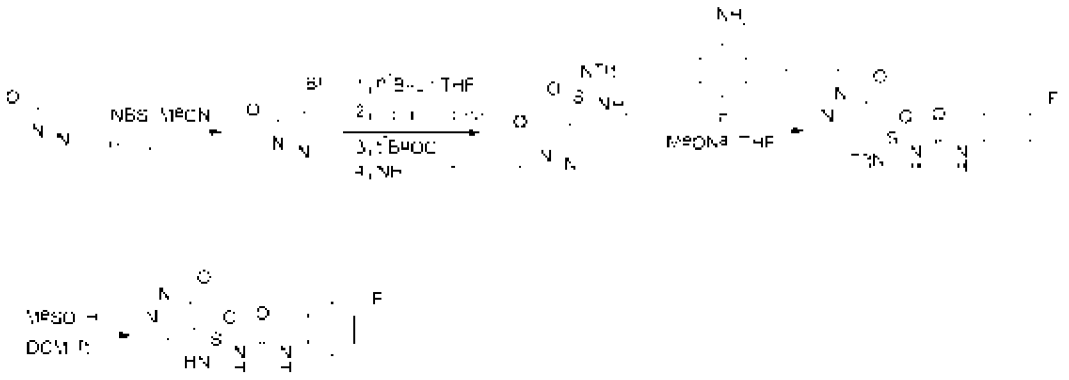
【0469】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.99 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (brs, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.33-4.19 (m, 3H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (brs, 1H), 1.07(s, 12H)。MS: m/z 453.2 ($M+H^+$)。

【0470】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.03 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.36-4.19 (m, 3H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 0.99 (s, 12H)。MS: m/z 453.2 ($M+H^+$)。

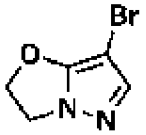
實例29

N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二

氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺



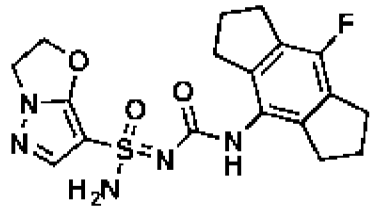
步驟1 - 7-溴-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑之合成：



【0471】在0℃下，向2,3-二氫吡唑并[5,1-b]噁唑(2.0 g, 18.2 mmol)於MeCN (40 mL)中之溶液中逐份添加NBS (3.9 g, 21.8 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。過濾混合物且藉由反相管柱(MeCN/H_2O)純化濾液以得到白色固體形式之7-溴-2,3-二氫吡唑并[5,1-b]噁唑(2.4 g，產率：71%)。

【0472】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.30 (s, 1H), 5.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H)。

步驟2 ~ 4 - *N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(實例29)之合成：



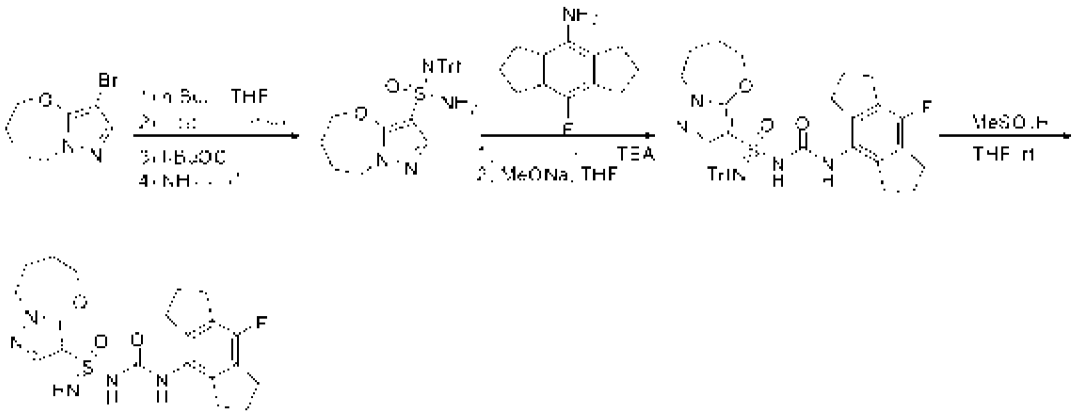
【0473】該三個步驟類似於(6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-

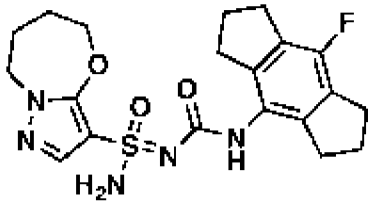
3-磺醯胺之一般程序以產生白色固體形式之標題化合物。

【0474】 使用針對製備(6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例17)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用7-溴-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑代替(*S*)-(3-溴-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯來製備呈對映異構體混合物形式之*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.06 (brs, H), 7.50 (s, 1H), 7.01 (brs, 2H), 5.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.96-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 406.1 ($M+H^+$)。

實例30

N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺：



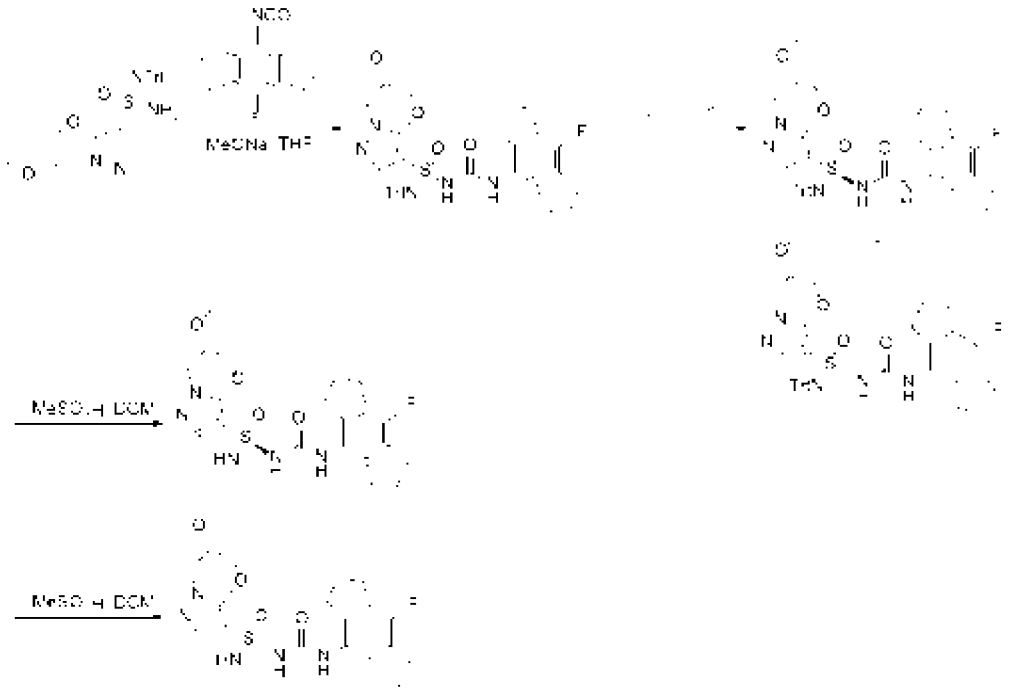


【0475】 使用(*R*,6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)

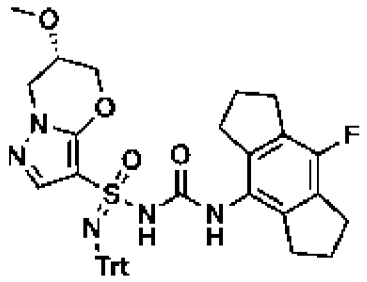
胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之一般程序來製備標題化合物以產生立體異構體混合物。使用針對製備(6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例17)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用3-溴-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼代替(*S*)-(3-溴-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯來製備呈對映異構體混合物形式之*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.08 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.91 (brs, 2H), 4.15 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.71(t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.03-1.93 (m, 6H), 1.78-1.71 (m, 2H)。MS: m/z 434.1 ($M+H^+$)。

實例31及實例32

(*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



步驟1 - (6*S*)-*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨之合成：

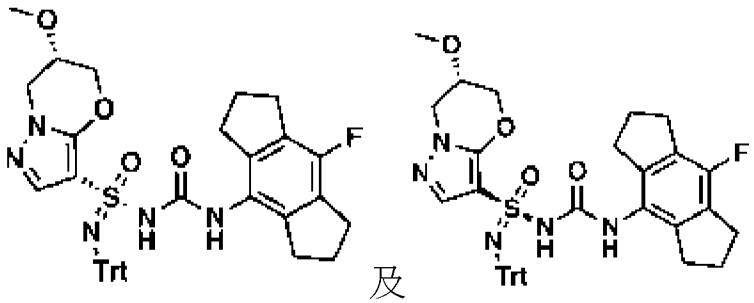


【0476】向(6*S*)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胨(720 mg, 1.5 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加MeONa (81 mg, 1.5 mmol)。將反應混合物在45℃下攪拌20 min以得到鈉鹽懸浮液。

【0477】然後，向上述鈉鹽懸浮液中添加4-氟-8-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(粗製物，約1.5 mmol)於THF (15 mL)中之溶液。將新反應混合物在室溫下攪拌16 hr並濃縮以得到(6*S*)-N'-(第

三丁基二甲基矽基)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(粗製物)，其直接用於下一步驟中。

步驟2 - (*R*,6*S*)-*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：

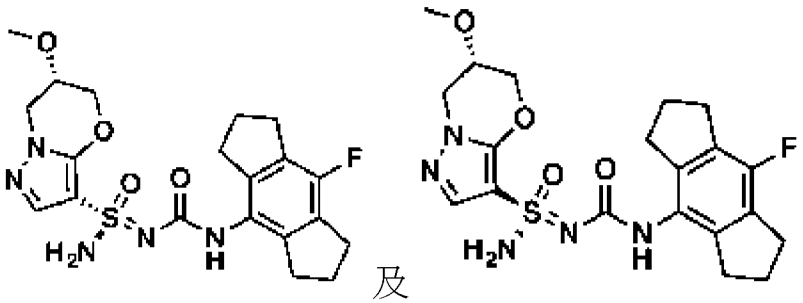


【0478】 (*S*,6*S*)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及*R*,6*S*)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：

【0479】 藉由對掌性製備型HPLC分離(6*S*)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(210 mg, 0.3 mmol)以得到黃色固體形式之具有未知絕對立體化學之兩種異構體(峰1：60 mg；峰2：120 mg)。

步驟3 - (*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)

胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例31及實例32)之合成：



及

【0480】 (*S*,6*S*)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：

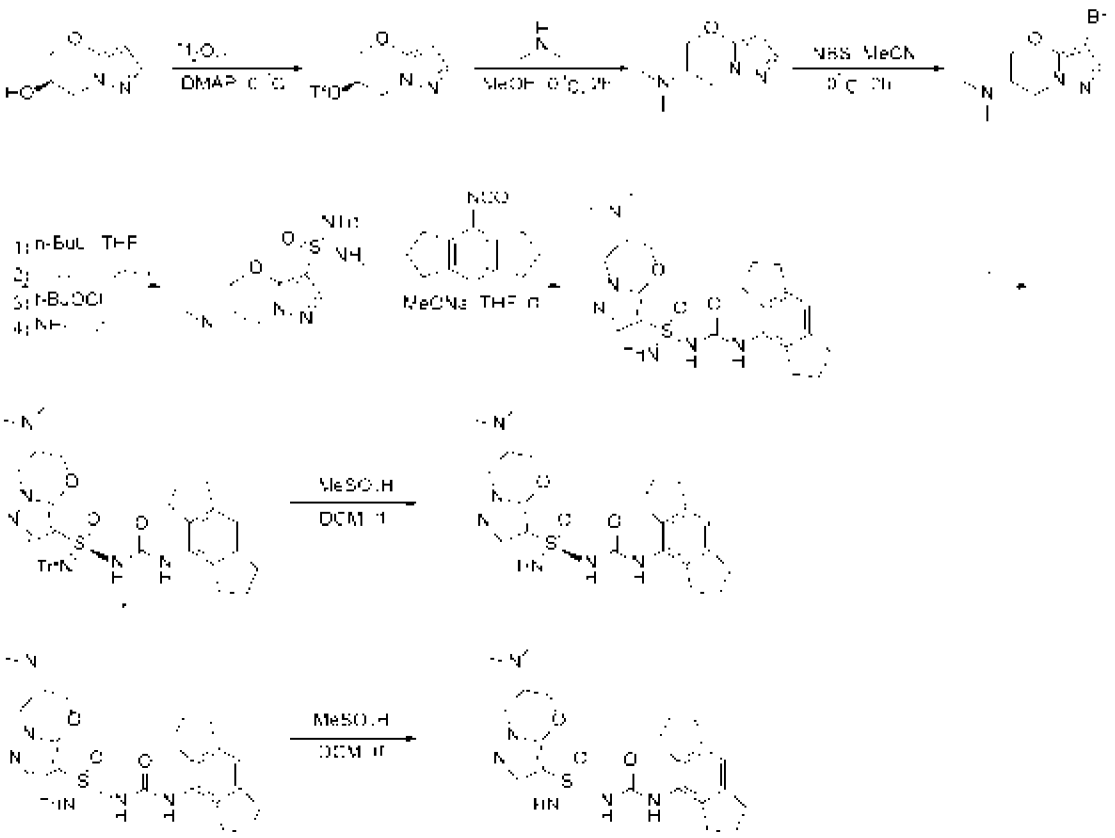
【0481】 在0℃下，向來自上述峰1之材料(60 mg, 0.09 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$ (3滴)。在此溫度下攪拌0.5小時之後，使用飽和$NaHCO_3$將反應混合物調節至pH = 8。藉由過濾收集沈澱物，使用水(2 mL)、DCM (2 mL)洗滌並乾燥以得到白色固體(16 mg，產率：42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.19 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.31-4.17 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.34 (重疊，3H), 2.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.01-1.97 (m, 4H)。MS: m/z 450.1 ($M+H^+$)。

將來自上述峰2之材料去保護且以相同方式分離以產生白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.25 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.31-4.17 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.34 (重

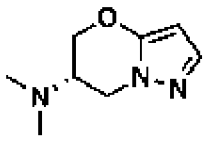
疊，3H), 2.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.01-1.97 (m, 4H)。MS: m/z 450.1 ($M+H^+$)。

實例33及實例34

(*R*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



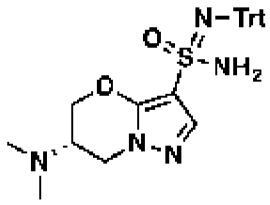
步驟1及步驟2 - (S)-N,N-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺之合成：



【0482】 在-10℃ 及N_2氣氛下，向(*R*)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-

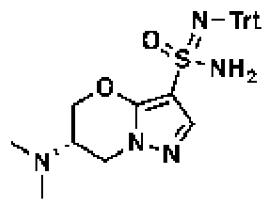
b][1,3]噁嗪-6-醇(5.0 g, 35.7 mmol)及DMAP (44 mg, 0.4 mmol)於吡啶(40 mL)中之溶液中緩慢添加Tf_2O (20.2 g, 71.4 mmol)。將混合物在-10℃下攪拌2小時。然後，向混合物中添加二甲胺(20 mL, 33%於水中)於MeOH (20 mL)中之溶液且將所得反應混合物在室溫下再攪拌2小時。濃縮反應混合物並藉由反相管柱(MeCN/H_2O)純化以得到黃色固體形式之(*S*)-N,N-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(850 mg，產率：14%)。

步驟3 - (6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0483】 在0℃下，將NBS (1.1 g, 6.1 mmol)逐份添加至(*S*)-N,N-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(850 mg, 5.1 mmol)於MeCN (40 mL)中之溶液中且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。過濾混合物並藉由反相管柱(MeCN/H_2O)純化以得到黃色固體形式之(*S*)-3-溴-N,N-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(770 mg，產率：59%)。

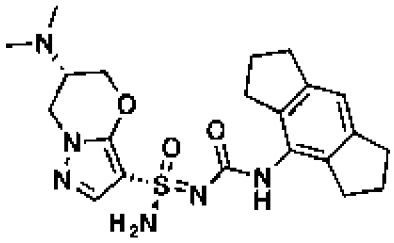
步驟4 - (6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



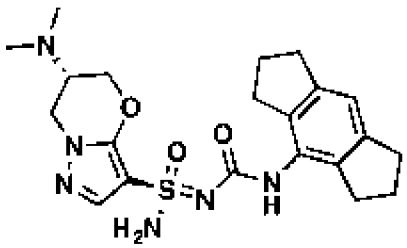
【0484】 在-78℃下，向(*S*)-3-溴-N,N-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并

[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(570 mg, 2.3 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5 M於己烷中，1.0 mL, 2.5 mmol)且將混合物在相同溫度下攪拌1小時。逐滴添加TrtNSO (780 mg, 2.6 mmol)於THF (15 mL)中之溶液且將混合物在-78℃下攪拌20分鐘，然後置於0℃下冰浴中。在再攪拌10分鐘之後，添加次氯酸第三丁基酯(278 mg, 2.6 mmol)且將混合物攪拌20分鐘。使用NH_3氣體將混合物鼓泡5分鐘且將所得混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾燥並藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化以得到黃色固體形式之(6*S*)-6-(二甲基胺基)-N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(330 mg，產率：30%)。MS: m/z 488.5 ($M+H^+$)。

步驟5~7 - (*R*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例33及實例34)之合成：



及



【0485】 (*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：該三個步驟類似於(*S,6S*)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲

氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之一般程序。

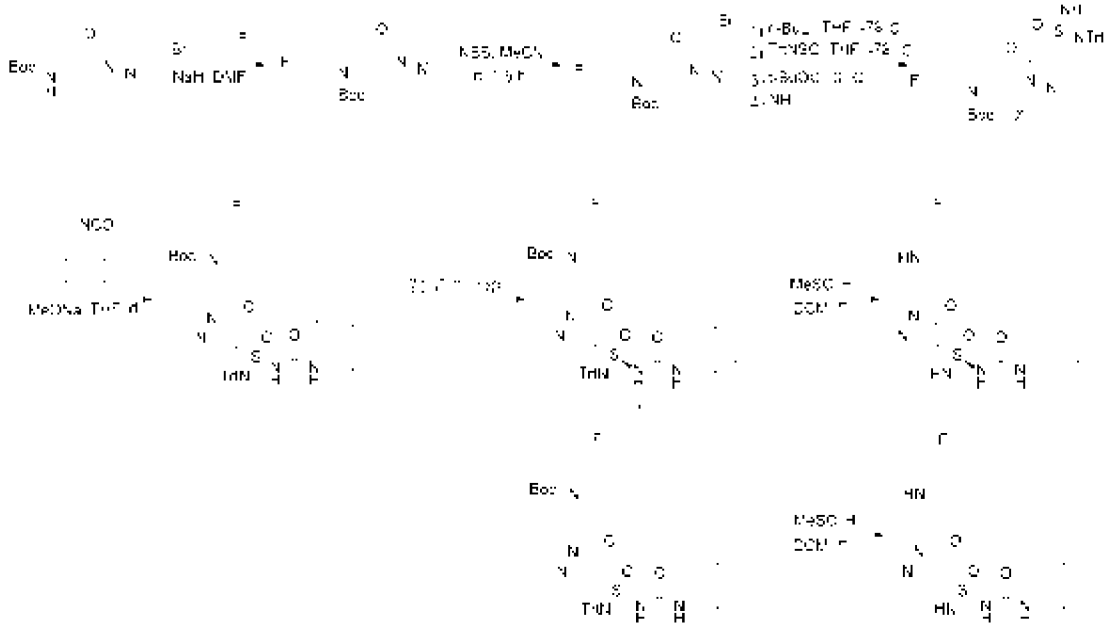
【0486】 使用針對製備(*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例31及實例32)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用(6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺代替(6*S*)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且使用4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯代替4-氟-8-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯來製備(*R*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。在製備型HPLC之後，分離出白色固體形式之具有未知絕對立體化學之兩種異構體。

【0487】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.19 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.45-4.41(m, 2H), 4.23-4.13 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.70-2.67 (m, 4H), 2.26(s, 6H), 1.98-1.87 (m, 4H)。MS: m/z 445.2 ($M+H^+$)。

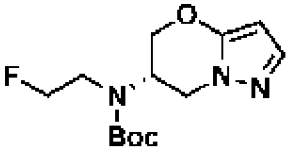
【0488】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.19 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.45-4.40(m, 2H), 4.23-4.13 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.27(s, 6H), 1.93-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 445.1 ($M+H^+$)。

實例35及實例36

(*R*,6*S*)-6-((2-氟乙基)胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-((2-氟乙基)胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



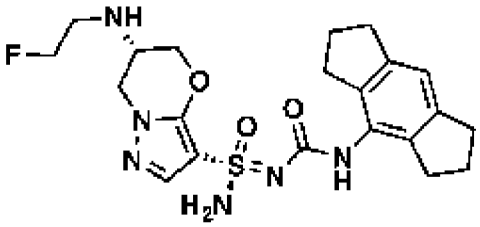
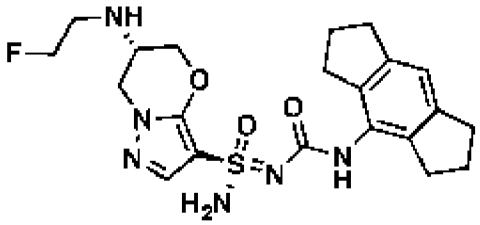
步驟1 - (*S*)-(6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(2-氟乙基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0489】在0℃及N_2氣氛下，向(*S*)-(6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)胺基甲酸第三丁基酯(5.0 g, 20.9 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中逐份添加NaH (60%於礦物油中，1.0 g, 25.1 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘。然後，在0℃下逐滴添加1-溴-2-氟乙烷(3.2 g, 25.1 mmol)。在室溫下攪拌2小時之後，將反應混合物傾倒至水(120 mL)中並使用使用EtOAc (100 mL×3)萃取。使用鹽水(100 mL×3)洗滌合併之

有機層，藉由Na_2SO_4乾燥並濃縮。藉由二氧化矽急速管柱(PE/ EtOAc)純化殘餘物以得到白色固體形式之(*S*)-(6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(2-氟乙基)胺基甲酸第三丁基酯(4.0 g，產率：66%)。

步驟2 ~ 6 - (*R*,6*S*)-6-((2-氟乙基)胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-((2-氟乙基)胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例35及實例36)之合成：


及


【0490】 (*R*,6*S*)-6-((2-氟乙基)胺基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-((2-氟乙基)胺基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：該5個步驟類似於(*S,6S*)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之一般程序。

【0491】 使用針對製備(*R*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例33及實例34)所闡述之一般程序，藉由在步驟2中使用(*S*)-(6,7-二氫-5*H*-吡唑

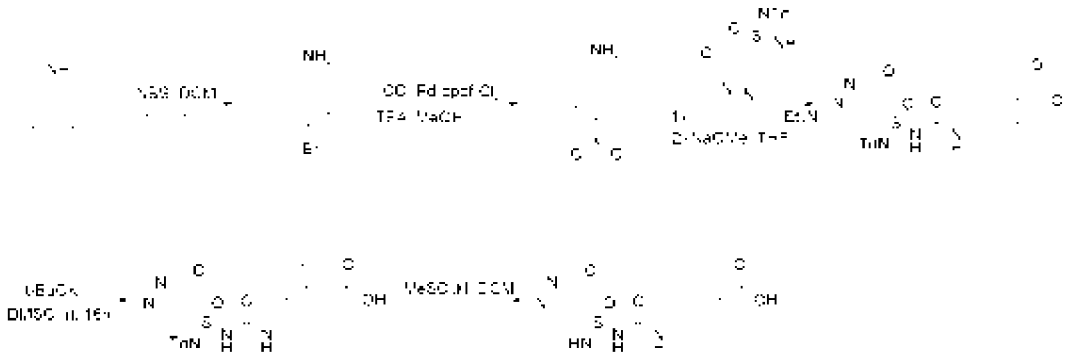
并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(2-氟乙基)胺基甲酸第三丁基酯代替(*S*)-*N*,*N*-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-胺來製備(*R*,6*S*)-6-((2-氟乙基)胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-((2-氟乙基)胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。在製備型HPLC之後，分離出具有未知絕對立體化學之兩種異構體。

【0492】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.16 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.52 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.40-4.37 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* =12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.34 (重疊，1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.29-2.26 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 463.1 ($M+H^+$)。

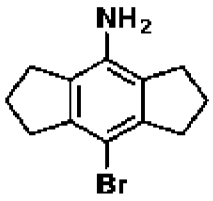
【0493】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.16 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.52 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.41-4.367 (m, 2H), 4.27-4.23 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.34 (重疊，1H), 2.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.33-2.31 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 463.1 ($M+H^+$)。

實例37

8-(3-(6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-甲酸

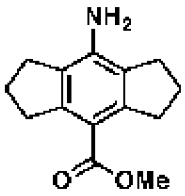


步驟1 - 8-溴-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-胺之合成：



【0494】 在0℃下，向1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺(500 mg, 2.9 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中逐份添加NBS (530 mg, 3.0 mmol)。在室溫下攪拌16 hr之後，使用DCM (50 mL)稀釋反應混合物，使用H_2O (40 mL)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥並濃縮。藉由二氧化矽急速管柱(於PE中之0% ~ 20% EtOAc)純化殘餘物以得到紅色固體形式之8-溴-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺(570 mg，產率：78%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.44 (brs, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.17-2.09 (m, 4H)。

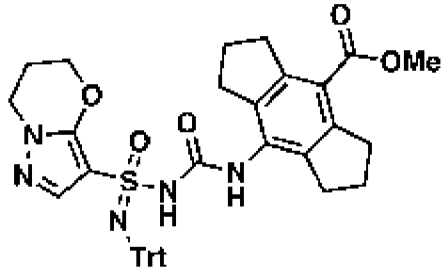
步驟2 - 8-胺基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-甲酸甲酯之合成：



【0495】 將8-溴-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺(570 mg, 2.3 mmol)、TEA (460 mg, 4.5 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (160 mg, 0.2 mmol)

於MeOH (25 mL)中之混合物在75℃及CO氣氛(氣囊)下攪拌16 hr。濃縮反應混合物並藉由二氧化矽急速管柱(於PE中之0% ~ 20% EtOAc)純化以得到紅色固體形式之8-胺基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-甲酸甲酯(410 mg，產率：78%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.82 (s, 5H), 3.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.16-2.07 (m, 4H)。

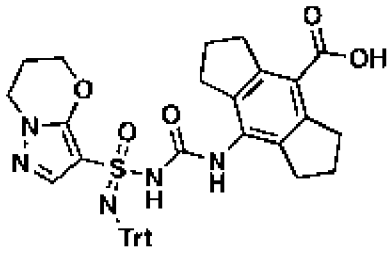
步驟3 - 8-(3-(*N*-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-甲酸甲酯之合成：



【0496】 向N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胨(300 mg, 0.7 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加MeONa (41 mg, 0.8 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌20 min以得到鈉鹽懸浮液。

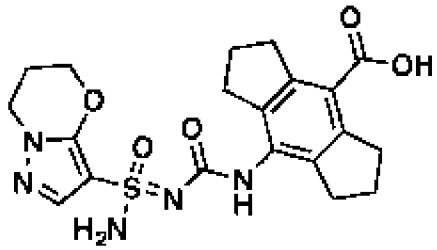
【0497】 在另一燒瓶中，在0℃下，向8-胺基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-甲酸甲酯(157 mg, 0.7 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中一次性添加三乙胺(137 mg, 1.4 mmol)及三光氣(62 mg, 0.2 mmol)。在室溫及N_2下攪拌10 min之後，過濾反應混合物。將濾液添加至上述鈉鹽懸浮液中。將新反應混合物在室溫下攪拌16小時，然後濃縮並藉由反相管柱(MeCN/H_2O)純化以得到白色固體形式之8-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-甲酸甲酯(310 mg，產率：65%)。

步驟4 - 8-(3-(*N*-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-甲酸之合成：



【0498】 向8-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-甲酸甲酯(200 mg, 0.3 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加t-BuOK (160 mg, 1.4 mmol)。在室溫下攪拌16小時之後，將反應混合物傾倒至H_2O (20 mL)中，使用2 M HCl水溶液酸化至pH = 6並使用EtOAc (15 mL×2)萃取。使用鹽水(20 mL)洗滌合併之EtOAc，藉由Na_2SO_4乾燥並濃縮以得到白色固體形式之8-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-甲酸(190 mg，粗製物)。MS: m/z 688.6 ($M+H^+$)。

步驟5 - 8-(3-(胺基(6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-基)(側氧基)-λ^6-亞硫烷基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-甲酸(實例37)之合成：

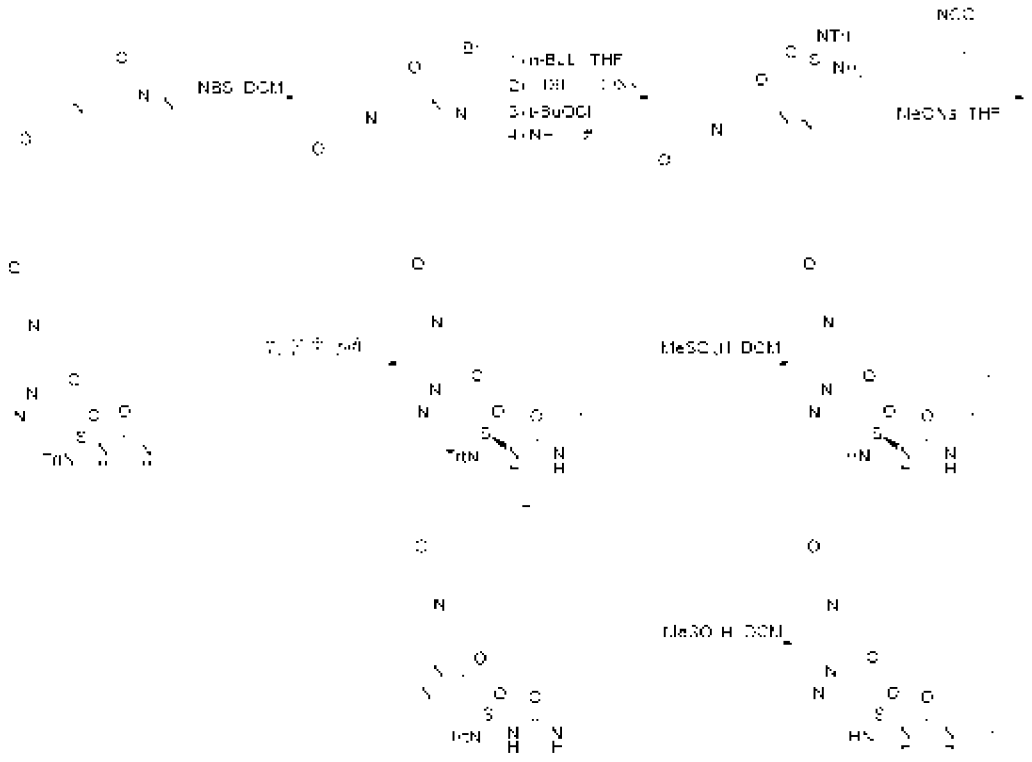


【0499】 在室溫下，向8-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-甲酸(190 mg，粗製物)於DCM (5 mL)中之溶液中添加兩滴$MeSO_3H$。在此溫度下攪拌5分鐘之後，將反應溶液傾倒至H_2O (15mL)中並使用飽和$NaHCO_3$鹼化至pH = 8。藉由DCM (10 mL ×2)洗滌所得溶液且使用2 M

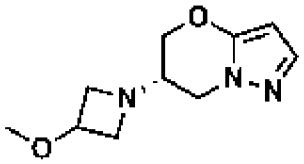
HCl水溶液將水相酸化至pH = 6。藉由過濾收集沈澱物且然後藉由製備型HPLC (TFA)純化以得到白色固體形式之8-(3-(6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-甲酸(26 mg，產率：20%，立體異構體混合物)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.46 (brs, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.44-4.39 (m, 2H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 446.1 (M+H$^+$)。

實例38及實例39

(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

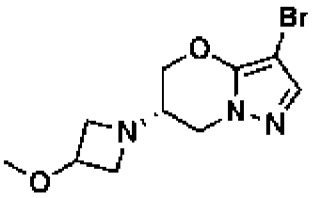


步驟1 - (*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪之合成：



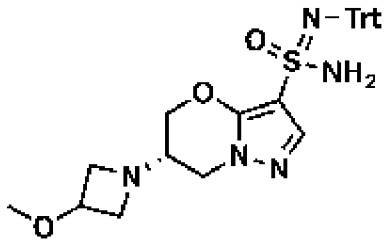
【0500】 以與(*S*)-N,N-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺相同之方式藉由使用3-甲氧基氮雜環丁烷代替二甲胺來製備(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪。

步驟2 - (*S*)-3-溴-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪之合成：



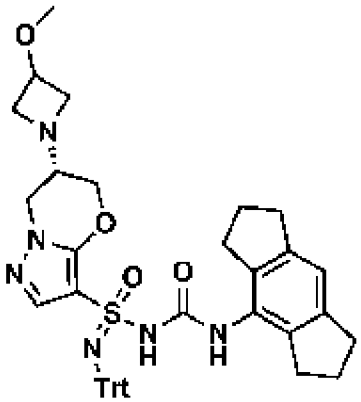
【0501】 向(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(335 mg, 1.6 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中逐份添加NBS (300 mg, 1.7 mmol)且將將混合物在室溫下攪拌1 hr。使用DCM (15 mL)稀釋反應混合物並使用飽和$NaHCO_3$ (15 mL)洗滌。藉由Na_2SO_4乾燥有機層並濃縮至乾燥以獲得黃色固體形式之(*S*)-3-溴-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(440 mg，產率：95%)。MS: m/z 290.3 ($M+H^+$)。

步驟3 - (6*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0502】 在-78℃下，向(*S*)-3-溴-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(440 mg, 1.5 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (0.6 mL, 1.5 mmol, 2.5 M於己烷中)且將混合物在此溫度下攪拌30 min。逐滴添加TrtNSO (466 mg, 1.5 mmol)於THF (2 mL)中之溶液且將混合物在-78℃下攪拌20分鐘，然後置於冰浴中。在再攪拌10分鐘之後，添加次氯酸第三丁基酯(181 mg, 1.7 mmol)且將混合物攪拌20 min。使NH_3氣體鼓泡通過混合物5分鐘且將所得溶液在室溫下攪拌16小時。藉由H_2O (1 mL)將反應混合物驟冷並濃縮至乾燥。藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化殘餘物以得到白色固體形式之(6*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(336 mg，產率：35%)。MS: m/z 530.5 ($M+H^+$)。

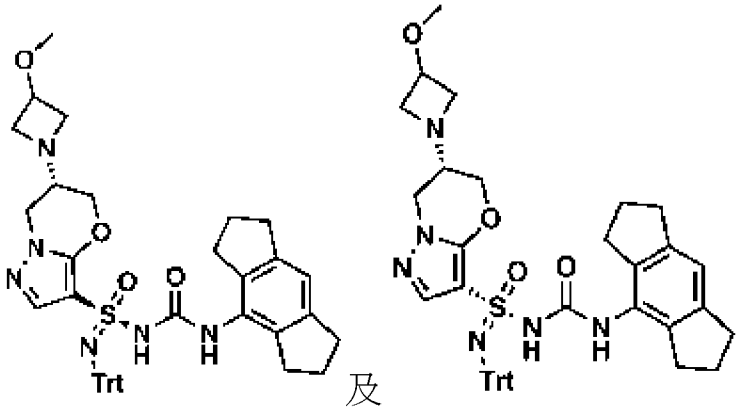
步驟4 - (6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0503】 向(6*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-N'-三苯甲基-6,7-二氫-

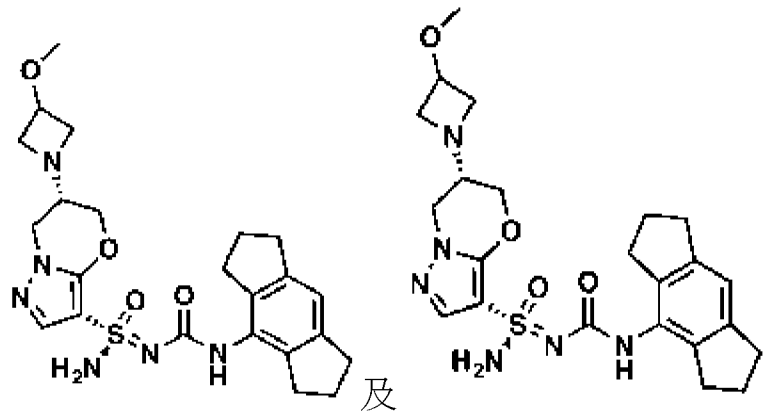
5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(276 mg, 0.5 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加MeONa (42 mg, 0.8 mmol)及且將混合物在室溫下攪拌30分鐘。然後，添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(104 mg, 0.5 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾燥並藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化以得到白色固體形式之(6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(283 mg，產率：60%)。MS: m/z 729.6 ($M+H^+$)。

步驟5 - (*S*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



【0504】 藉由對掌性製備型HPLC分離(6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-N'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(330 mg)以得到白色固體形式之具有未知絕對立體化學之兩種異構體(峰1：132 mg，產率：40%；峰2：171 mg，產率：51%)。

步驟6 - (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例38及實例39)之合成：


及

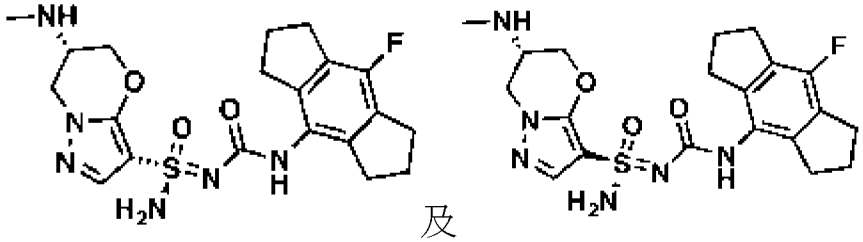
【0505】向來自上述峰1之材料(132 mg, 0.2 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加兩滴甲磺酸。在室溫下攪拌10 min之後，使用飽和$NaHCO_3$將反應溶液調節至pH = 8。將所得混合物濃縮至乾燥並藉由反相管柱($MeCN/H_2O$)純化以得到(72 mg，產率：83%)白色固體(單一未知立體異構體)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.16 (brs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.35-4.22 (m, 2H), 4.14 (dd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.02-2.95(m, 3H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.97-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 487.2 ($M+H^+$)。

【0506】將來自上述峰2之材料去保護且以相同方式分離以產生白色固體(單一未知立體異構體) (72 mg，產率：63%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.17 (brs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.14 (dd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 3.96-3.90 (m,

1H), 3.85 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.02-2.95(m, 3H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.97-1.90 (m, 4H)。MS: m/z 487.2 ($M+H^+$)。

實例40及實例41

(*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及

【0507】使用針對製備(*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例31及實例32)所闡述之一般程序藉由在步驟1中使用甲基((6*S*)-3-(*N*'-三苯甲基磺醯胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)胺基甲酸第三丁基酯代替(6*S*)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。在製備型HPLC之後，分離出白色固體形式之具有未知絕對立體化學之兩種異構

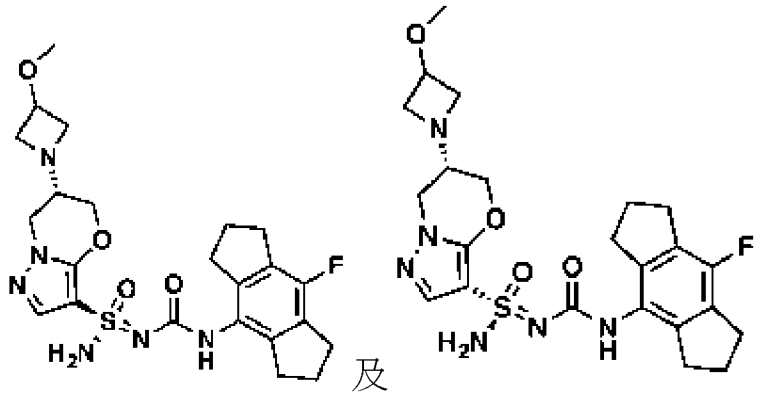
體。

【0508】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.20 (brs, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.35-4.20 (m, 3H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.15-3.14 (m, 1H), 2.81 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H) 2.03-1.96 (m, 4H)。MS: m/z 449.1 ($M+H^+$)。

【0509】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.18 (brs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.36-4.20 (m, 3H), 3.93 (dd, J = 12.4, 4.0Hz, 1H), 3.16-3.15 (m, 1H), 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H) 2.03-1.96 (m, 4H)。MS: m/z 449.1 ($M+H^+$)。

實例42及實例43

(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及

【0510】 使用針對製備(*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺

甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例31及實例32)所闡述之一般程序藉由在步驟1中使用(6*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺代替(6*S*)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。在製備型HPLC之後，分離出具有未知絕對立體化學之兩種異構體。

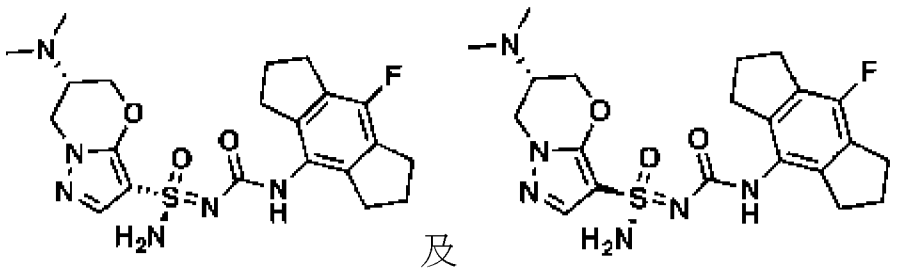
【0511】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.20 (brs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 4.27-4.17(m, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.02-2.96 (m, 3H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.75-2.50 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 4H)。MS: m/z 505.1 (M+H$^+$)。化合物43

【0512】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.12 (brs, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 4.27-4.19(m, 3H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.02-2.96 (m, 3H), 2.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.03-1.96 (m, 4H)。MS: m/z 505.2 (M+H$^+$)。化合物42

實例44及實例45

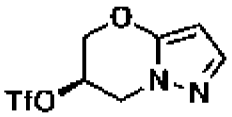
(*R*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-

6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



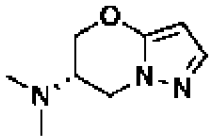
及

步驟1 - (*R*)-三氟甲烷磺酸6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基酯之合成：



【0513】 在-10℃及N_2氣氛下，將Tf_2O (40.4 g, 142.8 mmol)逐滴添加至(*R*)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-醇(10.0 g, 71.4 mmol)及DMAP (88 mg, 0.7 mmol)於吡啶/DCM (20 mL/80 mL)中之溶液中。在2小時之後，藉由二氧化矽管柱(PE/EtOAc = 3/1)純化混合物以得到黃色油狀物形式之(*R*)-三氟甲烷磺酸6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基酯(12.1 g，產率：62%)。

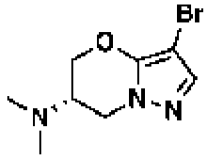
步驟2 - (*S*)-*N*,*N*-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-胺之合成：



【0514】 將(*R*)-三氟甲烷磺酸6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基酯(12.1 g, 44.5 mmol)及二甲胺(33%於水中，20 mL)於MeOH (20 mL)中之溶液在室溫下攪拌16小時。濃縮反應混合物且藉由反相管柱(於H_2O中之0 ~ 60% MeCN)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之(*S*)-*N*,*N*-

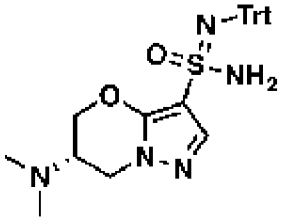
二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-胺(1.1 g，產率：15%)。

步驟3 - (*S*)-3-溴-*N*,*N*-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-胺之合成：



【0515】 在0℃下/在室溫下，將NBS (1.7 g, 11.2 mmol)逐份添加至(*S*)-*N*,*N*-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-胺(1.7 g, 10.2 mmol)於MeCN (40 mL)中之溶液中。在2小時之後，過濾反應液且藉由反相管柱(於H_2O中之5% ~ 95% MeCN)純化濾液以得到黃色固體形式之(*S*)-3-溴-*N*,*N*-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-胺(1.9 g，產率：76%)。

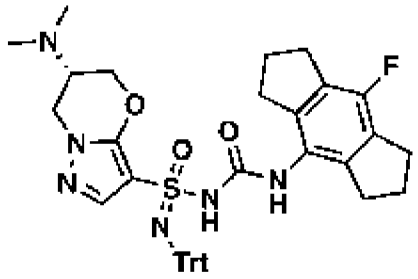
步驟4 - (6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0516】 在-78℃下，將*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，3.0 mL, 7.4 mmol)逐滴添加至(*S*)-3-溴-*N*,*N*-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-胺(1.4 g, 5.7 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中。在1小時之後，逐滴添加TrtNSO (2.3 g, 7.4 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。將反應液攪拌20分鐘且然後置於0℃冰浴中。再攪拌10分鐘之後，添加次氯酸第三丁基酯(807 mg, 7.4 mmol)。將反應液攪拌20分鐘，然後使NH_3氣體鼓泡通過混合物5分鐘。將所得溶液升溫至室溫並再攪拌16小時。將反應液濃

縮至乾燥且藉由反相管柱(於H_2O中之5% ~ 95% MeCN)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之(6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(1.1 g，產率：39%)。MS: m/z 488.6 ($M+H^+$)。

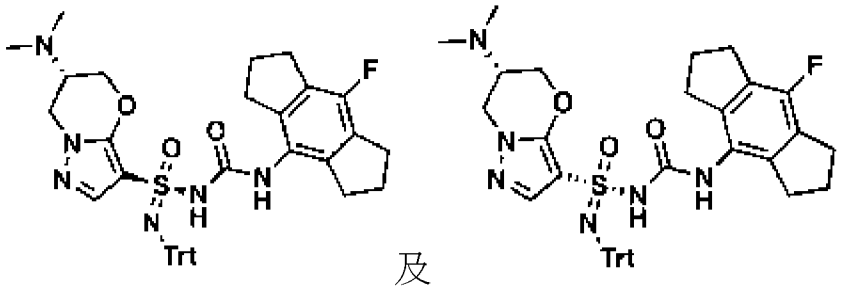
步驟5 - (6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0517】 在室溫下，將MeONa (73 mg, 1.4 mmol)添加至(6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(600 mg, 1.2 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中。在5分鐘之後，將反應液在45℃下加熱20分鐘以得到鈉鹽懸浮液。將反應液冷卻至室溫且添加4-氟-8-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(粗製物，約1.4 mmol)於THF (15 mL)中之溶液。在16小時之後，濃縮反應液且藉由反相管柱(於H_2O中之5% ~ 95% MeCN)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之(6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(450 mg，產率：52%)。MS: m/z 705.7 ($M+H^+$)。

步驟6 - (*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊

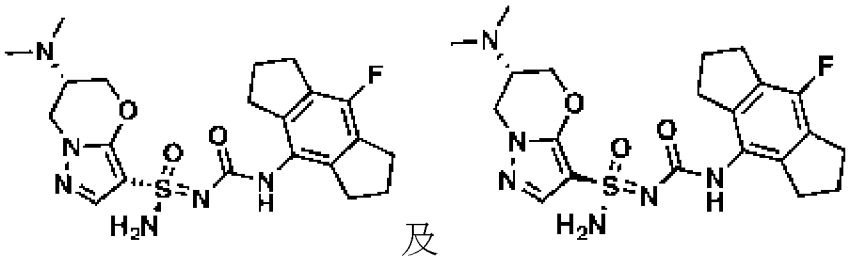
二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及

【0518】藉由對掌性製備型HPLC分離(6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(450 mg, 0.6 mmol)以得到白色固體形式之具有未知絕對立體化學之兩種異構體(峰1：160 mg；峰2：210 mg)。

步驟7 - (*R*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例44及實例45)之合成：



及

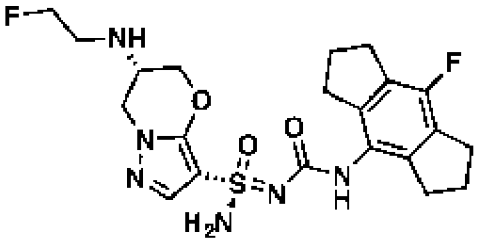
【0519】在0℃下，將甲磺酸(3滴)添加至來自峰1之材料(160 mg, 0.2 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中。在30分鐘之後，藉由添加$NaHCO_3$飽和水溶液來將反應液調節至pH = 8。藉由過濾收集所得沈澱物，使用水(2 mL)、DCM (2 mL)洗滌並乾燥以得到白色固體形式之(*R*,6*S*)-6-(二甲基

胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(68 mg，產率：64%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.17 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.45-4.41(m, 2H), 4.24-4.13 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.70-2.66 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.03-1.95 (m, 4H)。MS: m/z 463.1 ($M+H^+$)。

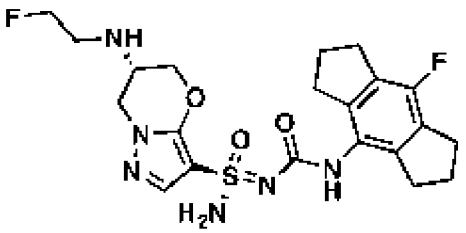
【0520】 將來自峰2之材料去保護且以相同方式分離以得到(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.12 (brs, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 4.44-4.42(m, 2H), 4.25-4.13 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.03-1.96 (m, 4H)。MS: m/z 463.1 ($M+H^+$)。

實例46及實例47

(*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-氟乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-氟乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及



【0521】 使用針對製備(*R*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并

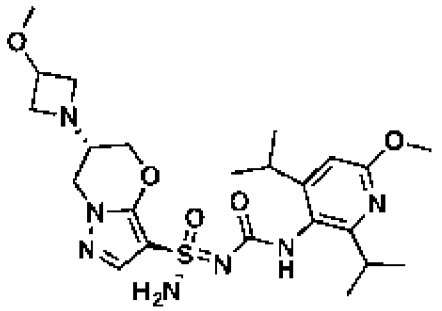
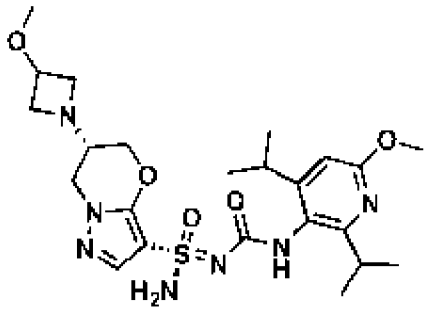
[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例44及實例45)所闡述之一般程序藉由在步驟3中使用(*S*)-(6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(2-氟乙基)胺基甲酸第三丁基酯代替(*S*)-*N*,*N*-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-胺來製備(*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-氟乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-氟乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。在製備型HPLC之後，分離出具有未知絕對立體化學之兩種異構體。

【0522】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.21(brs, 1H), 7.57(s, 1H), 7.23(s, 2H), 4.70-4.21 (m, 7H), 2.83-2.62 (m, 10H), 2.04-1.97 (m, 5H)。MS: m/z 481.1 ($M+H^+$)。

【0523】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.22 (brs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 4.72-4.45 (m, 5H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 10H), 2.08-1.97 (m, 5H)。MS: m/z 481.1 ($M+H^+$)。

實例48及實例49

(*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：


及


【0524】使用針對製備(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例38及實例39)所闡述之一般程序藉由在步驟4中使用3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶代替4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯來製備(*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。在製備型HPLC之後，分離出具有未知絕對立體化學之兩種異構體。

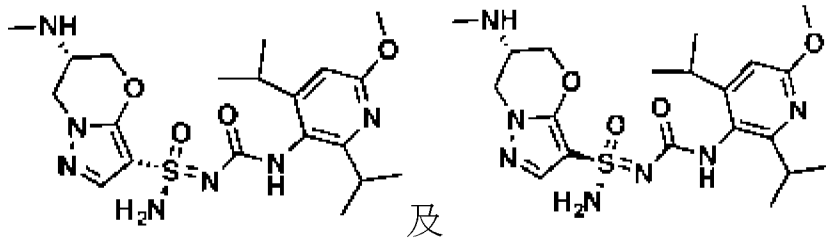
【0525】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.02 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 4.13 (dd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 4H), 1.18-1.06 (m, 12H)。MS: m/z 522.2 ($M+H^+$)。

【0526】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.00 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.20-4.10 (m,

2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 4H), 1.18-1.06 (m, 12H)。MS: m/z 522.2 ($M+H^+$)

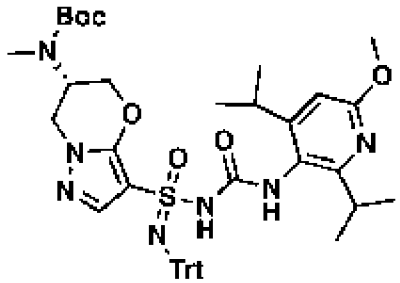
實例50及實例51

(*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及

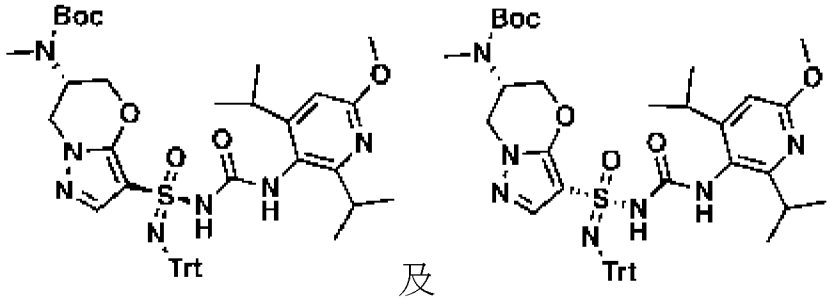
步驟1 - ((6*S*)-3-(*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0527】 在室溫下，將MeONa (81 mg, 1.5 mmol)添加至甲基((6*S*)-3-(*N*'-三苯甲基磺醯胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)胺基甲酸第三丁基酯(573 mg, 1.0 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中。在30分鐘之後，添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(234 mg, 1.0 mmol)且將混合物再攪拌16小時。濃縮反應液且藉由反相管柱(於H_2O中之

5 ~ 95% MeCN)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之((6*S*)-3-(*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(500 mg，產率：62%)。

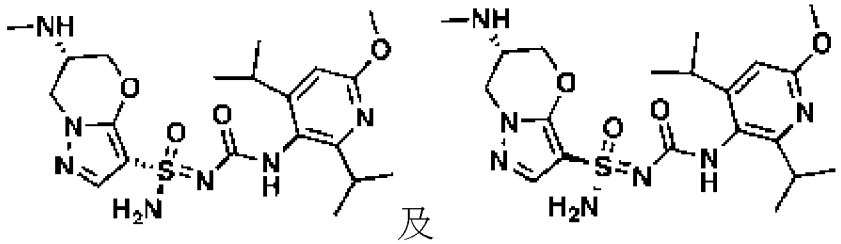
步驟2 - ((*S*)-3-((*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯及 ((*S*)-3-((*R*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯：



及

【0528】 藉由對掌性製備型HPLC分離((6*S*)-3-(*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(500 mg, 0.6 mmol)以得到白色固體形式之具有未知絕對立體化學之兩種異構體(峰1：201 mg，產率：40%；峰2：200 mg，產率：44%)。

步驟3 - (*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯脒及(*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯脒(實例50及實例51)之合成：



及

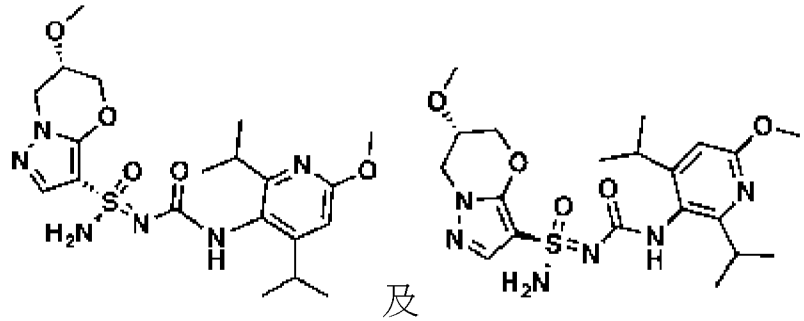
【0529】 在室溫下，將甲磺酸(5滴)添加至來自峰1之材料(200 mg, 0.25 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中。在30分鐘之後，藉由添加$NaHCO_3$飽和水溶液來將反應液調節至pH = 8。濃縮反應混合物且藉由反相管柱(於H_2O中之0 ~ 95% MeCN)純化粗製殘餘物以得到粗產物。藉由製備型HPLC (NH_4HCO_3)進一步純化粗製材料以得到白色固體形式之(*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(60 mg，產率：52%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.99 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.32-4.20 (m, 3H), 3.93 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.35(s, 3H), 1.10-1.06 (m, 12H)。MS: m/z 466.1 ($M+H^+$)。

【0530】 在室溫下，將甲磺酸(2滴)添加至來自峰2之材料(171 mg, 0.24 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中。在10分鐘之後，藉由添加$NaHCO_3$飽和水溶液來將反應液調節至pH = 8。藉由過濾收集沈澱物並乾燥以得到白色固體形式之(*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(86 mg，產率：67%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.02 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.37-4.20 (m, 3H), 3.93 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H),

3.21-3.16 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.10-1.06 (m, 12H)。MS: m/z 466.2 ($M+H^+$)。

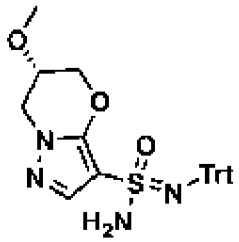
實例52及實例53

(*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及

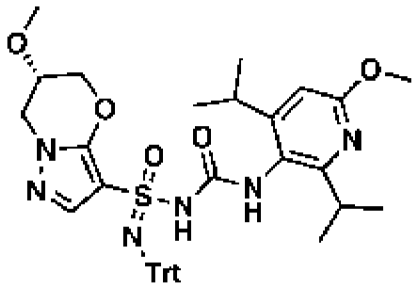
步驟1 - (6*S*)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0531】在-78℃下，將*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，1.5 mL, 3.8 mmol)逐滴添加至(*S*)-3-溴-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(900 mg, 3.8 mmol)於THF (18 mL)中之溶液中。在30分鐘之後，逐滴添加TrtNSO (1.2 g, 3.8 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。將反應液攪拌30分鐘且然後置於0℃冰浴中。在再攪拌10分鐘之後，添加次氯酸第三丁基酯(453 mg, 4.2 mmol)。將反應液攪拌20分鐘，然後使NH_3氣體鼓泡通過混合物5分鐘。將所得溶液升溫至室溫並再攪拌16小時。將反應混合物濃縮

至乾燥且藉由反相管柱(於H_2O中之0 ~ 95% MeCN)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之(6*S*)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(800 mg，產率：44%)。MS: m/z 475.5 ($M+H^+$)。

步驟2 - (6*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：

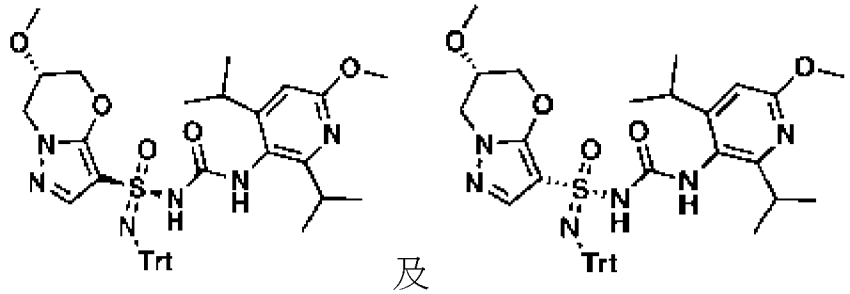


【0532】 在室溫下，將MeONa (43 mg, 0.8 mmol)添加至(6*S*)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(250 mg, 0.5 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中。在攪拌20分鐘之後，已形成鈉鹽懸浮液。

【0533】 在0℃及N_2氣氛下，在單獨燒瓶中，將三光氣(98 mg, 0.3 mmol)一次性添加至2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺(208 mg, 1.0 mmol)及三乙胺(152 mg, 1.5 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中。在5分鐘之後，將反應液升溫至室溫並攪拌10分鐘。過濾反應混合物且將濾液添加至鈉鹽懸浮液中。在16小時之後，濃縮反應液且藉由反相管柱(於H_2O中之5 ~ 95% MeCN)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之(6*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(244 mg，產率：65%)。MS: m/z 709.7 ($M+H^+$)。

步驟3 - (*S*,6*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲

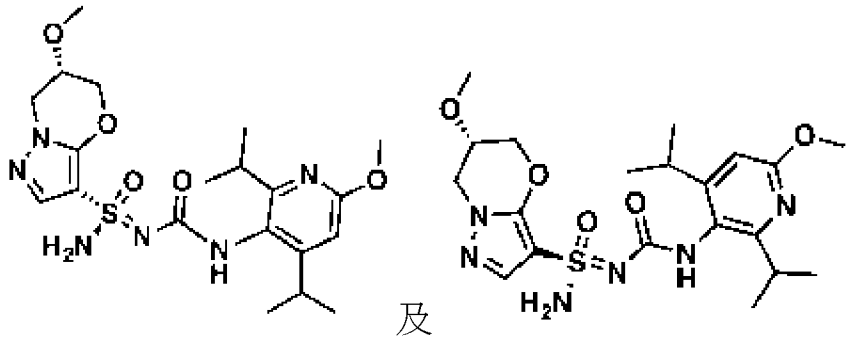
氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及

【0534】 藉由對掌性製備型HPLC分離(6*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(244 mg, 0.3 mmol)以得到黃色固體形式之具有未知絕對立體化學之兩種異構體(峰1：140 mg；峰2：120 mg)。

步驟4 - (*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例52及實例53)之合成：



及

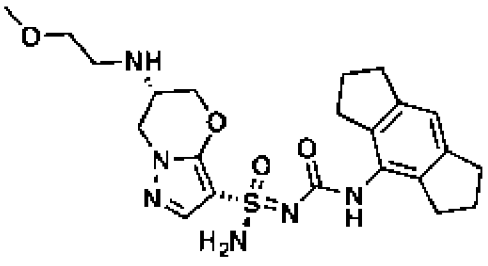
【0535】 在0℃下，將甲磺酸(6滴)添加至來自峰1之材料(140 mg, 0.2 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中。在30分鐘之後，藉由添加$NaHCO_3$飽和水溶液來將反應調節至pH = 8。濃縮反應混合物且藉由反相管柱(於H_2O中之0 ~ 95% MeCN)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之(*R*,6*S*)-

N'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(63 mg，產率：68%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.06 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 3H), 4.07 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 1.22-1.09 (m, 12H)。MS: m/z 467.1 ($M+H^+$)。

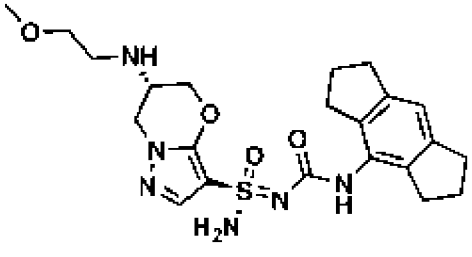
【0536】 將來自峰2之材料去保護且以相同方式分離以得到(*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 3H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 12H)。MS: m/z 467.1 ($M+H^+$)。

實例54及實例55

(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-甲氧基乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-甲氧基乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及



【0537】 使用針對製備(*R*,6*S*)-6-((2-氟乙基)胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]

噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-((2-氟乙基)胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例35及實例36)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用1-溴-2-甲氧基乙烷代替1-溴-2-氟乙烷來製備(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-甲氧基乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-((2-甲氧基乙基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。在製備型HPLC之後，分離出具有未知絕對立體化學之兩種異構體。

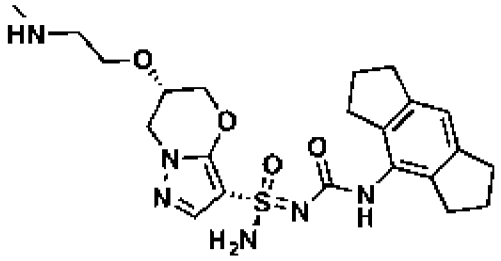
【0538】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.17 (brs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.0, 5.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.31 (重疊，1H), 3.23 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.09-2.01 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 475.1 ($M+H^+$)。

【0539】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.16 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.39 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.31 (重疊，1H), 3.23 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 6H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 475.1 ($M+H^+$)。

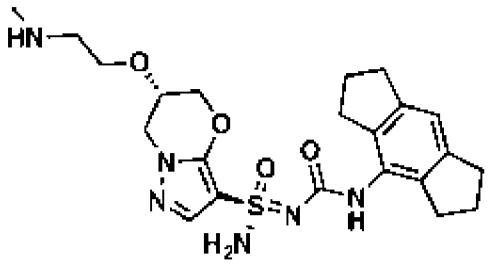
實例56及實例57

(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-

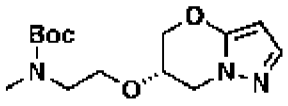
(2-(甲基胺基)乙氧基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及



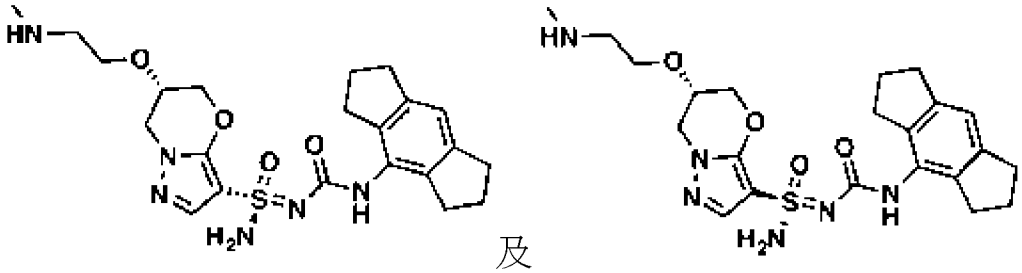
步驟1 - (*S*)-(2-((6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0540】 在0℃下，向(*S*)-2-((6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)氧基)-*N*-甲基乙烷胺(900 mg, 4.6 mmol)於二噁烷(8 mL)中之溶液中添加NaOH (910 mg, 22.8 mmol)於H_2O (8 mL)及Boc_2O (1.1 g, 5.0 mmol)中之溶液。在5分鐘之後，將反應液升溫室溫並再攪拌3小時。使用H_2O (30 mL)稀釋反應液並使用EtOAc (30 mL)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥有機層，濃縮且藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 1/2至100% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到無色油狀物形式之(*S*)-(2-((6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g，產率：79%)。MS: m/z 298.4 ($M+H^+$)。

步驟2~6 - (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實

例56及實例57)：



及

【0541】 使用針對製備(*R*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例33及實例34)所闡述之一般程序藉由在步驟2中使用(*S*)-(2-((6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯代替(*S*)-*N*,*N*-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-胺來製備(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。在製備型HPLC之後，分離出具有未知絕對立體化學之兩種異構體。

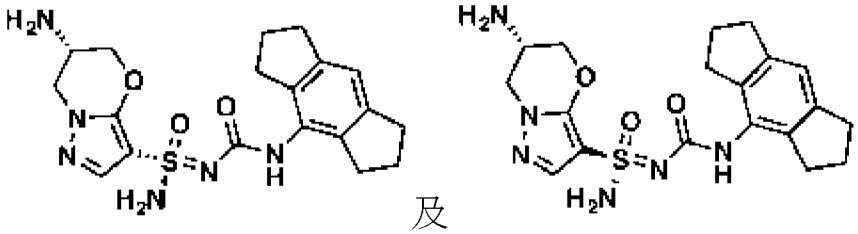
【0542】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.17 (brs, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 4H)。MS: m/z 475.1 ($M+H^+$)。

【0543】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.15 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 2H), 4.19-

4.15 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 4H)。MS: m/z 475.1 ($M+H^+$)。

實例58及實例59

(*R*,6*S*)-6-胺基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-胺基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及

【0544】使用針對製備(*R*,6*S*)-6-((2-氟乙基)胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-((2-氟乙基)胺基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例35及實例36)所闡述之一般程序藉由在步驟1中使用溴(甲氧基)甲烷代替1-溴-2-氟乙烷來製備(*R*,6*S*)-6-胺基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-6-胺基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。在製備型HPLC之後，分離出具有未知絕對立體化學之兩種異構體。

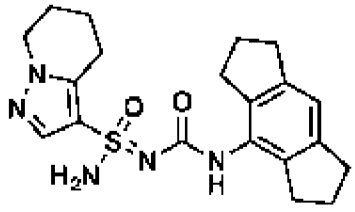
【0545】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.19 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (brs, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.32 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz,

1H), 4.21 (dd, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.32-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 417.1 ($M+H^+$)。

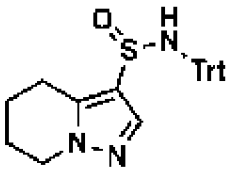
【0546】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.16 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (brs, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.77 (dd, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.07-1.91 (m, 4H)。MS: m/z 417.1 ($M+H^+$)。

實例60

N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺：



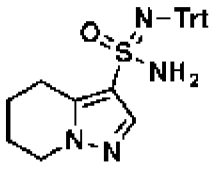
步驟1 - *N*-三苯甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-亞磺醯胺之合成：



【0547】 在-78℃下，將*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，0.72 mL, 1.79 mmol)逐滴添加至3-溴-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶(300 mg, 1.49 mmol)於無水THF (2 mL)中之溶液中。在1小時之後，逐滴添加TrtNSO (547 mg, 1.79 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。將反應液攪拌25分鐘且然後置於0℃冰浴中。在20分鐘之後，添加水(20 mL)。使用EtOAc (3×20

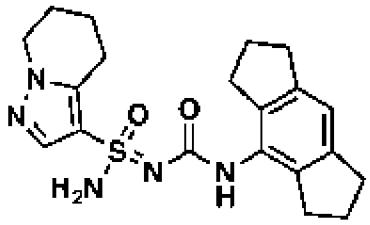
mL)萃取混合物。使用水、鹽水洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由二氧化矽層析(0至100% EtOAc/Hex)純化粗製殘餘物以提供白色固體形式之*N*-三苯甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-亞磺醯胺(130 mg, 20.4%)。LCMS: m/z 428 ($M+H^+$)。

步驟2 - *N*'-三苯甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胂之合成：



【0548】 在0℃下，將第三丁基過氧化氫(38 μL, 0.395 mmol)添加至*N*-三苯甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-亞磺醯胺(130 mg, 0.304 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中。在1小時之後，添加氨(1M於THF中，1.3 mL)。將反應液升溫至室溫且再攪拌3小時。添加水(20 mL)且使用EtOAc (3x15 mL)萃取水層。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，並在減壓下濃縮以提供白色固體形式之*N*'-三苯甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胂(135 mg, 100%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟3-4 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胂(實例60)之合成：



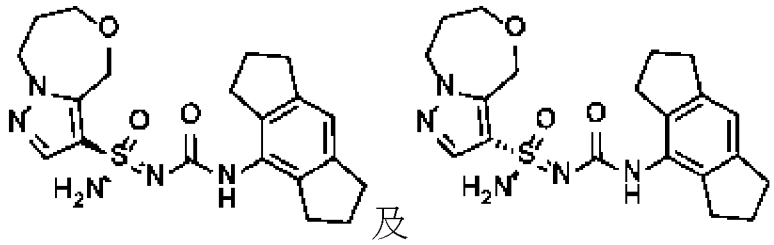
【0549】 在0℃下，將NaH (60%於礦物油中，18 mg, 0.458 mmol)

添加至*N*'-三苯甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺(135 mg, 0.305 mmol)及4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(60.8 mg, 0.305 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中。在5分鐘之後，將反應液升溫至室溫並再攪拌1小時。添加MeOH (5 mL)且在減壓下去除溶劑以提供*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

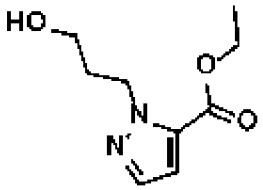
【0550】 將粗製材料溶於無水DCM (2 mL)中且在0℃下逐滴添加甲磺酸(58.6 mg, 39.6 μL, 0.610 mmol)。在30分鐘之後，添加甲苯(10 mL)且在減壓下去除溶劑。將粗製殘餘物溶於MeOH中並藉由製備型HPLC純化以提供白色固體形式之*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺(16 mg，產率：13% - 呈對映異構體混合物形式)。LCMS: m/z 400 ($M+H^+$)。

實例61及實例62

(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7,8-二氫-4*H*,6*H*-吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7,8-二氫-4*H*,6*H*-吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺：

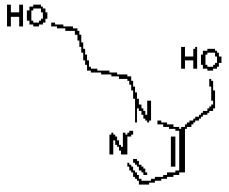

及

步驟1 - 1-(3-羥丙基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯之合成：



【0551】 向1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯(5.0 g, 35.7 mmol)於DMF (35 mL)中之溶液中添加3-溴-1-丙醇(9.9 g, 71.3 mmol)及K_2CO_3 (14.8 g, 107 mmol)。將混合物在60℃攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，過濾反應混合物並濃縮。藉由矽膠層析(0-35% EtOAc於石油醚中)純化殘餘物，得到無色油狀物1-(3-羥丙基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯(4 g，產率：56%)。在純化期間丟棄區域異構體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 198.9 ($M+H^+$)。

步驟2 - 3-(5-(羥甲基)-1*H*-吡唑-1-基)丙烷-1-醇之合成：

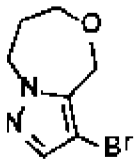


【0552】 在0℃及氮氣氛下，向$LiAlH_4$ (1.2 g, 30.3 mmol)於THF (80 mL)中之溶液中添加1-(3-羥丙基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯(4.0 g, 20.2 mmol)。在1小時之後，使用Na_2SO_4•$10H_2O$淬滅反應。將反應液升溫至室溫且攪拌10分鐘，然後藉由過濾去除固體。濃縮濾液，得到無色油狀物3-(5-(羥甲基)-1*H*-吡唑-1-基)丙烷-1-醇(3 g，產率：95%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z 156.8 ($M+H^+$)。

步驟3 - 4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼之合成：

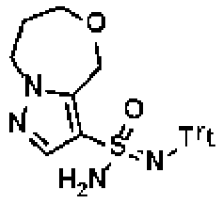
【0553】將3-(5-(羥甲基)-1*H*-吡唑-1-基)丙烷-1-醇(1.7 g, 10.9 mmol)於磷酸(30 mL, 54.4 mmol)中之溶液在130℃攪拌20小時。在冷卻至室溫之後，使用水(40 mL)淬滅反應。使用$NaHCO_3$飽和水溶液將所得混合物調節至pH = 8，且然後使用DCM (30 mL × 2)萃取。使用鹽水(30 mL × 2)洗合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到無色油狀物4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼(400 mg粗製物)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z 139.0 ($M+H^+$)。

步驟4 - 3-溴-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼之合成：



【0554】在0℃下，向4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼(650 mg, 4.7 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液中添加NBS (921 mg, 5.2 mmol)。在室溫下攪拌16小時之後，使用水(20 mL)淬滅反應並使用DCM (2 × 20 mL)萃取。使用鹽水(20 mL × 2)洗滌合併之有機層，藉由無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱(於石油醚中之0-50% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之3-溴-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼(900 mg，產率：88%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.33 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H)。MS: m/z 216.9 ($M+H^+$)。

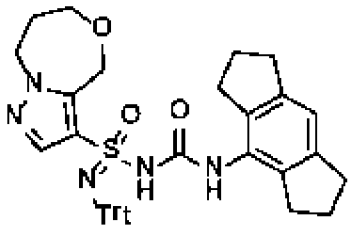
步驟5 - *N*'-三苯甲基-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺之合成：



【0555】在-78℃及氮氣氛下，向3-溴-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼(200 mg, 0.9 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，0.4 mL, 1.0 mmol)。在-78℃下攪拌0.5小時之後，逐滴添加TrtNSO (310 mg 1.0 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。將混合物在-78℃下攪拌30分鐘，然後置於冰浴中。使用水(5 mL)淬滅反應。使用DCM (2 × 10 mL)萃取水層。使用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型TLC (二氧化矽，於DCM中之5%甲醇)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*-三苯甲基-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼-3-亞磺醯胺(180 mg，產率：44%)。MS: m/z 466.1 ($M+Na^+$)。

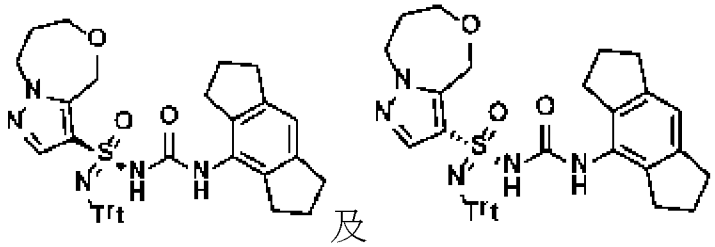
【0556】在0℃及氮氣氛下，向*N*-三苯甲基-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮呼-3-亞磺醯胺(180 mg, 0.4 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中逐滴添加次氯酸第三丁基酯(49 mg, 0.4 mmol)。在0℃下攪拌30分鐘之後，使NH_3氣體鼓泡通過混合物10分鐘且將所得混合物在室溫下攪拌16小時。濃縮混合物且藉由矽膠管柱(於石油醚中之0-50% EtOAc)純化殘餘物以得到白色固體形式之*N*'-三苯甲基-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胰(160 mg，產率：86%)。MS: m/z 481.1 ($M+Na^+$)。

步驟6 - *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胰之合成：



【0557】 在0℃下，向*N*'-三苯甲基-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胨(160 mg, 0.3 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加MeONa (23 mg, 0.4 mmol)。在攪拌15分鐘之後，添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(84 mg, 0.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。使用MeOH (1 mL)淬滅反應且濃縮混合物。藉由矽膠管柱(於DCM中之0-5%甲醇)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胨(160 mg，產率：70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.72 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 6H), 7.24-7.16 (m, 10H), 7.02 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.79 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.42-4.18 (m, 3H), 4.06-3.81 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 8H), 2.14-2.07 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 2H)。

步驟7 - (*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮呼-3-磺醯胨及(*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-N'-三苯甲基-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮呼-3-磺醯胨：

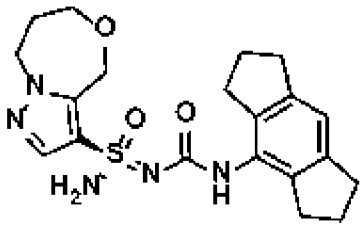
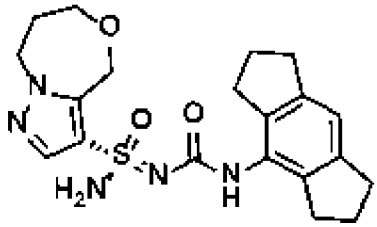


及

【0558】 藉由使用對掌性SFC (Chiralpak OD (250 mm * 30 mm,

10 um)，超臨界CO_2 / MeOH + 0.1% NH_4OH = 55/45；50 mL/min)純化*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(160 mg, 0.2 mmol)以得到淺黃色固體形式之(*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-N'-三苯甲基-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(峰1，80 mg，產率：50%)及(*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-4,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(峰2，65 mg，產率：40%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。MS: m/z 680.1 ($M+Na^+$)。

步驟8 - *(S)-N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7,8-二氫-4*H*,6*H*-吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7,8-二氫-4*H*,6*H*-吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(實例61及實例62)之合成：


及


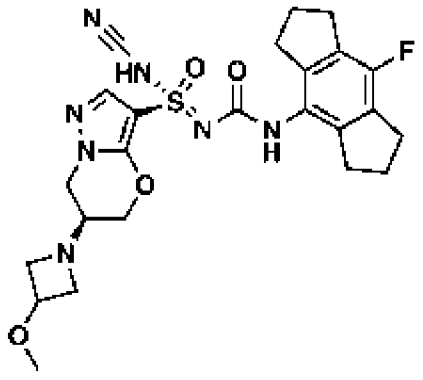
【0559】 在室溫下，向來自峰1之材料(80 mg, 0.1 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$ (59 mg, 0.6 mmol)。在20分鐘之後，使用$NaHCO_3$飽和水溶液將反應混合物調節至pH = 8並濃縮。藉由反相層析35-65% (MeCN /於水中之(0.04% NH_4OH + 0.1% NH_4HCO_3))純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7,8-二氫-4*H*,6*H*-吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(方法A，1.55 min, 5.1 mg，10%產率)。任意指派每一立體異構體之立體化

學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.21 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.99 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.04-3.89 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.69-2.61 (m, 4H), 1.95-1.85 (m, 6H)。MS: m/z 416.0 ($M+H^+$)。

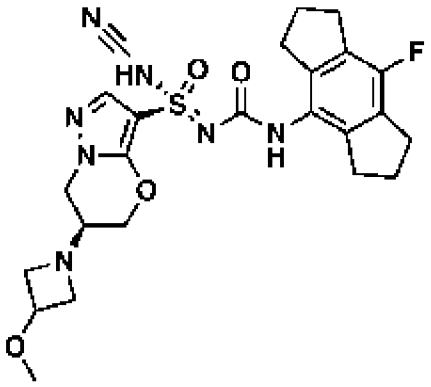
【0560】將來自上述峰2之材料去保護且以相同方式分離以得到白色固體形式之(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7,8-二氫-4*H*,6*H*-吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮呯-3-磺醯胺(方法A，1.69 min, 14.4 mg，產率：35%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.21 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.99 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.04-3.89 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.69-2.61 (m, 4H), 1.95-1.85 (m, 6H)。MS: m/z 416.1 ($M+H^+$)。

實例63

(R,6*S*)-*N*-氰基-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺氨合物(ammonia)：



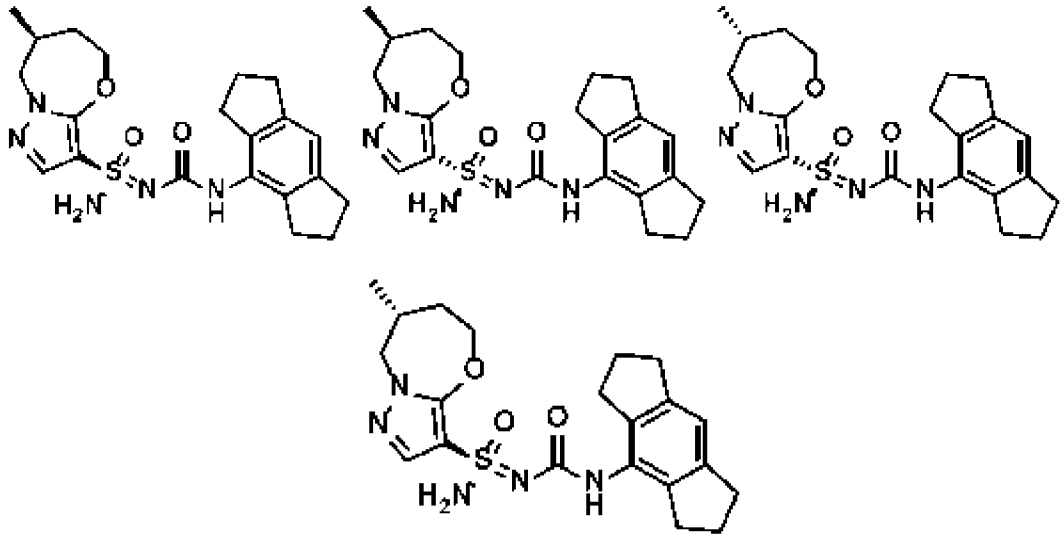
步驟1 - *(R*,6*S*)-*N*-氰基-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺氨合物(實例63)之合成：



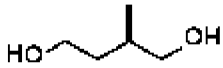
【0561】在室溫下，將(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(10 mg, 0.02 mmol)溶解於DMF (0.5 mL)中並裝填三乙胺(1M於DMF中，60 μL)及溴化氰(1M於CH_2Cl_2中，30 μL)。在30分鐘之後，添加50 mL $NaHCO_3$飽和水溶液。藉由反相HPLC (於0.1% NH_4OH水溶液中之5% - 50% ACN)直接純化混合物以提供期望化合物(4.5 mg，45%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 72 Hz,3H), 4.40 - 4.20 (m, 4H), 4.10 - 3.90 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.05 - 1.95 (m, 4H)。MS: m/z 530.2 ($M+H^+$)。

實例64、實例65、實例66及實例67

(*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺及(*S*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺：

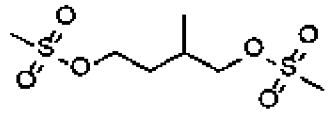

及

步驟1 - 2-甲基丁烷-1,4-二醇之合成：



【0562】 將2-甲基琥珀酸(10 g, 75.7 mmol)於THF (200 mL)中之溶液逐滴添加至$LiAlH_4$ (8.9 g, 234.6 mmol)於THF (200 mL)中之懸浮液中且將反應混合物在70℃下攪拌24小時。在冷卻至室溫之後，緩慢添加Na_2SO_4飽和水溶液以淬滅反應。過濾混合物且濃縮有機相以得到粗產物，藉由矽膠層析(於石油醚中之0-100% EtOAc)純化以得到無色油狀物形式之2-甲基丁烷-1,4-二醇(6.5 g，產率：82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 1.22-1.10 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

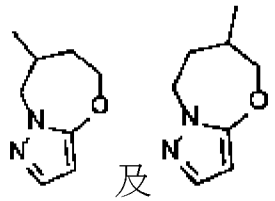
步驟2 - 二甲烷磺酸2-甲基丁烷-1,4-二基酯之合成：



【0563】 在0℃下，向2-甲基丁烷-1,4-二醇(6 g, 57.6 mmol)及三乙胺(40 mL, 288 mmol)於DCM (120 mL)中之溶液中逐滴添加MsCl (11.5 mL, 148 mmol)。將反應液升溫至室溫。在16小時之後，使用DCM (150

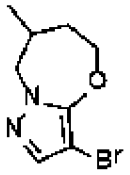
mL)稀釋反應液。使用使用水(50 mL × 2)、鹽水(100 mL)洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮以得到無色油狀物形式之二甲烷磺酸2-甲基丁烷-1,4-二基酯(14.6 g，產率：97%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.33-4.20 (m, 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.19 (s, 6H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

步驟3 - 7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼及6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼之合成：


及

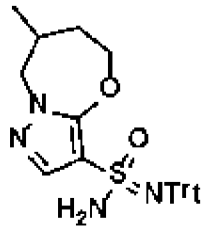
【0564】 向1*H*-吡唑-5-醇(1.3 g, 15.6 mmol)於DMF (52 mL)中之經攪拌溶液中添加K_2CO_3 (7.5 g, 54.1 mmol)。將混合物在100℃及氮氣氛下攪拌1小時。然後，添加二甲烷磺酸2-甲基丁烷-1,4-二基酯(4.8 g, 18.5 mmol)且將混合物在100℃下再繼續攪拌12小時。濃縮混合物且藉由矽膠層析(於石油醚中之30% EtOAc)純化殘餘物以得到無色油狀物形式之7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼(300 mg，產率：13%)及6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼(190 mg，產率：8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.91-3.81 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.37-4.20 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

步驟4 - 3-溴-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼之合成：



【0565】 向7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼(1.2 g, 7.9 mmol)於MeCN (26 mL)中之溶液中添加NBS (1.4 g, 7.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。去除溶劑且藉由急速層析(二氧化矽，於石油醚中之0-30% EtOAc)純化混合物以提供白色固體形式之3-溴-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼(1.6 g，產率：88%)。MS: m/z 230.9 ($M+H^+$)。

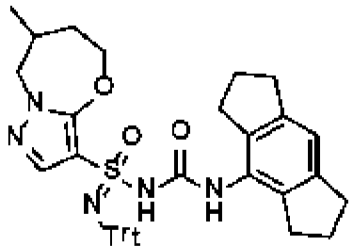
步驟5 - 7-甲基-*N*'-三苯甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺之合成：



【0566】 在-78℃下，向3-溴-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼(200 mg, 0.87 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5M於己烷中，0.4 mL, 0.95 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌30分鐘。逐滴添加TrtNSO (291 mg, 0.95 mmol)於THF (1 mL)中之溶液且將混合物在-78℃下攪拌30分鐘，然後置於0℃冰浴中。然後，添加次氯酸第三丁基酯(0.11mL, 0.95 mmol)且將混合物在0℃下攪拌0.5小時。使NH_3氣體在0℃下鼓泡通過混合物10分鐘且將所得溶液在室溫下攪拌16小時。濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析(溶劑梯度：於石油醚中之0-80% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之7-甲基-*N*'-三苯甲基-5,6,7,8-四氫

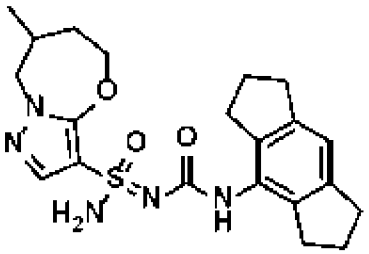
吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(250 mg，產率：61%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.48-7.41 (m, 6H), 7.21-7.17 (m, 6H), 7.14-7.08 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.32-4.18 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

步驟6 - *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-*N*'-三苯甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺之合成：



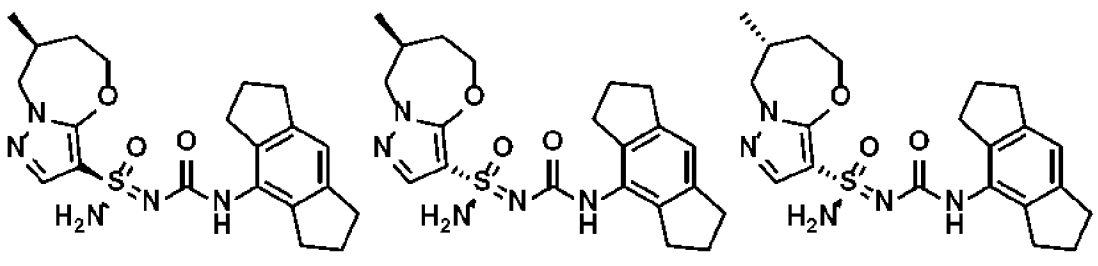
【0567】 在0℃下，向7-甲基-*N*'-三苯甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(150 mg, 0.32 mmol)於THF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加MeONa (34 mg, 0.63 mmol)。在15分鐘之後，添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(76 mg, 0.38 mmol)。將反應混合物升溫至室溫並繼續攪拌16小時。使用MeOH (1 mL)淬滅反應。濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析(於DCM中之0-5% MeOH)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-*N*'-三苯甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(200 mg，產率：94%)。

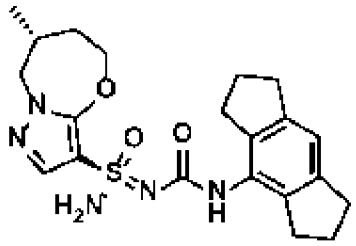
步驟7 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺之合成：



【0568】 在室溫下，向*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-*N*'-三苯甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(200 mg, 0.30 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$ (10滴)。在0.5 h之後，使用$NaHCO_3$飽和水溶液將反應混合物調節至pH = 8。將反應液濃縮至乾燥且藉由急速層析(二氧化矽，於DCM中之0-1% MeOH)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(100 mg，產率：78%)。MS: m/z 430.1 ($M+H^+$)。

步驟7 - (*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺及(*S*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(實例64、實例65、實例66及實例67)：


及



【0569】藉由SFC (Chiralpak ad (250 mm*50 mm, 10 um))；超臨界CO_2/EtOH (0.1% NH_4OH) = 40/40, 80 mL/min))分離*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(160 mg, 0.37 mmol)以提供峰1 (方法B，3.04 min, 17 mg，產率：11%)、峰2 (方法B，3.45 min, 16.1 mg，產率：10%)及50 mg峰3及峰4之混合物，藉由SFC (Cellulose-2 (250 mm * 30 mm, 10 um)；超臨界CO_2/EtOH(0.1% NH4OH) = 40/40, 70 mL/min)分離該混合物以得到峰3 (方法B，4.63 min, 22.3 mg，產率：14%)及峰4 (方法B，4.66 min, 23.8 mg，產率：15%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0570】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):: δ = 8.23 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.68-2.64 (m, 4H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 5H), 1.85-1.75 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 430.1 ($M+H^+$)。化合物64

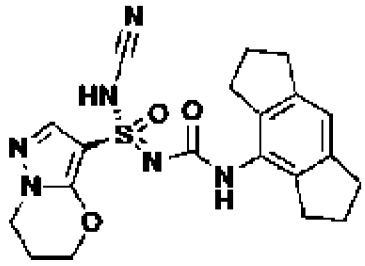
【0571】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8.20 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.32-4.27 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.05-3.87 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.75-2.66 (m, 4H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 5H), 1.86-1.73 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。化合物66

【0572】 峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8.20 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.32-4.27 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 5H), 1.86-1.73 (m, 1H), 0.94 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。MS: m/z 430.1(M+H$^+$)。化合物65

【0573】 峰4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.16 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 5H), 1.85-1.72 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 430.1 (M+H$^+$)。化合物67

實例68

(*R*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胍氨合物：

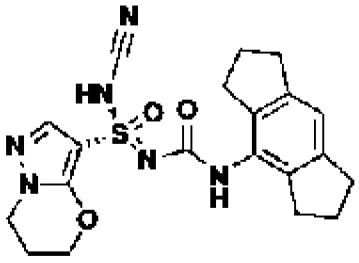


【0574】 使用針對製備(*R*,6*S*)-*N*-氰基-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胍(實例63)所闡述之一般程序藉由在步驟1中使用(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胍代替(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胍來製備(*R*)-*N*-氰基-

N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺氨合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 72 Hz, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.43 - 4.25 (m, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.72 - 2.60 (m, 4H), 2.17 (h, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.92 (p, *J* = 7.4 Hz, 4H)。MS: m/z 427.2 ($M+H^+$)。

實例69

(*S*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺氨合物

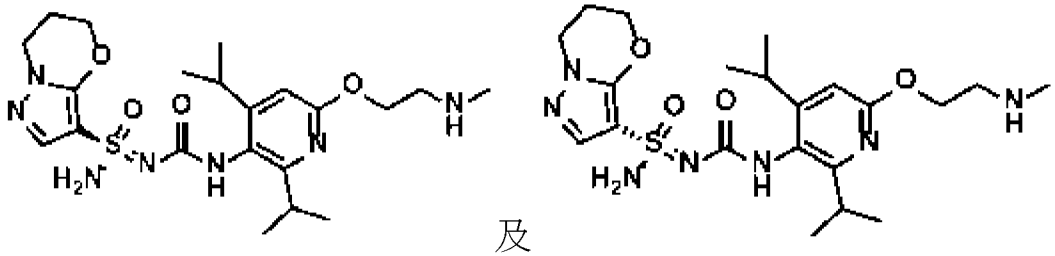


【0575】 使用針對製備(*R*,6*S*)-*N*-氰基-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例63)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺代替(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*S*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 4H),

2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.00 - 1.79 (m, 4H)。MS: m/z 427.2 ($M+H^+$)。

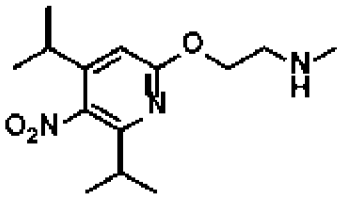
實例70及實例71

(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及

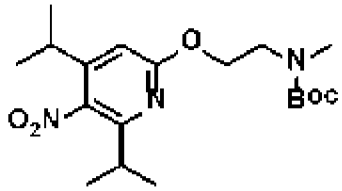
步驟1 - 2-((4,6-二異丙基-5-硝基吡啶-2-基)氧基)-*N*-甲基乙烷胺之合成：



【0576】在室溫及氮氣氛下，向NaH (60%於礦物油中，660 mg, 16.48 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中逐滴添加於THF (10 mL)中之(2-羥乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(1.59 g, 9.06 mmol)。將混合物在70℃下攪拌0.5小時。在冷卻至室溫之後，逐滴添加於THF (10 mL)中之6-氯-2,4-二異丙基-3-硝基吡啶(2 g, 8.24 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，使用水(50 mL)淬滅反應並使用EtOAc (50 mL × 2)萃取。使用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，藉由無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱(於DCM中之0-10% MeOH)純化粗製殘餘物以得到無色油狀物形式之2-((4,6-二異丙基-5-硝基吡啶-2-基)氧基)-

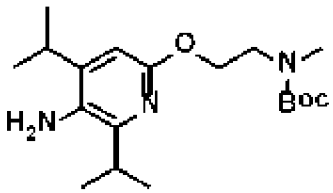
N-甲基乙烷胺(380 mg，產率：17%)。MS: m/z 282.1 ($M+H^+$)。

步驟2 - (2-((4,6-二異丙基-5-硝基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0577】 在室溫下，向2-((4,6-二異丙基-5-硝基吡啶-2-基)氧基)-*N*-甲基乙烷胺(380 mg, 1.35 mmol)及三乙胺(273 mg, 2.7 mmol)於DCM (5.4 mL)中之溶液中添加碳酸二-第三丁基酯(354 mg, 1.62 mmol)。在16小時之後，濃縮反應液。藉由TLC (二氧化矽，於石油醚中之20% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到無色油狀物形式之(2-((4,6-二異丙基-5-硝基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(385 mg，產率：75%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ = 6.59 (s, 1H), 4.52 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.30-1.10 (m, 21H)

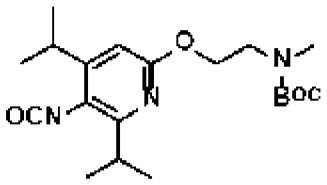
步驟3 - (2-((5-胺基-4,6-二異丙基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0578】 向(2-((4,6-二異丙基-5-硝基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(385 mg, 1.01 mmol)於EtOH (16 mL)中之溶液中添加10%碳載鈀(118 mg, 1.11 mmol)。將混合物在室溫及氫氣氛(15 psi)下攪拌16小時。過濾混合物且濃縮濾液以得到無色液體形式之(2-((5-胺基-

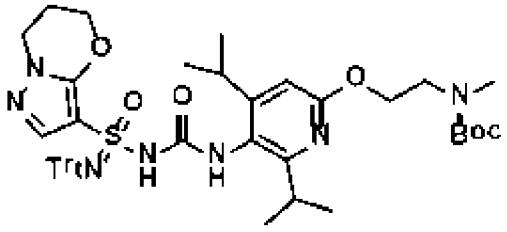
4,6-二異丙基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(335 mg，產率：94%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ = 6.40 (s, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.94-2.86 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.27-1.22 (m, 12H)

步驟4 - (2-((5-異氰酸基-4,6-二異丙基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0579】 在室溫下，向(2-((5-胺基-4,6-二異丙基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(260 mg, 0.74 mmol)及三乙胺(0.15 mL, 1.11 mmol)於無水THF (3.7 mL)中之溶液中添加三光氣(110 mg, 0.37 mmol)。將混合物在70℃下攪拌1小時。在冷卻至室溫之後，過濾混合物並濃縮濾液以得到白色固體形式之(2-((5-異氰酸基-4,6-二異丙基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(279 mg，產率：99%)。

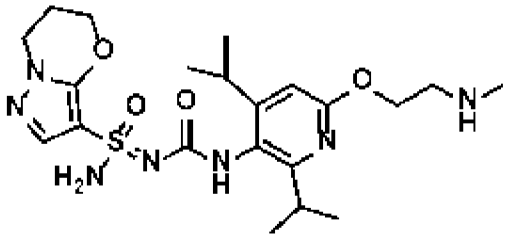
步驟5 - (2-((4,6-二異丙基-5-(3-(*N*-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0580】 在0℃及氮氣氛下，向*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(219 mg, 0.49 mmol)於THF (13 mL)中之溶液中添加MeONa (40 mg, 0.74 mmol)。在攪拌20分鐘之後，在0℃下，逐滴

添加(2-((5-異氰酸基-4,6-二異丙基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(279 mg, 0.74 mmol)於THF (8 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。濃縮混合物且藉由製備型TLC (二氧化矽，於DCM中之5%甲醇)純化殘餘物以得到白色固體形式之(2-((4,6-二異丙基-5-(3-(*N*-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(226 mg，產率：56%)。MS: m/z 844.3 ($M+Na^+$)

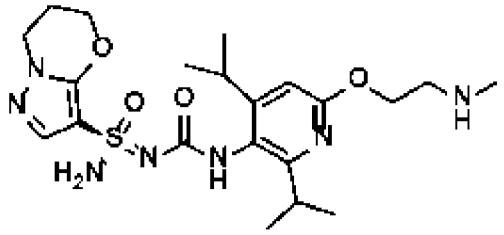
步驟6 - *N*'-((2,4-二異丙基-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



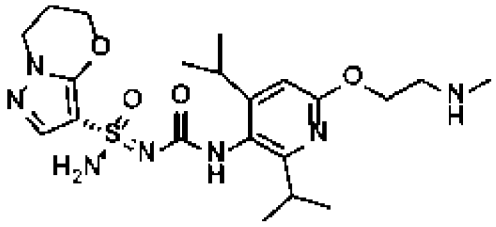
【0581】 在室溫下，向(2-((4,6-二異丙基-5-(3-(*N*-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(226 mg, 0.27 mmol)於DCM (13 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$ (10滴)。在1小時之後，使用$NaHCO_3$飽和水溶液將反應溶液調節至pH = 8。過濾反應液並濃縮。藉由TLC (二氧化矽，於DCM中之10% MeOH)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*'-((2,4-二異丙基-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(104 mg，產率：79%)。MS: m/z 480.1 ($M+H^+$)。

步驟7 - (*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((2,4-二

異丙基-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例70及實例71)：



及



【0582】使用對掌性SFC (Chiralpak AD, (250 mm * 30 mm, 10 um)，超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 65/35；80 mL/min)分離*N*'-((2,4-二異丙基-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(104 mg, 0.22 mmol)以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法S，5.92 min，峰1，28.8 mg，產率：27%)及(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-(2-(甲基胺基)乙氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法S，6.51 min，峰2，27.4 mg，產率：26%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

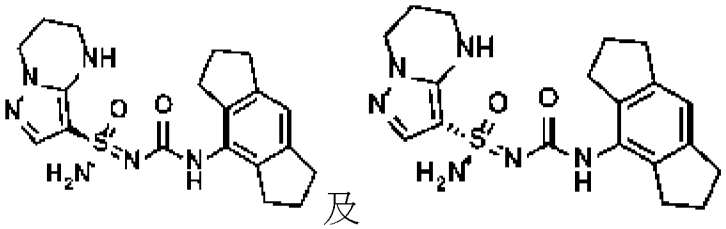
【0583】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.97 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.41-4.32 (m, 2H), 4.26 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.08 (m, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.12-1.00 (m, 12H)。MS: m/z 480.2 ($M+H^+$)。

【0584】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.98 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.42-4.33 (m, 2H), 4.26 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 1H), 2.79 (t, *J*

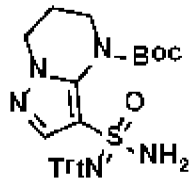
= 5.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.12-1.00 (m, 12H)。MS: m/z 480.2 ($M+H^+$)。

實例72及實例73

(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺：



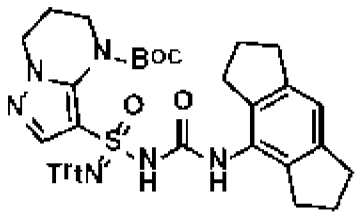
步驟1 - 3-(*N*'-三苯甲基磺醯胺基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(5*H*)-甲酸第三丁基酯之合成：



【0585】 在-78℃及氮氣氛下，向3-溴-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-甲酸第三丁基酯(2.0 g, 6.62 mmol)於THF (32 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，2.91 mL, 7.28 mmol)。在-78℃下攪拌0.5小時之後，逐滴添加TrtNSO (2.22 g 7.28 mmol)於THF (14 mL)中之溶液。將混合物在-78℃下攪拌20分鐘且然後在0℃下攪拌10分鐘。然後，在0℃下逐滴添加次氯酸第三丁基酯(0.8 mL, 7.07 mmol)且將混合物在0℃下攪拌0.5小時。使NH_3氣體在0℃下鼓泡通過混合物10分鐘且將所得混合物在室溫下攪拌16小時。濃縮混合物且添加DCM / MeOH (20/1, 15 mL)。過濾所得混合物且將固體溶於水(20 mL)中，使用DCM / MeOH (9/1, 100 mL × 3)萃取。藉由無水Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾並濃縮

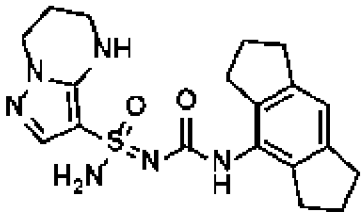
以得到白色固體形式之3-(*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(5*H*)-甲酸第三丁基酯(1.9 g，產率：54%)。MS: m/z 566.1 ($M+Na^+$)。

步驟2 - 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(5*H*)-甲酸第三丁基酯之合成：



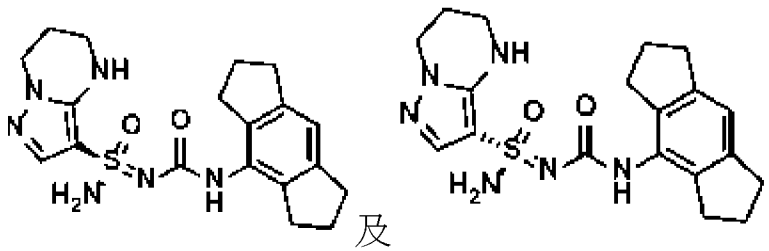
【0586】 在0℃及氮氣氛下，向3-(*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(5*H*)-甲酸第三丁基酯(120 mg, 0.22 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加CH_3ONa (18 mg, 0.33 mmol)。在0℃下攪拌20分鐘之後，添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(88 mg, 0.44 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。添加MeOH (5 mL)且過濾混合物。濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(於DCM中之0-1.5%甲醇)純化殘餘物以得到白色固體形式之3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(5*H*)-甲酸第三丁基酯(120 mg，產率：73%)。MS: m/z 743.4 ($M+H^+$)。

步驟3 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯脒之合成：



【0587】 向3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(5*H*)-甲酸第三丁基酯(120 mg, 0.16 mmol)於DCM (9 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$ (78 mg, 0.81 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。使用$NaHCO_3$飽和水溶液將反應溶液調節至pH = 8，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型TLC (二氧化矽，於DCM中之10%甲醇)純化殘餘物以得到白色固體形式之*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯脒(65 mg，產率：91%)。MS: m/z 401.2 ($M+H^+$)。

步驟4 - (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯脒及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯脒(實例72及實例73)


及

【0588】 藉由使用對掌性SFC (Chiralpak AS (250 mm * 30 mm, 10 um)，超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 75/25；60 mL/min)分離*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯脒(65 mg, 0.16 mmol)以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯脒(方法C，3.65 min，峰1，29.1 mg，產率：44%)及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫

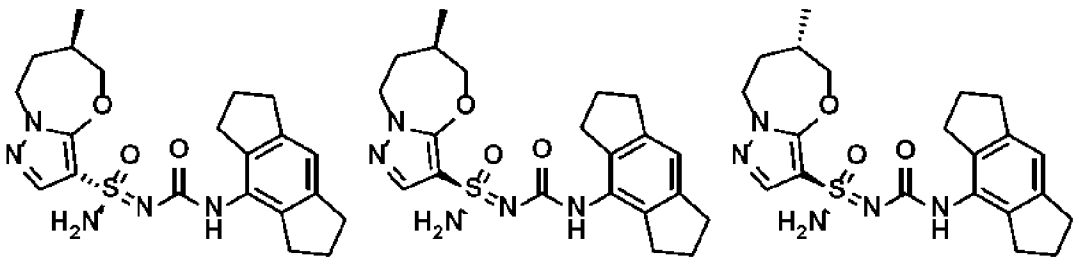
吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺(方法C，4.47 min，峰2，31.4 mg，產率：47%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0589】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.24 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.29-3.10 (m, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.04-1.86 (m, 6H)。MS: m/z 401.2 ($M+H^+$)。

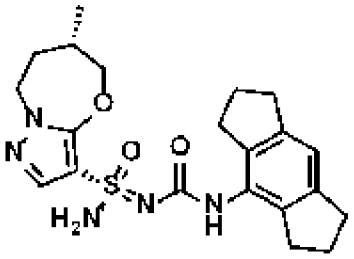
【0590】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.23 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.03-1.89 (m, 6H)。MS: m/z 401.2 ($M+H^+$)。

實例74、實例75、實例78及實例79

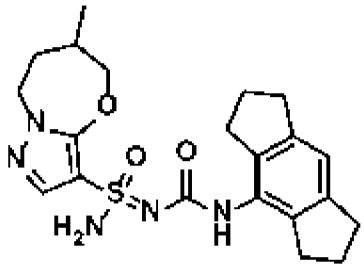
(*S*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺：



及

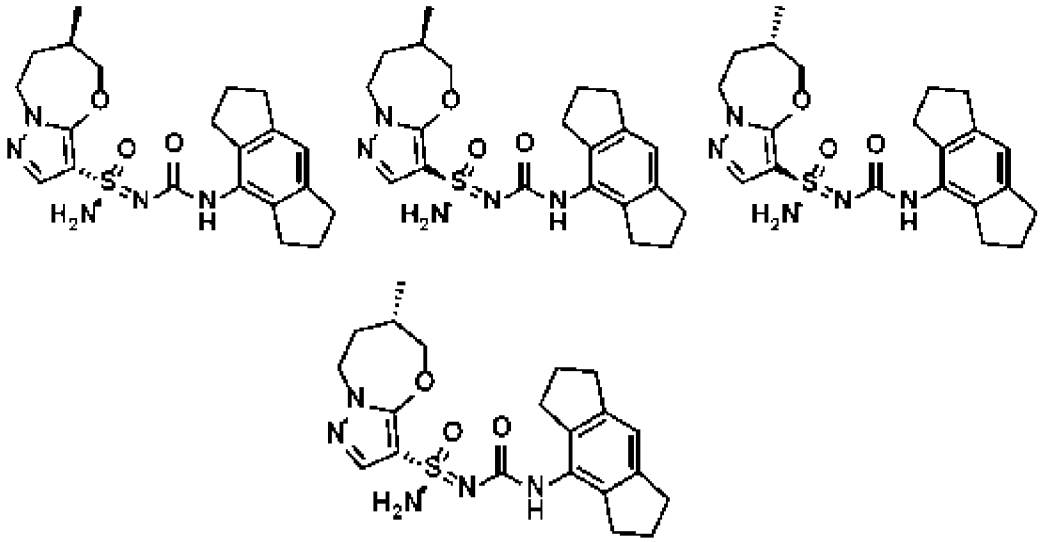


步驟1~4 - *N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺之合成：



【0591】 使用針對製備*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(實例64、實例65、實例66及實例67)所闡述之一般程序，藉由在步驟4中使用6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼代替7-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼來製備*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺。

步驟5 - (*S*,6*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,6*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,6*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺及(*S*,6*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺。(實例74、實例75、實例78及實例79)



及

【0592】藉由SFC (daicel chiralpak AD (250 mm * 30 mm, 10 um)；超臨界CO_2/MeOH(0.1%NH_3H_2O) = 50/50，70 mL/min)分離*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呯-3-磺醯胺(150 mg, 0.35 mmol)以得到峰3 (方法B，5.32 min, 21.1 mg，產率：14%)、峰4 (方法B，7.55 min, 22.5 mg，產率：15%)及50 mg峰1及峰2之混合物，藉由SFC (regis (s,s) whelk-o1 (250 mm * 30 mm, 5 um)；超臨界CO_2/IPA(0.1%NH_3H_2O) = 40/40，70 mL/min)分離該混合物以得到峰1 (方法B，3.32 min, 20.2 mg，產率：13%)及峰2 (方法B，3.49 min, 18.7 mg，產率：12%)。

【0593】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.22 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.36-4.19 (m, 2H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.70-2.66 (m, 4H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 5H), 1.43-1.35 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。m/z 430.1 ($M+H^+$)。化合物75

【0594】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.21 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.34-4.17 (m, 2H), 4.13-4.02 (m,

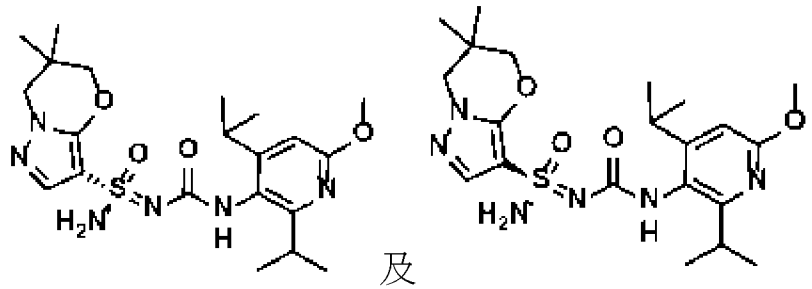
1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.68-2.66 (m, 4H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 5H), 1.44-1.35 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。m/z 430.1 ($M+H^+$)。化合物74

【0595】 峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.21 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.70-2.66 (m, 4H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 5H), 1.44-1.35 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 430.1 (M+H+)。化合物78

【0596】 峰4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.19 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.34-4.20 (m, 2H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.70-2.64 (m, 4H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 5H), 1.45-1.34 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。m/z 430.1 ($M+H^+$)。化合物79

實例76及實例77

(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：

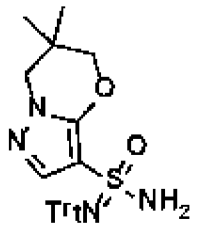


及

步驟1 - 3-溴-6,6-二甲基-5,7-二氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪之合成：

在0℃下，向6,6-二甲基-5,7-二氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪(1.27 g, 8.34 mmol)於MeCN (25 mL)中之溶液中逐份添加NBS (1.49 g, 8.34 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時且然後濃縮。藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-50% EtOAc)純化殘餘物以得到淺黃色固體形式之3-溴-6,6-二甲基-5,7-二氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪(1.63 g，產率：85%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.33 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.15 (s, 6H)。

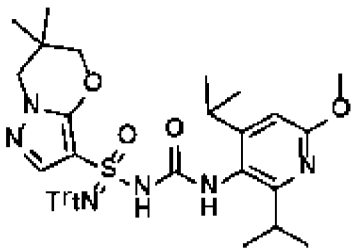
步驟2 - 6,6-二甲基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0597】 在-78℃及氮氣氛下，向3-溴-6,6-二甲基-5,7-二氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪(1.0 g, 4.33 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，1.9 mL, 4.76 mmol)。在1小時之後，逐滴添加TrtNSO (1.45 g, 4.76 mmol)於THF (15 mL)中之溶液。將混合物在-78℃下攪拌30分鐘，然後置於0℃冰浴中。添加次氯酸第三丁基酯(0.54 mL, 4.76 mmol)。在30分鐘之後，使NH_3氣體在0℃下鼓泡通過混合物10分鐘。將所得混合物升溫至室溫並攪拌16小時。濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-100% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之6,6-二甲基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

(960 mg，產率：47%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 6H), 7.20-7.14 (m, 6H), 7.12-7.06 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.74-3.63 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)。

步驟3 - *N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：

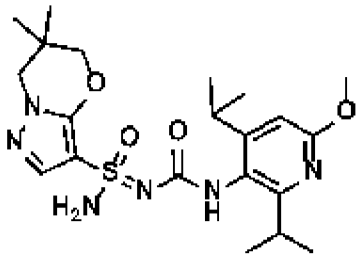


【0598】 向2,4-二異丙基-6-甲氧基-吡啶-3-胺(400 mg, 1.92 mmol)及三乙胺(0.4 mL, 2.88 mmol)於THF (8 mL)中之經攪拌混合物中添加三光氣(170 mg, 0.57 mmol)。將反應混合物在70℃下攪拌1小時。在冷卻至室溫之後，過濾反應混合物且濃縮濾液以得到黃色油狀物形式之3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-甲氧基-吡啶(400 mg，產率：89%)。

【0599】 在0℃及氮氣氛下，向6,6-二甲基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(400 mg, 0.85 mmol)於THF (16 mL)中之溶液中添加MeONa (69 mg, 1.27 mmol)。在15分鐘之後，添加3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-甲氧基-吡啶(397 mg, 1.69 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。濃縮混合物且藉由製備型TLC (二氧化矽，於石油醚中之50%乙酸乙酯)純化殘餘物以得到白色固體形式之*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(430 mg，產率：72%)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.46-7.37 (m, 6H), 7.25-7.19 (m, 9H), 6.86 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.42-

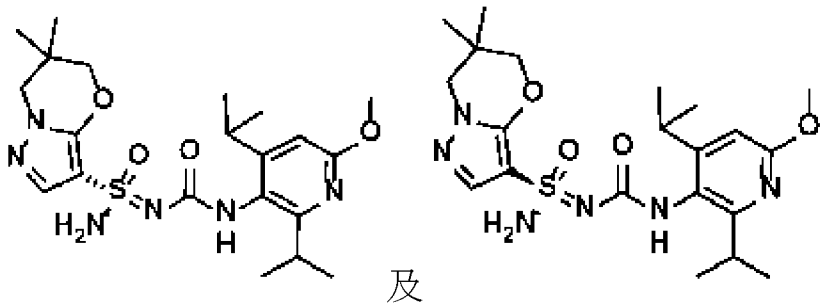
3.34 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 10H), 1.12-1.03 (m, 7H)。

步驟4 - *N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0600】 在0℃下，向*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(380 mg, 0.54 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$ (0.17 mL, 2.69 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。使用$NaHCO_3$飽和水溶液將反應溶液調節至pH = 8並濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物以得到白色固體形式之*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(300 mg粗製物，純度：80%)。MS: m/z 465.1 ($M+H^+$)。

步驟5 - (*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例76及實例77)：



及

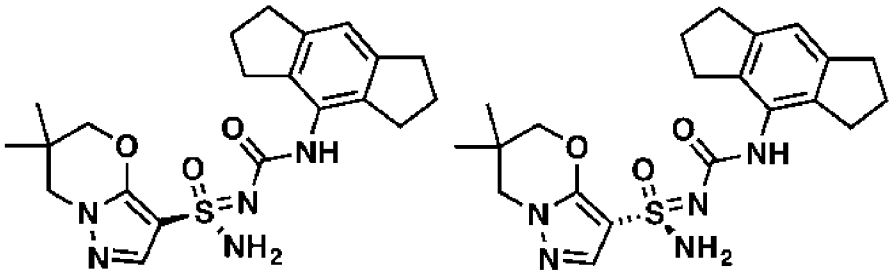
【0601】 藉由使用對掌性SFC (Chiralpak IC (250 mm * 30 mm, 5 um)，超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 30/70；65 mL/min)分離*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(240 mg, 0.52 mmol)以得到白色固體形式之(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法D，4.07 min，峰1，36.4 mg，產率：15%)及(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法D，4.46 min，峰2，39.2 mg，產率：16%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0602】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.98 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 1.15-0.96 (m, 18H)。MS: m/z 465.1 ($M+H^+$)。化合物76

峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.98 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 1.15-0.94 (m, 18H)。MS: m/z 465.1 ($M+H^+$)。化合物77

實例80及實例81

(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0603】 藉由使用對掌性製備型HPLC (在純化過程期間將TBS保護基團去保護)分離*N'*-(第三丁基二甲基矽基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之外消旋混合物來製備(*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺以得到白色固體形式之以下兩種期望異構體：峰1 (方法U，0.60 min)及峰2 (方法U，1.17 min)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

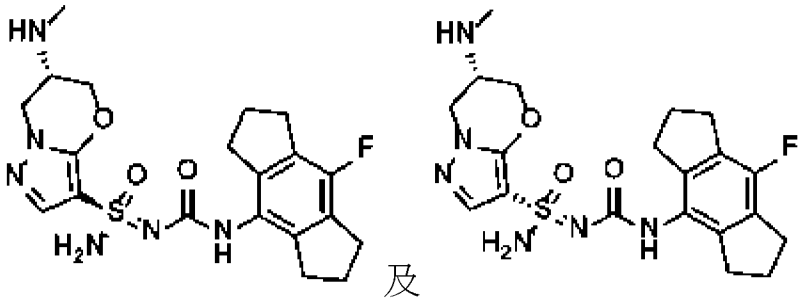
【0604】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (bs, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24 (bs, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.99 - 1.86 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。MS: m/z 430.2 ($M+H^+$)。

【0605】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (bs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.11 (bs, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。MS: m/z 430.2 ($M+H^+$)。

實例82及實例83

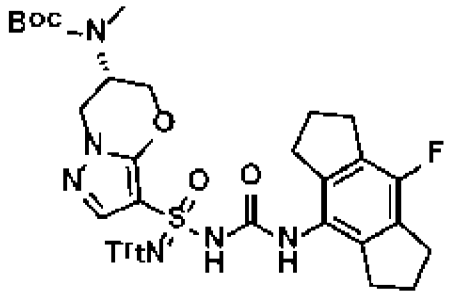
(*S*,6*S*)-*N'*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯

基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及

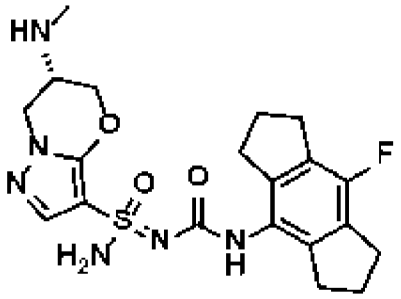
步驟1 - ((6*S*)-3-(*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0606】 在0℃冰浴中，向甲基((6*S*)-3-(*N*'-三苯甲基磺醯胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.2 g, 2.09 mmol)於THF (30 mL)中之經攪拌溶液中添加MeONa (226 mg, 4.18 mmol)。在15分鐘之後，添加4-氟-8-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(1.02 g, 4.70 mmol)之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。使用MeOH (5 mL)淬滅反應並濃縮。藉由矽膠管柱層析(於二氯甲烷中之0 - 9%甲醇)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之((6*S*)-3-(*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯

(610 mg，產率：53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.29-8.13 (m, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 2H), 4.55-4.25 (m, 5H), 2.82-2.79 (m, 4H), 2.76-2.65 (m, 7H), 2.13-1.88 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。MS: m/z 571.1 ($M+H^+$)。

步驟2 - (6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：

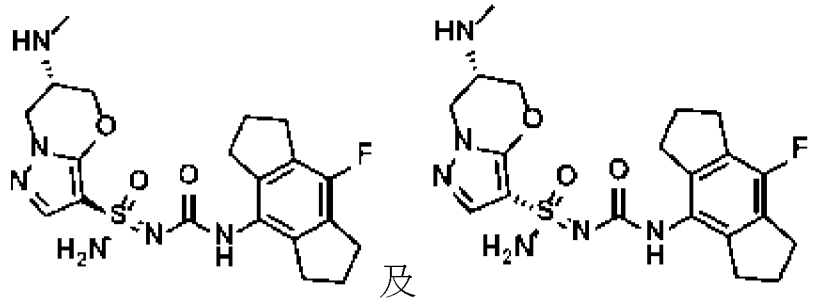


【0607】 在0℃下，向((6*S*)-3-(*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(150 mg, 0.27 mmol)於DCM (6.4 mL)中之經攪拌溶液中添加$MeSO_3H$ (0.06 mL, 0.94 mmol)。在30分鐘之後，添加$NaHCO_3$ (固體)及H_2O (0.1 ml)直至反應溶液為鹼性為止。濃縮混合物且藉由製備型TLC (二氧化矽，於DCM中之10% MeOH，1% $NH_3 \cdot H_2O$)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之(6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(44 mg，產率：36%)。

【0608】 MS: m/z 449.0 ($M+H^+$)。

步驟3 - (*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及

(*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例82及實例83)：



及

【0609】藉由對掌性SFC (Chiralpak AD (250 mm*30 mm,10 um)，超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 40/60；60 mL/min)分離(6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(110 mg, 0.25 mmol)以得到白色固體形式之(*S*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法E，2.16 min，峰1，37.8 mg，產率：32%)及(*R*,6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法E，2.32 min，峰2，30.9 mg，產率：26%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

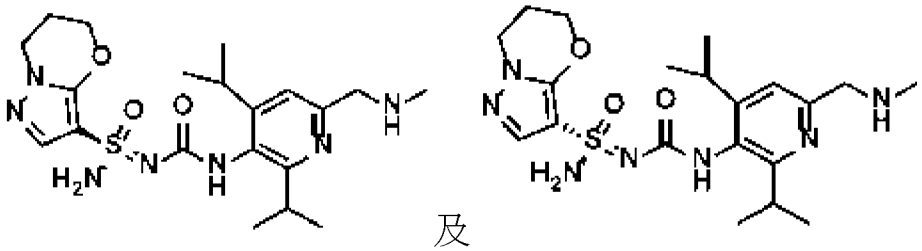
【0610】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.16 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 4H)。MS: m/z 449.1 ($M+H^+$)。

【0611】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.20 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.36-4.20 (m, 3H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.20-

3.13 (m, 1H), 2.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 4H), MS: m/z 449.1 ($M+H^+$)。

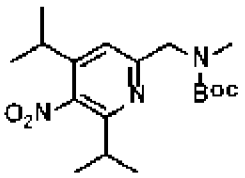
實例84及實例85

(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



及

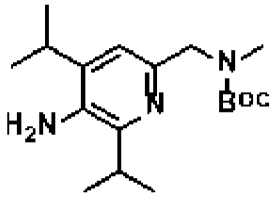
步驟1 - ((4,6-二異丙基-5-硝基吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0612】 在氮氣氛下，向6-氯-2,4-二異丙基-3-硝基-吡啶(500 mg, 2.06 mmol)、甲基((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(dioxaborolan)-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(726 mg, 2.68 mmol)、K_3PO_4 (1.3 g, 6.18 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加CataCXium A Pd G2 (138 mg, 0.21 mmol)。將混合物在80℃下攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，使用水(50 mL)稀釋反應混合物並使用EtOAc (50 mL × 2)萃取。使用鹽水(50 mL × 2)洗滌合併之有機層，藉由無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-10% EtOAc)純化殘餘物以得到黃

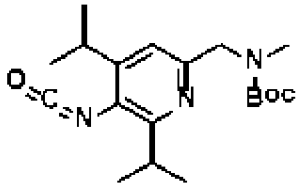
色固體形式之((4,6-二異丙基-5-硝基吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(440 mg，產率：61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.08-7.00 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 4H), 2.91-2.81 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 9H), 1.29-1.23 (m, 12H)。

步驟2 - ((5-胺基-4,6-二異丙基吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0613】 向((4,6-二異丙基-5-硝基吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(440 mg, 1.25 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加10%碳載鈀(133 mg, 0.13 mmol)。在室溫及氫氣氛(15 psi)下攪拌混合物。在2小時之後，過濾混合物且濃縮濾液以得到黃色油狀物形式之((5-胺基-4,6-二異丙基吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(300 mg，產率：75%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.88-6.80 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 9H), 1.29-1.20 (m, 12H)。

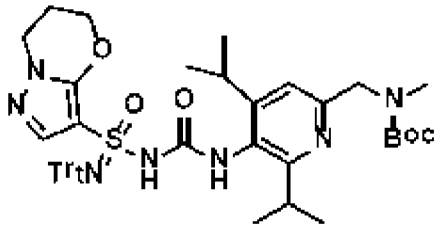
步驟3 - ((5-異氰酸基-4,6-二異丙基吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0614】 在0℃下，向((5-胺基-4,6-二異丙基吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.93 mmol)及三乙胺(0.26 mL, 1.87

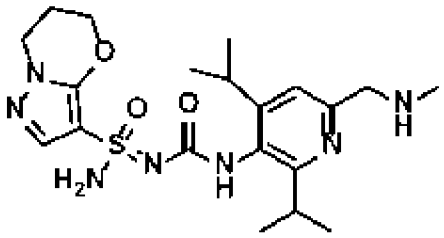
mmol)於THF (6 mL)中之溶液中添加三光氣(70 mg, 0.24 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌1小時。在冷卻至室溫之後，過濾混合物並濃縮濾液以得到黃色油狀物形式之((5-異氰酸基-4,6-二異丙基吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(300 mg，產率：93%)。

步驟4 - ((4,6-二異丙基-5-(3-(*N*-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



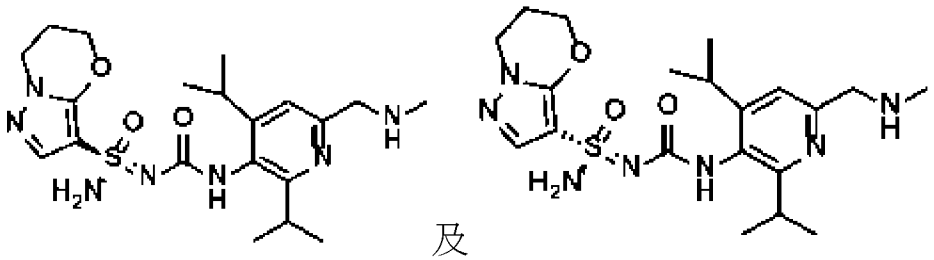
【0615】 在0℃及氮氣氛下，向*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨(300 mg, 0.67 mmol)於THF (12 mL)中之經攪拌溶液中添加MeONa (73 mg, 1.35 mmol)。在15分鐘之後，((5-異氰酸基-4,6-二異丙基吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(281 mg, 0.81 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。使用MeOH (1 mL)淬滅反應且濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析(於DCM中之0-5%甲醇)純化殘餘物以得到淺黃色固體形式之((4,6-二異丙基-5-(3-(*N*-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(260 mg，產率：49%)。MS: m/z 792.3 ($M+H^+$)。

步驟5 - *N*'-((2,4-二異丙基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨之合成：



【0616】 在室溫下，向((4,6-二異丙基-5-(3-(*N*-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)脲基)吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.25 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$ (121 mg, 1.26 mmol)。在2小時之後，使用$NaHCO_3$飽和水溶液將反應液調節至pH = 8，並濃縮。藉由製備型TLC (二氧化矽，於DCM中之10%甲醇)純化粗製殘餘物以得到淺黃色固體形式之*N*'-((2,4-二異丙基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(90 mg，產率：79%)。MS: m/z 450.2 ($M+H^+$)。

步驟6 - (*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例84及實例85)：



及

【0617】 藉由使用對掌性SFC (Chiralpak IC (250 mm * 30 mm, 10 um)，超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 50/50；70 mL/min)純化*N*'-((2,4-二異丙基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(105 mg, 0.23 mmol)以得到淺黃色固體形式之(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-

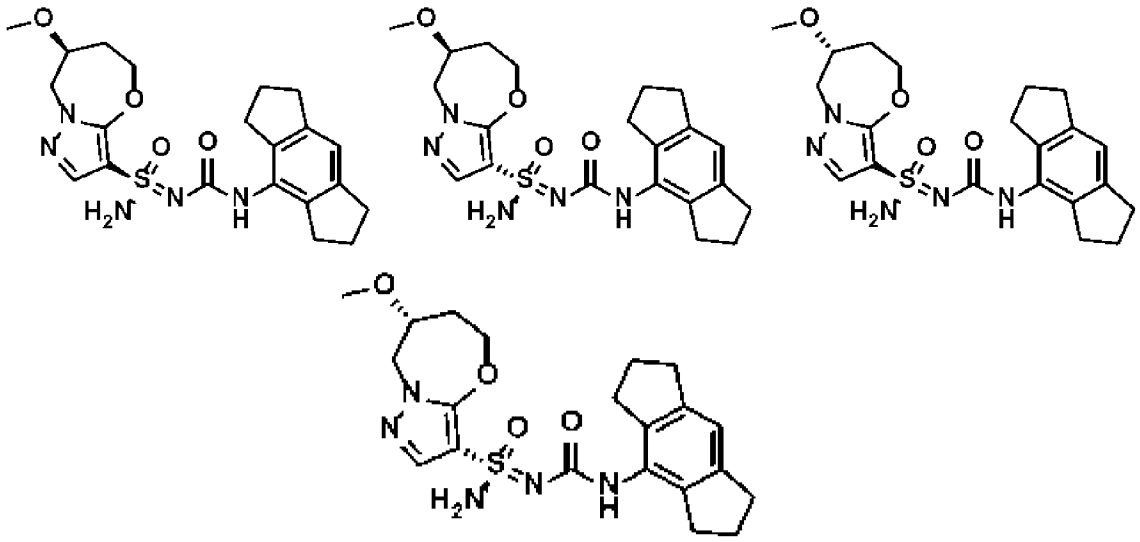
二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法F，5.43 min，峰1，19 mg，產率：17%)及(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法F，7.26 min，峰2，17.3 mg，產率：15%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0618】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.10 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.37-4.25 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.22-3.15(m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 12H)。MS: m/z 450.3 ($M+H^+$)。

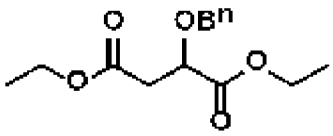
【0619】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.46-4.30 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.12-1.00 (m, 12H)。MS: m/z 450.3 ($M+H^+$)。

實例88、實例89、實例90及實例91

(*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*S*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺及(*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺：

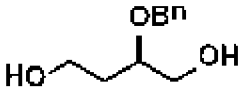

及

步驟1 - 2-(苄基氧基)琥珀酸二乙基酯之合成：



【0620】 在0℃下，向蘋果酸二乙基酯(35 g, 184 mmol)及Ag_2O (85.3 g, 368.1 mmol)於EtOAc (460 mL)中之混合物中逐滴添加BnBr (31.5 g, 184.0 mmol)。將反應液在室溫下於黑暗環境中攪拌12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物。濃縮濾液以得到無色油狀物形式之2-(苄基氧基)琥珀酸二乙基酯(50 g，產率：97%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.39-7.28 (m, 5H), 4.83-4.49 (m, 2H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.29-4.09 (m, 4H), 2.88-2.71 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 6H)。

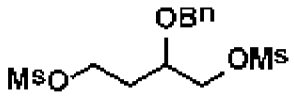
步驟2 - 2-苄基氧基丁烷-1,4-二醇之合成：



【0621】 在0℃及氮氣氛下，向$LiAlH_4$ (10.2 g, 267.6 mmol)於THF (381 mL)中之混合物中添加2-(苄基氧基)琥珀酸二乙基酯(30 g, 107.0 mmol)於THF (96 mL)中之溶液。將反應混合物升溫至室溫並攪拌12小時。將混合物冷卻至0℃並使用水(12 mL)、15% NaOH水溶液(12 mL)及

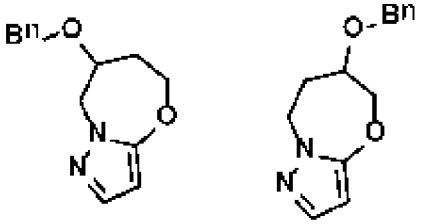
最後額外水(36 mL)連續驟冷。過濾混合物並濃縮以得到無色油狀物形式之2-苄基氧基丁烷-1,4-二醇(15 g，產率：71%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40-7.28 (m, 5H), 4.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.81-3.68 (m, 4H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.63 (s, 2H), 1.94-1.77 (m, 2H)

步驟3 - 二甲烷磺酸2-(苄基氧基)丁烷-1,4-二基酯之合成：



【0622】 在0℃下向2-苄基氧基丁烷-1,4-二醇(10 g, 50.9 mmol)及三乙胺(24 .mL, 173.1 mmol)於DCM (108 mL)中之溶液中逐滴添加MsCl (9.6 mL, 124.0 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。使用水(80 mL)淬滅反應。使用DCM (50 mL × 2)萃取水層。藉由無水Na_2SO_4乾燥合併之有機層,過濾並濃縮以得到褐色油狀物形式之二甲烷磺酸2-(苄基氧基)丁烷-1,4-二基酯(17.5 g，產率：97%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.41-7.29 (m, 5H), 4.75-4.54 (m, 2H), 4.44-4.31 (m, 3H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 2H)。

步驟4 - 7-苄基氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼及6-苄基氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼之合成：



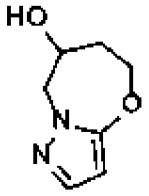
【0623】 向1*H*-吡唑-5-醇(55 g, 65.4 mmol)於DMF (200 mL)中之經攪拌溶液中添加K_2CO_3 (31.6 g, 229 mmol)且將混合物在130℃下攪拌30分鐘。然後，添加二甲烷磺酸2-(苄基氧基)丁烷-1,4-二基酯(27.7 g, 78.5 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液且將混合物在130℃下再攪拌16小

時。在冷卻至室溫之後，過濾混合物並濃縮。藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之10% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到無色油狀物形式之7-苄基氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼(5.7 g，產率：36%)及6-苄基氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼(720 mg，產率：5%)。

【0624】 7-苄基氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.37-7.29 (m, 6H), 5.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 4.29-4.19 (m, 2H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H)。

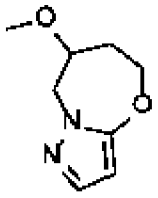
【0625】 6-苄基氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.41-7.29 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H)。

步驟5 - 5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-7-醇之合成：



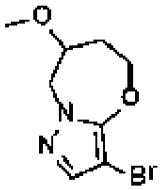
【0626】 向7-苄基氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼(3 g, 12.3 mmol)於EtOH (30 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕潤碳載鈀(1.5 g, 1.4 mmol)且在50℃及H_2氣氛(45 psi)下攪拌混合物。在12小時之後，將反應液冷卻至室溫，並藉由短矽藻土墊過濾。濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之50% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-7-醇(1.4 g，產率：75%)。MS: m/z 154.8 ($M+H^+$)。

步驟6 - 7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼之合成：



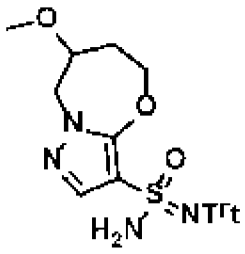
【0627】 在室溫下，向5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-醇(1.5 g, 9.7 mmol)於MeCN (30 mL)中之溶液中添加MeI (1.8 mL, 28.9 mmol)及Ag_2O (4.5 g, 19.5 mmol)。在16小時之後，藉由短矽藻土墊過濾反應混合物。使用EtOH (2 mL × 3)洗滌矽藻土墊。濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之40% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到黃色油狀物形式之7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼(1.25 g，產率：76%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.30-7.26 (m, 1H), 5.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 3H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 2H)。

步驟7 - 3-溴-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼之合成：



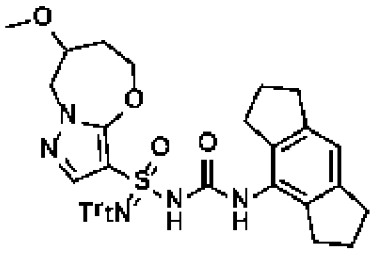
【0628】 向7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼(1.13 g, 6.7 mmol)於MeCN (24 mL)中之溶液中添加NBS (1.2 g, 6.7 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌12小時。濃縮反應混合物且藉由急速管柱層析(二氧化矽，於石油醚中之30% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之3-溴-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼(1.38 g, 產率: 83%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.28 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 2H)。

步驟8 - 7-甲氧基-*N*'-三苯甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺之合成：



【0629】在-78℃下，向3-溴-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼(600 mg, 2.4 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，1.2 mL, 3.0 mmol)。在1小時之後，逐滴添加TrtNSO (890 mg, 2.9 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。將反應液在-78℃下攪拌20分鐘，此時將其置於0℃冰浴中，在此再攪拌10分鐘。在0℃下逐滴添加*t*-BuOCl (0.3 mL, 2.9 mmol)。在20分鐘之後，使NH_3氣體鼓泡通過混合物10分鐘。將反應液升溫至室溫並再攪拌16小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之50% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之7-甲氧基-*N*'-三苯甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(200 mg，產率：33%)。MS: m/z 511.1 ($M+H^+$)。

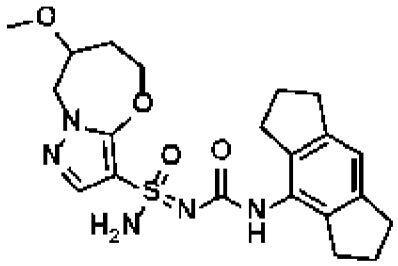
步驟9 - *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-*N*'-三苯甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺之合成：



【0630】在0℃及氮氣氛下，向7-甲氧基-*N*'-三苯甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(657 mg, 1.3 mmol)於THF (10 mL)中

之經攪拌溶液中添加MeONa (109 mg, 2.0 mmol)。在20分鐘之後，添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(536 mg, 2.7 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由管柱層析(二氧化矽，於石油醚中之50% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-*N*'-三苯甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(605 mg，產率：65%)。MS: m/z 710.1 ($M+H^+$)。

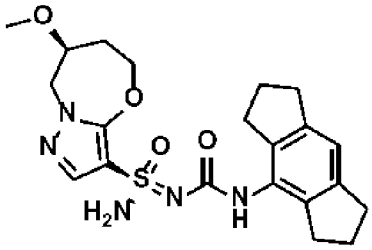
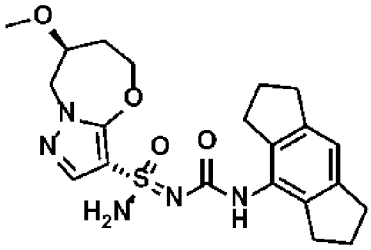
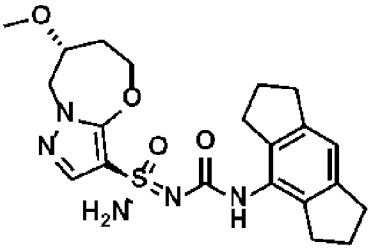
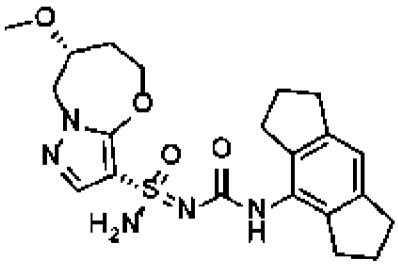
步驟10 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺之合成：



【0631】在室溫下，向*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-*N*'-三苯甲基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(605 mg, 0.9 mmol)於DCM (46 mL)中之經攪拌溶液中添加$MeSO_3H$ (0.06 mL, 0.9 mmol)。在1小時之後，添加水(1 mL)且使用$NaHCO_3$ (固體)將反應液鹼化至pH = 8。過濾混合物並使用MeOH (20 mL)洗滌。濃縮濾液且藉由製備型TLC (二氧化矽，於DCM中之5% MeOH)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(191 mg，產率：49%)。MS: m/z 446.0 ($M+H^+$)。

步驟11 - (*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,7*S*)-

N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*S*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺及(*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(實例88、實例89、實例90及實例91)：




及


【0632】藉由使用對掌性SFC (Chiralpak AD (250 mm * 30 mm, 10 um，超臨界CO_2 / MeOH + 0.1% NH_4OH = 60/40；80 mL/min)分離*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(212 mg, 0.48 mmol)以得到白色固體形式之峰3 (方法G，4.71 min, 331.5 mg，產率：15%)、峰4 ((方法G，7.64 min, 34.8 mg，產率：16%)及84 mg峰1及峰2之混合物，藉由使用對掌性SFC (Cellulose-2 (250 mm * 30 mm, 10 um，超臨界CO_2 / MeOH + 0.1% NH_4OH = 45/55；80 mL/min)分離該混合物以得到峰1 (方法H，3.68 min, 35 mg，產率：17%)及峰2 (方法H，4.78 min, 30.4 mg，產率：14%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0633】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.19 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.70-3.67(m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 446.1 ($M+H^+$)。化合物90

【0634】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.23 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.69-2.62 (m, 4H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 446.1 ($M+H^+$)。化合物91

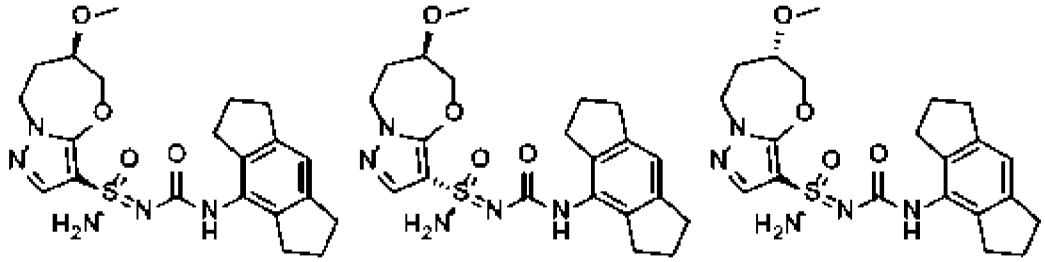
【0635】峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.22 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 4H), MS: m/z 446.1 ($M+H^+$)。化合物88

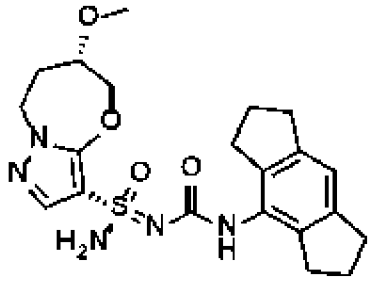
【0636】峰4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.18 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.67-2.61 (m, 4H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 4H), MS: m/z 446.1 ($M+H^+$)。化合物89

實例86、實例87、實例92及實例93

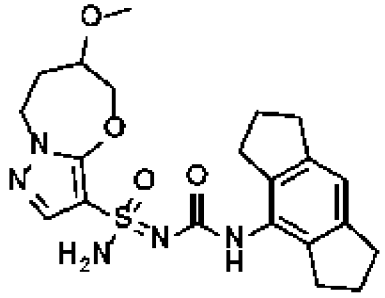
(*S*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,6*R*)-*N*'-

((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺：


及



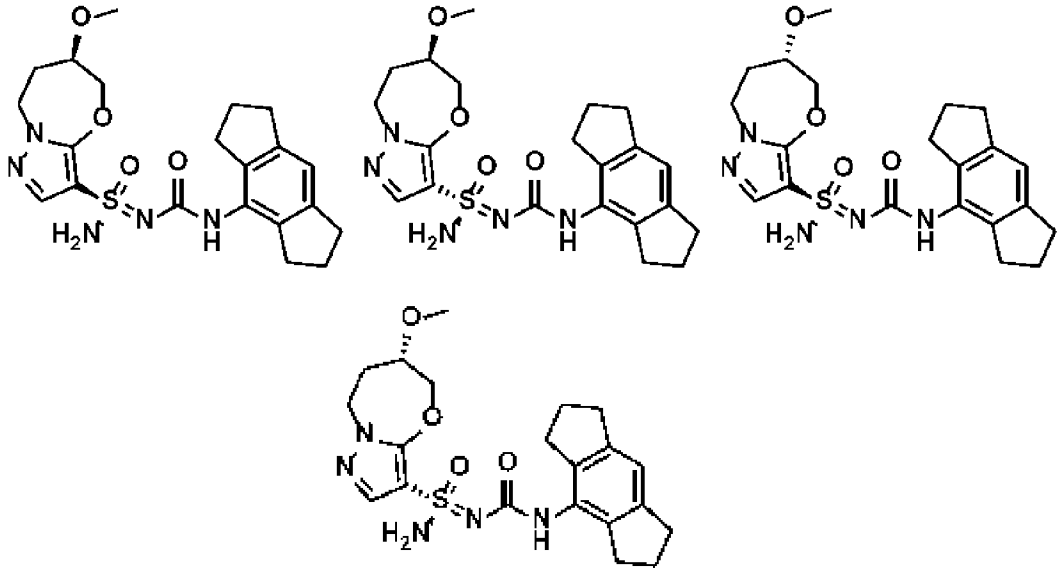
步驟1~6 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺之合成：



【0637】 使用針對製備*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(實例86、實例87、實例92及實例93)所闡述之一般程序，藉由在步驟5中使用6-(苄基氧基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼代替7-(苄基氧

基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼來製備*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺。

步驟7 - (*S*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(實例86、實例87、實例92及實例93)：



【0638】藉由使用對掌性SFC (Chiralpak AD (250 mm * 30 mm, 10 um)，超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 50/50；70 mL/min)分離*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(103 mg, 0.23 mmol)以得到白色固體形式之峰1 (方法I，2.95 min, 14.9 mg，產率：14%)、峰2 (方

法I，3.69 min, 14 mg，產率：13%)、峰3 (方法I，4.59 min, 15.9 mg，產率：14%)及峰4 (方法I，8.46 min, 18 mg，產率：17%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0639】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.22 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.76 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.71-2.66 (m, 4H), 1.96-1.90 (m, 6H)。MS: m/z 446.1 (M+H$^+$)。化合物86

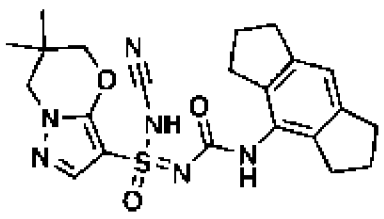
【0640】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.14 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.62-2.52 (m, 4H), 1.92-1.84 (m, 6H)。MS: m/z 446.1 (M+H$^+$)。化合物87

【0641】 峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.13 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.92-1.80 (m, 6H)。MS: m/z 446.1 (M+H$^+$)。化合物92

峰4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.19 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 4.13-4.02 (m, 4H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 4H),, 2.69-2.60 (m, 4H), 1.96-1.88 (m, 6H)。MS: m/z 446.1 (M+H$^+$)。化合物93

實例94

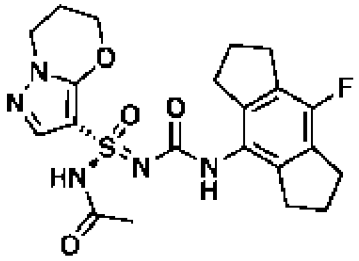
N-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0642】使用針對製備(*R*,6*S*)-*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例104)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用(*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺代替(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(對映異構體混合物)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.79 - 2.61 (m, 8H), 1.90 (p, J = 7.3 Hz, 4H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。MS: m/z 455.2 ($M+H^+$)。

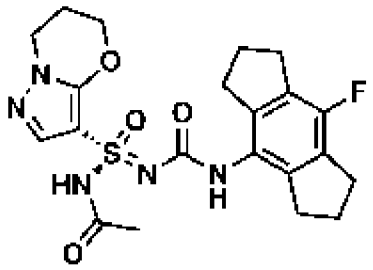
實例95

(*S*)-*N*-(*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺：



步驟1 - (*S*)-*N*-(*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺(實例

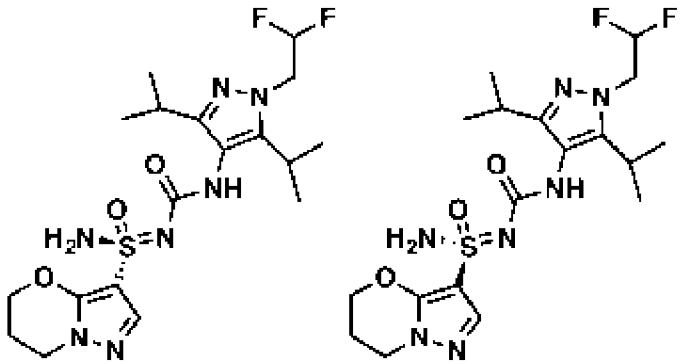
95)之合成：



【0643】 在0℃下，將乙醯氯(2.1 mg, 1.9 μL, 26 μmol)逐滴添加至(*R*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(10 mg, 24 μmol)於吡啶(1.0 mL)中之溶液中。在1小時之後，添加甲苯(10 mL)且在減壓下濃縮混合物。將粗製殘餘物溶於MeOH (1 mL)中並藉由製備型HPLC純化以提供白色固體形式之(*S*)-*N*-(*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺(2.0 mg，產率：18% -呈未知立體異構體形式)。MS: m/z 462 ($M+H^+$)。

實例96及實例97

(*R*)-*N*'-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*)-*N*'-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



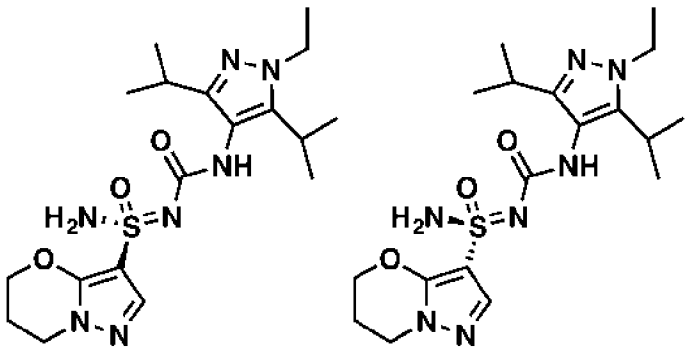
【0644】使用針對製備(*S*)-*N*'-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例98及實例99)所闡述之一般程序，藉由在步驟3中使用1,1-二氟-2-碘乙烷代替碘乙烷來製備(*R*)-*N*'-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*)-*N*'-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。在製備型HPLC及對掌性製備型SFC (步驟6)之後，分離出具有未知絕對立體化學之兩種異構體：峰1 (方法T，0.49 min)及峰2 (方法T，0.78 min)。

【0645】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.52 - 5.98 (m, 1H), 4.56 - 4.21 (m, 4H), 4.09 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.96 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.17 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.27 - 0.96 (m, 12H)。MS: m/z 460.2 ($M+H^+$)。

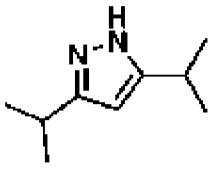
【0646】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 19.3 Hz, 2H), 6.46 - 6.03 (m, 1H), 4.56 - 4.21 (m, 4H), 4.09 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.97 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.73 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 1.32 - 0.88 (m, 12H)。MS: m/z 460.2 ($M+H^+$)。

實例98及實例99

(*S*)-*N*'-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：

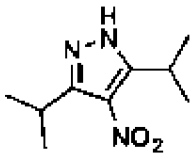


步驟1：3,5-二異丙基-1H-吡唑之合成：



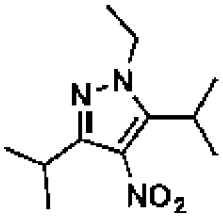
【0647】 在室溫下，將肼(330 mg, 10 mmol)添加至2,6-二甲基庚烷-3,5-二酮(1.6 g, 10 mmol)於乙醇(40 mL)中之溶液中。在2小時之後，在真空中濃縮反應液以提供3,5-二異丙基-1H-吡唑(1.5 g, 10 mmol，產率：100%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z 153.1 ($M+H^+$)。

步驟2：3,5-二異丙基-4-硝基-1H-吡唑之合成：



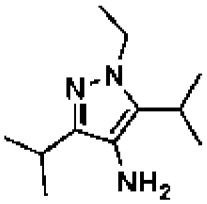
【0648】 將3,5-二異丙基-1H-吡唑(1.5 g, 10.0 mmol)溶於濃硝酸(3.2 mL)及濃硫酸(2.4 mL)中且在100℃下加熱溶液。在10小時之後，使用乙酸乙酯稀釋反應液。使用水(2×)、鹽水洗滌有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮以提供3,5-二異丙基-4-硝基-1H-吡唑(1.6 g, 8.4 mmol，產率：84%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z 198.1 ($M+H^+$)。

步驟3：1-乙基-3,5-二異丙基-4-硝基-1H-吡唑之合成：



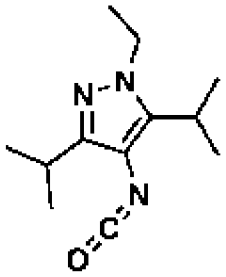
【0649】 將碘乙烷(1.1 g, 6.8 mmol)添加至3,5-二異丙基-4-硝基-1H-吡唑(1.2 g, 6.2 mmol)及K_2CO_3 (940 mg, 6.8 mmol)於DMF (30 mL)中之混合物中且在50℃下加熱反應液。在4小時之後，使用乙酸乙酯稀釋反應液。使用水(3×)洗滌有機物，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮以提供1-乙基-3,5-二異丙基-4-硝基-1H-吡唑(1.5 g, 6.0 mmol，產率：96%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z 226.1 ($M+H^+$)。

步驟4：1-乙基-3,5-二異丙基-1H-吡唑-4-胺之合成：



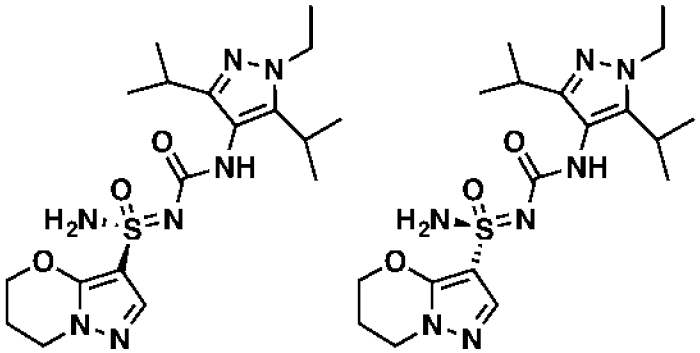
【0650】 在室溫下，將濃HCl (1.5 mL)添加至1-乙基-3,5-二異丙基-4-硝基-1H-吡唑(1.5 g, 6.0 mmol)及鋅(1.2 g, 18.0 mmol)於乙酸(80 mL)中之混合物中。在15分鐘之後，使用乙酸乙酯稀釋反應液。使用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌有機物並在真空中濃縮。藉由急速管柱層析(二氧化矽，於DCM中之1 - 10% MeOH)純化粗製殘餘物以提供1-乙基-3,5-二異丙基-1H-吡唑-4-胺(1.1 g, 5.0 mmol，產率：83%)。MS: m/z 1961.2 ($M+H^+$)。

步驟5：1-乙基-4-異氰酸基-3,5-二異丙基-1H-吡唑之合成：



【0651】 將三光氣(177 mg, 0.6 mmol)添加至1-乙基-3,5-二異丙基-1H-吡唑-4-胺(361 mg, 1.7 mmol)及三乙胺(201 mg, 2.0 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中且在80℃下加熱混合物。在1小時之後，過濾反應液並在真空中濃縮以提供1-乙基-4-異氰酸基-3,5-二異丙基-1H-吡唑(375 mg, 1.7 mmol, 100%產率)，其未經進一步純化即立即用於下一步驟中。MS: m/z 222.1 ($M+H^+$)。

步驟6：(*S*)-*N*'-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例98及實例99)之合成：



【0652】 在室溫下，將NaH (60%於礦物油中，46 mg, 1.8 mmol)添加至*N*'-(第三丁基二甲基矽基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(397 mg, 0.9 mmol)及1-乙基-4-異氰酸基-3,5-二異丙基-1H-吡唑(200 mg, 0.9 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中。在10分鐘之後，將反應液冷卻至0℃。添加水(0.5 mL)且在真空中濃縮反應液。將HCl (4M於二噁烷

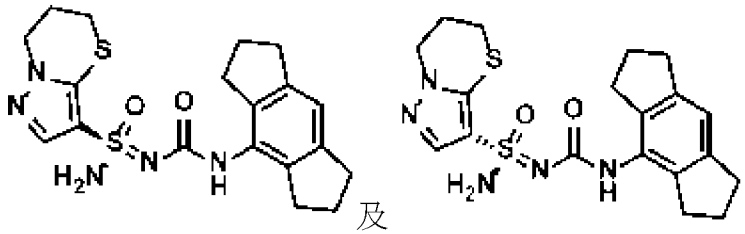
中，2 mL)添加至粗製殘餘物中且將反應液在室溫下攪拌30分鐘。在真空中濃縮混合物。使用二噁烷(2×)共蒸發粗製殘餘物，然後藉由反相HPLC (0.1% NH_4OH:ACN)及對掌性SFC (Chiralcel OX (150 × 21 mm, 5 um)，含有0.1% NH_4OH之甲醇)純化以得到峰1 ((方法V，0.45 min, 20 mg，產率：5.2%)及峰2 (方法V，0.67 min, 20 mg，產率：5.2%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0653】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.44 - 4.29 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.93 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.73 (h, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (q, *J* = 4.6 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.09 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 6H)。MS: m/z 424.2 ($M+H^+$)。

【0654】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.44 - 4.29 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.92 (h, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.73 (h, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.17 (q, *J* = 4.6 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 5H), 1.08 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 6H)。MS: m/z 424.2 ($M+H^+$)。

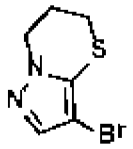
實例100及實例101

(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺：



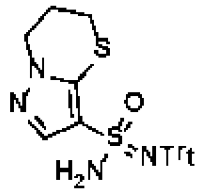
及

步驟1 - 3-溴-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪之合成：



【0655】 在0℃下，向6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪(190 mg, 1.36 mmol)於MeCN (6 mL)中之溶液中添加NBS (241 mg, 1.36 mmol)。將反應液在室溫下攪拌16小時。將混合物濃縮至乾燥且藉由矽膠管柱層析(於PE中之0- 9% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之3-溴-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪(260 mg，產率：87%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.45 (s, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H)。MS: m/z 219.0 ($M+H^+$)。

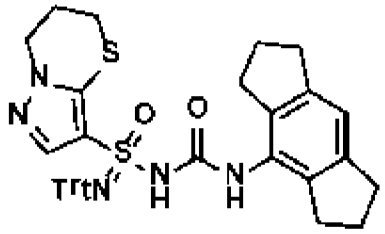
步驟2 - *N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺之合成：



【0656】 在-78℃及N_2氣氛下，向3-溴-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪(260 mg, 1.19 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，0.5 mL, 1.31 mmol)。在30分鐘之後，逐滴添加TrtNSO (400 mg, 1.31 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。將反應液在-78℃下攪拌30分鐘，此時將其置於0℃冰浴中，在此再攪拌10分鐘。在0℃下逐滴添加次氯酸第三丁基酯(0.15, 1.31 mmol)。在30分鐘之後，使NH_3氣

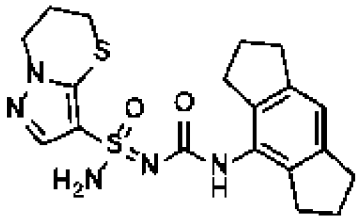
體鼓泡通過混合物10分鐘。將反應液升溫至室溫並再攪拌16小時。將反應液濃縮至乾燥且藉由矽膠管柱層析(於PE中之0-80% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(300 mg，產率：54%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.47-7.40 (m, 7H), 7.20-7.11 (m, 6H), 7.10-7.05 (m, 3H), 6.32 (s, 2H), 4.11-3.95 (m, 2H), 2.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H)。

步驟3 - *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺之合成：



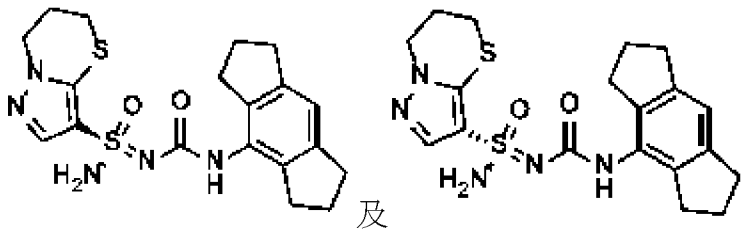
【0657】 在0℃下，向*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(200 mg, 0.43 mmol)於THF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加MeONa (26 mg, 0.48 mmol)。在15分鐘之後，添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(104 mg, 0.52 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。使用MeOH (1 mL)淬滅反應，濃縮至乾燥且藉由矽膠管柱層析(於DCM中之0-5% MeOH)純化粗製殘餘物以提供白色固體形式之*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(220 mg，產率：77%)。

步驟4 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺之合成：



【0658】 在0℃下，向*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(220 mg, 0.33 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$ (6滴)。將反應液升溫至室溫。在1小時之後，使用$NaHCO_3$飽和水溶液鹼化反應液，濃縮至乾燥且藉由矽膠管柱層析(於DCM中之0-1% MeOH)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(80 mg，產率：40%)。MS: m/z 418.2 ($M+H^+$)。

步驟5 - (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(實例100及實例101)之合成：



及

【0659】 藉由對掌性SFC (Chiralpak AS (250 mm*30 mm, 10 um)；超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 65/35；70 mL/min)分離*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(80 mg, 0.19 mmol)以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-

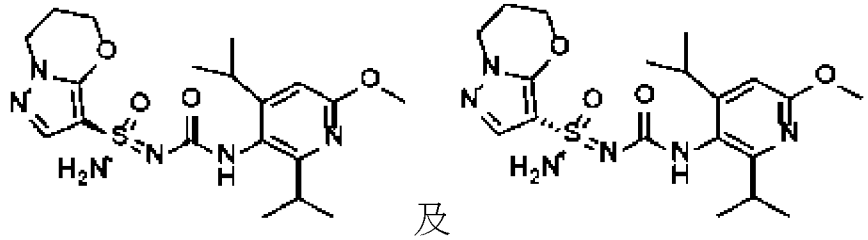
5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(峰1，25 mg，70%純度)及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(方法C，4.21 min，峰2，17.2 mg，產率：22%)。藉由對掌性SFC (Chiralpak AD (250 mm*30 mm, 10 um)；超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 40/40；80 mL/min)進一步純化峰1以得到白色固體形式之(S)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(方法C，3.97 min，峰1，14.4 mg，產率：18%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0660】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.17 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.70-2.65 (m, 4H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 4H)。MS: m/z 418.0 ($M+H^+$)。

【0661】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.73-2.65 (m, 4H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 4H)。MS: m/z 418.0 ($M+H^+$)。

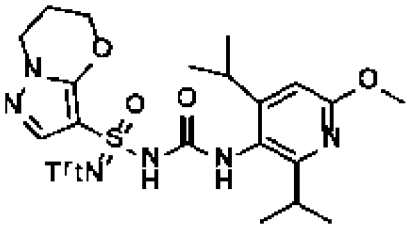
實例102及實例103

(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



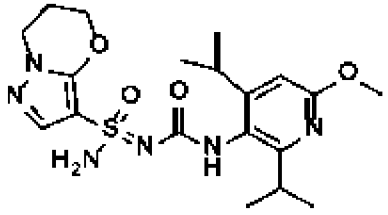
及

步驟1 - *N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0662】 在0℃及氮氣氛下，向*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(200 mg, 0.45 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加MeONa (37 mg, 0.67 mmol)。在20分鐘之後，添加3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶(159 mg, 0.68 mmol)於THF (8 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。使用MeOH (5 mL)淬滅反應，過濾並濃縮至乾燥。藉由製備型TLC (EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(99 mg，產率：32%)。MS: m/z 679.3 ($M+H^+$)。

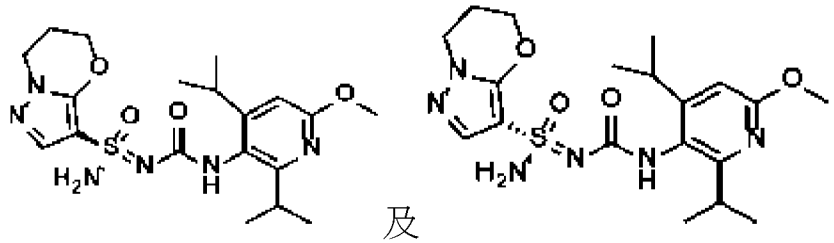
步驟2 - *N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0663】 在0℃下，向*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-*N*-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(99 mg, 0.15 mmol)於DCM (8 mL)中之經攪拌溶液中添加$MeSO_3H$ (0.01 mL, 0.15 mmol)。在1小時之後，使用$NaHCO_3$飽和水溶液鹼化反應混合物並

使用DCM (10 mL)稀釋。藉由Na_2SO_4乾燥有機層，過濾並濃縮。藉由製備型TLC (於二氯甲烷中之5% MeOH)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(60 mg，產率：94%)。MS: m/z 437.1 ($M+H^+$)。

步驟3 - (*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例102及實例103)之合成：



及

【0664】藉由對掌性SFC (Chiralpak OJ (250 mm * 30 mm, 5 um)，超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 40/60；60 mL/min)分離*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(60 mg, 0.14 mmol)以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法J，2.57 min，峰1, 9 mg，產率：15%)及(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法J，2.74 min，峰2，15.7 mg，產率：26%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

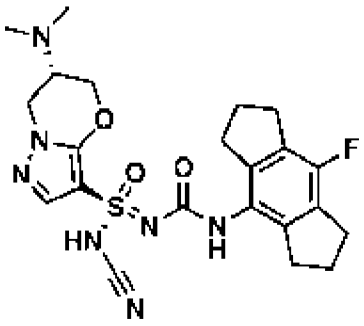
【0665】峰1：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.00 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.09 (t, *J* =

5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.04-2.97(m, 1H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 12H)。MS: m/z 437.1 ($M+H^+$)。

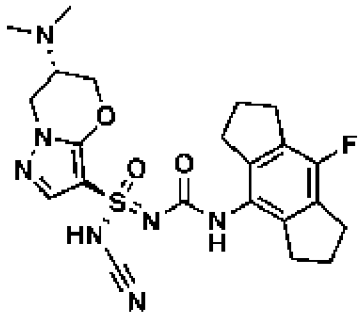
【0666】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.00 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.42-4.33 (m, 2H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 12H)。MS: m/z 437.1 ($M+H^+$)。

實例104：

(*R*,6*S*)-*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺氨合物：



步驟1 - (*R*,6*S*)-*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺氨合物(實例104)之合成：

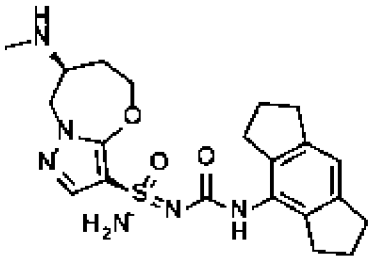
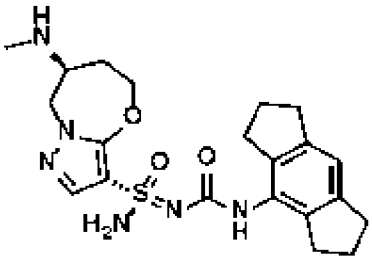
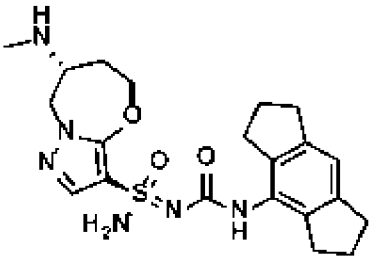


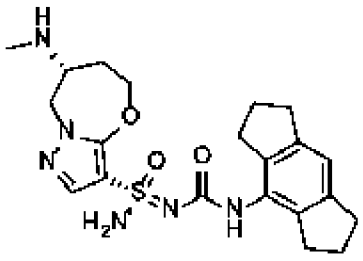
在室溫下，將溴化氰(1 M於二氯甲烷中，30 µL, 30 µmol)添加至(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-

基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(10 mg, 0.02 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中。在30分鐘之後，添加碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)且藉由反相HPLC (於0.1% NH_4OH (水溶液)中之5 - 50% ACN)直接純化所得溶液以得到(*R*,6*S*)-*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺氨合物(4.5 mg，產率：45%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.87 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.72 - 4.08 (m, 4H), 2.74 (ddd, *J* = 30.2, 15.2, 7.9 Hz, 8H), 2.10 - 1.84 (m, 4H)。MS: m/z 488.2 ($M+H^+$)。

實例105、實例106、實例109及實例110

(*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*S*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺及(*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺：

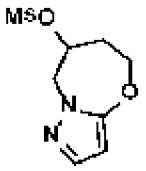



及



步驟1 - 5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-醇之合成：

【0667】 向7-(苄基氧基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼(7.2 g, 29.47 mmol)於EtOH (72 mL)中之溶液中添加10%碳載鈀(3.6 g, 3.38 mmol)。將混合物在50℃及氫氣氛(45 psi)下攪拌96小時。在冷卻至室溫之後，過濾反應混合物且濃縮濾液以得到白色固體形式之5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-醇(4.11 g，產率：91%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.28-4.12 (m, 4H), 2.25-2.07 (m, 2H)。MS: m/z 154.8 ($M+H^+$)。

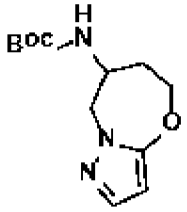
步驟2 - 甲烷磺酸5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-7-基酯之合成：



【0668】 在室溫及氮氣氛下，向5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-醇(3.81 g, 24.71 mmol)於吡啶(38 mL)中之溶液中添加MsCl (3.94 g, 34.4 mmol)。在4小時之後，濃縮反應液且添加水(50 mL)。使用EtOAc (100 mL × 2)萃取水層。使用鹽水(30 mL × 2)洗滌合併之有機

層，藉由Na_2SO_4乾燥並濃縮以得到白色固體形式之甲烷磺酸5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基酯(5.7 g，產率：99%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z 232.9 ($M+H^+$)。

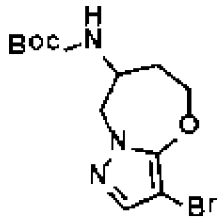
步驟3 - (5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0669】 將甲烷磺酸5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基酯(2.36 g, 10.16 mmol)及NaN_3 (1.88 g, 28.89 mmol)於DMF (25 mL)中之混合物在120℃及氮氣氛下攪拌2小時。在冷卻至室溫之後，將反應混合物直接用於下一步驟中。MS: m/z 179.9 ($M+H^+$)。

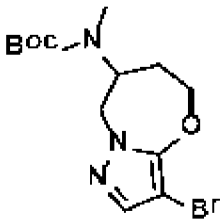
【0670】 在室溫下，向反應混合物中添加10%碳載鈀(1.39 g, 13.04 mmol)、Boc_2O (3.33 g, 15.24 mmol)及MeOH (25 mL)。將反應混合物在氫氣氛(50 psi)下攪拌16小時。過濾反應液並濃縮濾液。將水(10 mL)添加至粗製殘餘物中。使用EtOAc (100 mL ×2)萃取水層。使用鹽水(30 mL × 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱(於石油醚中之0-50% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之(5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.45 g，產率：95%)。MS: m/z 197.9 ($M-56+H^+$)。

步驟4 - (3-溴-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0671】 在0℃下，向(5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.45 g, 9.67 mmol)於MeCN (50 mL)中之溶液中添加NBS (2.07 g, 11.61 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物濃縮至乾燥且藉由矽膠管柱(於石油醚中之0-50% EtOAc)純化殘餘物以得到黃色固體形式之(3-溴-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.78 g，產率：86%)。MS: m/z 276.8 ($M-56+H^+$)。

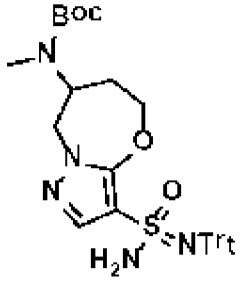
步驟5 - (3-溴-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0672】 在0℃及氮氣氛下，向(3-溴-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-7-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.78 g, 8.35 mmol)於DMF (25 mL)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，0.67 g, 16.71 mmol)。在1小時之後，逐滴添加MeI (2.6 mL, 41.77 mmol)。將所得混合物升溫至室溫且再攪拌16小時。將反應液傾倒至水(100 mL)中。使用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取水層。使用鹽水(50 mL × 3)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥並濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱(於石油醚中之0-33% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之(3-溴-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(2.25 g，產率：78%)。MS: m/z 289.8

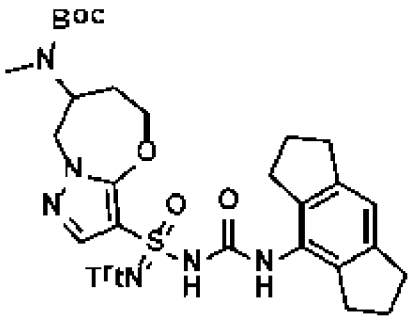
(M+H$^+$)。

步驟6 - 甲基(3-(*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



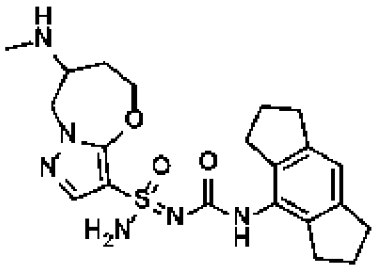
【0673】 在-78℃及氮氣氛下，向(3-溴-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-7-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(740 mg, 2.14 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，1.06 mL, 2.64 mmol)。在1 h之後，逐滴添加TrtNSO (783 mg, 2.56 mmol)於THF (1.84 mL)中之溶液。將反應液在-78℃下攪拌20分鐘，此時將其置於0℃冰浴中，在此再攪拌10分鐘。在0℃下逐滴添加次氯酸第三丁基酯(0.29 mL, 2.57 mmol)。在20分鐘之後，使NH_3氣體鼓泡通過混合物10分鐘。將反應液升溫至室溫並再攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾燥且藉由矽膠管柱(於石油醚中之0-70% EtOAc)純化殘餘物以得到黃色固體形式之甲基(3-(*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基)胺基甲酸第三丁基酯(430 mg，產率：35%)。MS: m/z 610.1 (M+Na$^+$)。

步驟7 - (3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0674】 在0℃及氮氣氛下，向甲基(3-(*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基)胺基甲酸第三丁基酯(330 mg, 0.56 mmol)於DMF (3 mL)及THF (15 mL)中之溶液中添加MeONa (46 mg, 0.84 mmol)。在20分鐘之後，逐滴添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(224 mg, 1.12 mmol)於THF (9 mL)中之溶液。將反應混合物升溫至室溫。在16小時之後，將反應液濃縮至乾燥且藉由製備型TLC (於石油醚中之50% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之(3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(316 mg，產率：72%)。MS: m/z 809.3 ($M+Na^+$)。

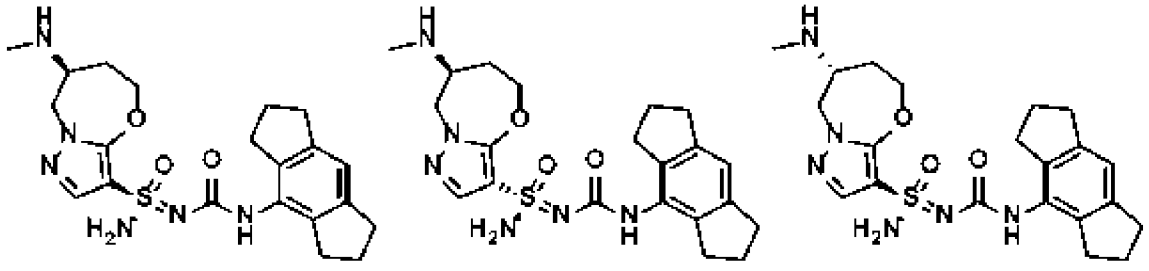
步驟8 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯脒之合成：

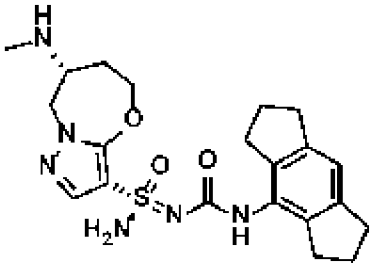


【0675】 在0℃下，向(3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基磺醯脒基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-7-基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(320 mg, 0.41 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$ (16滴)。將反應液升溫至室溫。在1小時之

後，藉由添加$NaHCO_3$飽和水溶液來將反應混合物調節至pH = 8。將反應液濃縮至乾燥且藉由製備型TLC (於DCM中之10% MeOH)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(117 mg，產率：65%)。MS: m/z 445.1 ($M+H^+$)。

步驟9 - (*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*S*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺及(*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(實例105、實例106、實例109及實例110)之合成：


及



【0676】藉由對掌性SFC (Chiralpak AD (250 mm * 30mm, 10 um)；超臨界CO_2 / 0.1% EtOH + NH_4OH = 55/45；80 mL/min)分離N'-

((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨(154 mg, 0.35 mmol)以得到白色固體形式之(S,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨(方法I，2.96 min，峰1，22.4 mg，產率：14%)、白色固體形式之(R,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨(方法I，4.76 min，峰4，15.9 mg，產率：10%)及白色固體形式之(7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨(峰2及3之混合物，76 mg，產率：50%)。藉由對掌性SFC (Chiralpak OD (250 mm * 30 mm, 5 um)；超臨界CO_2 / 0.1% MeOH + NH_4OH = 70/30；50 mL/min)分離(7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨(峰2及3之混合物，76 mg, 0.17 mmol)以得到白色固體形式之(S,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨(方法K，4.75 min，峰2，15.6 mg，產率：21%)及(R,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨(方法K，4.91 min，峰3，11 mg，產率：14%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0677】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.19 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.38-4.02 (m, 4H), 2.77 (t, J =

7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.20 -2.09 (m, 1H), 2.02-1.75 (m, 6H)。MS: m/z 445.1 ($M+H^+$)。化合物105

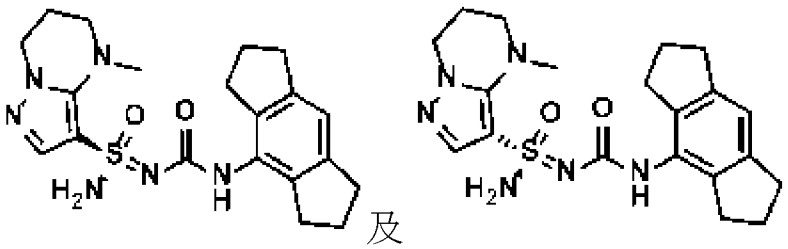
【0678】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.20 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.43-4.05 (m, 4H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 6H)。MS: m/z 445.1 ($M+H^+$)。化合物109

【0679】 峰3：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8.22 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.26-4.04 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.13-1.87 (m, 6H)。MS: m/z 445.1 ($M+H^+$)。**化合物110**

【0680】 峰4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.18 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.30-4.03 (m, 4H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.99-1.72 (m, 6H)。MS: m/z 445.1 ($M+H^+$)。化合物106

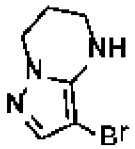
實例107及實例108

(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺：



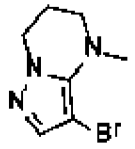
及

步驟1 - 3-溴-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶之合成：



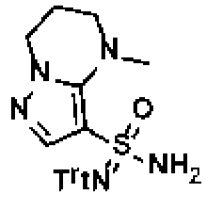
【0681】 在室溫下，向3-溴-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(5*H*)-甲酸第三丁基酯(3.0 g, 9.93 mmol)於DCM (33 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (6.6 mL, 88.56 mmol)。在1小時之後，將反應混合物濃縮至乾燥。向粗製殘餘物中添加$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)。使用EtOAc (20 mL)萃取水層。使用水(50 mL)、鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮以得到黃色油狀物形式之3-溴-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶(1.67 g，產率：83%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.24 (s, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.38 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.20-2.13 (m, 2H)。

步驟2 - 3-溴-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶之合成：



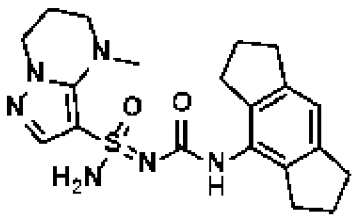
【0682】 在0℃及氮氣氛下，向NaH (60%於礦物油中，554 mg, 13.86 mmol)於DMF (21 mL)中之溶液中添加3-溴-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶(1.4 g, 6.93 mmol)。在30分鐘之後，逐滴添加MeI (0.86 mL, 13.86 mmol)。將反應液升溫至室溫。在16小時之後，添加NH_4Cl飽和水溶液(50ml)及EtOAc (100 ml)。使用EtOAc萃取水層。使用水(100 mL)、鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮以得到黃色固體形式之3-溴-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶(1.3 g，產率：87%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.22 (s, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.15-3.10 (m, 5H), 2.19-2.09 (m, 2H)。

步驟3 - 4-甲基-*N*'-三苯甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺之合成：



【0683】 在-78℃及氮氣氛下，向3-溴-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶(1.1 g, 5.09 mmol)於THF (24 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，2.5 mL, 6.29 mmol)。在1小時之後，逐滴添加TrtNSO (1.86 g, 6.11 mmol)於THF (4 mL)中之溶液。將反應液在-78℃下攪拌20分鐘，此時將其置於0℃冰浴中，在此再攪拌10分鐘。在0℃下逐滴添加次氯酸第三丁基酯(0.7 mL, 6.19)。在20分鐘之後，使NH_3氣體鼓泡通過混合物10分鐘。將反應液升溫至室溫並再攪拌16小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之50% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之4-甲基-*N*'-三苯甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺(480 mg，產率：21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.46-7.41 (m, 6H), 7.16-7.10 (m, 6H), 7.07-7.02 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H)。

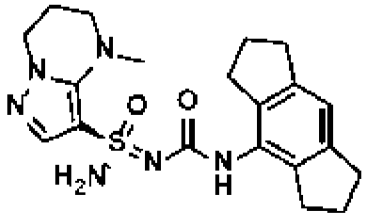
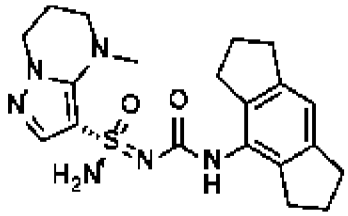
步驟4~5 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺之合成：



【0684】 使用針對製備(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-

4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺(實例100及實例101)所闡述之一般程序，藉由在步驟3中使用4-甲基-*N*'-三苯甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺代替*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺來製備*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺。

步驟6 - (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺(實例107及實例108)之合成：


及


【0685】藉由對掌性SFC (Chiralpak AS (250 mm * 50 mm,10 um)，超臨界CO_2 / MeOH + 0.1% NH_4OH = 70/30；70 mL/min)分離*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺(100 mg, 0.24 mmol)以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺醯胺(方法C，3.20 min，峰1，27.2 mg，產率：27%)及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺醯胺(方法C，3.37 min，峰2，30.4 mg，產率：30%)。任意指派每一立體異構體之立體化

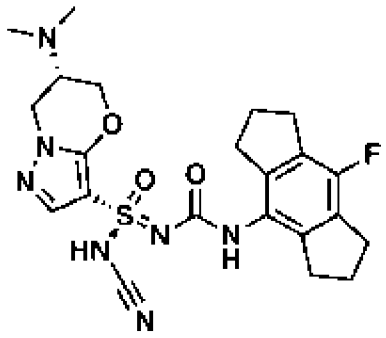
學。

【0686】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.23 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27-3.21 (m, 5H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 4H)。MS: m/z 415.1 ($M+H^+$)。

【0687】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.23 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27-3.20 (m, 5H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 4H)。MS: m/z 415.1 ($M+H^+$)。

實例111

(*S*,6*S*)-*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺氨合物：

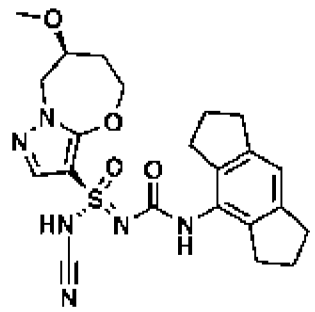


【0688】使用針對製備(*R*,6*S*)-*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例104)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用(*R*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺代替(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-

基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*S*,6*S*)-*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺氨合物(單一未知立體異構體)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.72 - 4.08 (m, 4H), 2.74 (ddd, *J* = 30.2, 15.2, 7.9 Hz, 8H), 2.10 - 1.84 (m, 4H)。MS: m/z 488.2 ($M+H^+$)。

實例112

(*R*,7*S*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺氨合物：

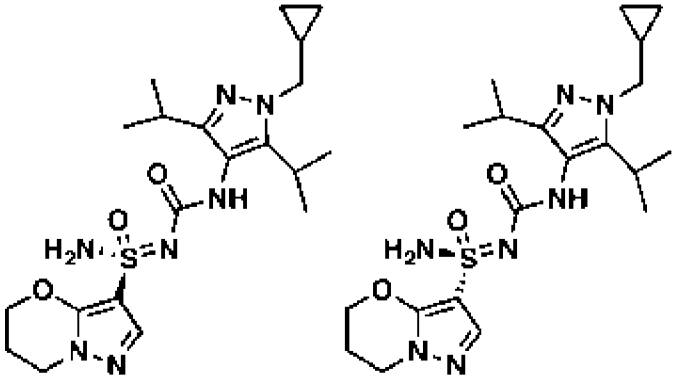


【0689】使用針對製備(*R*,6*S*)-*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例104)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用(*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺代替(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*R*,7*S*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺氨合物(單一未知立體異構體)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.43 (ddd, J = 14.5, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 2H), 4.01 (ddd, J = 12.4, 10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.86 - 2.59 (m, 8H), 2.16 (m, 2H), 1.91 (p, J = 7.5 Hz, 4H)。MS: m/z 471.2 ($M+H^+$)。

實例113及實例114

(*S*)-*N*'-((1-(環丙基甲基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1-(環丙基甲基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



【0690】使用針對製備(*R*)-*N*'-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*)-*N*'-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例96及實例97)所闡述之一般程序，藉由在步驟3中使用(溴甲基)環丙烷代替碘乙烷來製備(*S*)-*N*'-((1-(環丙基甲基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1-(環丙基甲基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。在製

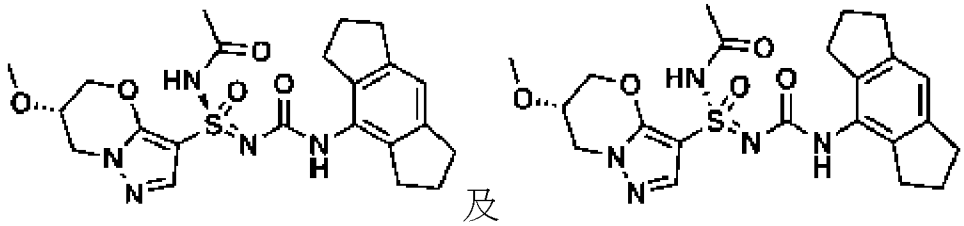
備型HPLC及製備型SFC (步驟6)之後，分離出具有未知絕對立體化學之兩種異構體：峰1 (方法T，1.02 min)及峰2 (方法T，1.74 min)。

【0691】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.50 - 4.21 (m, 2H), 4.09 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.09 (dt, J = 6.9, 3.1 Hz, 7H), 0.56 - 0.38 (m, 2H), 0.38 - 0.22 (m, 2H)。MS: m/z 450.3 ($M+H^+$)。

【0692】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 2H), 4.09 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.18 (m, 6H), 1.16 - 0.99 (m, 7H), 0.54 - 0.38 (m, 2H), 0.30 (dt, J = 4.9, 2.9 Hz, 2H)。MS: m/z 450.2 ($M+H^+$)。

實例115及實例116

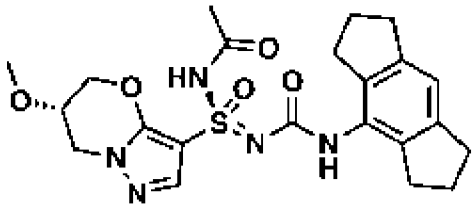
N-((*S*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺及*N*-((*R*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺：



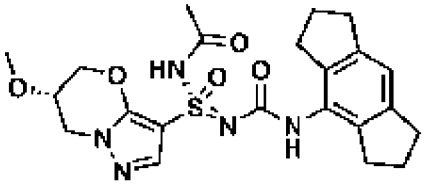
及

步驟1 - *N*-((*S*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺及*N*-((*R*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-

甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺(實例115及實例116)之合成：



及



【0693】 在0℃下，向(6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胨(180 mg, 0.4171 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.16 mL, 8.343 mmol)及乙酸酐(0.39 mL, 4.171 mmol)。在添加之後，將反應液緩慢升溫至室溫。在1.5小時之後，添加額外之三甲胺(1.16 mL, 8.343 mmol)及乙酸酐(0.39 mL, 4.171 mmol)。在再攪拌1.5小時之後，對反應混合物直接實施急速管柱層析(二氧化矽，100%二氯甲烷，然後DCM/MeOH/H_2O/NH_4OH (90/10/0.6/0.6)之梯度)以得到期望產物。藉由對掌性SFC (來自Regis Technologies (Morton Grove, IL)之2.1 × 25.0 cm (S,S) Whelk0-1管柱及由CO_2及含有0.25%氫氧化銨之45%乙醇組成之等梯度方法，100巴及25℃)進一步純化該材料以得到*N*-((*R*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺(峰1，方法W，1.3 min, 32 mg，產率：16%)及*N*-((*S*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺亞胺醯基)乙醯胺(峰2，方法W，2.2 min, 13 mg，產率：7%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

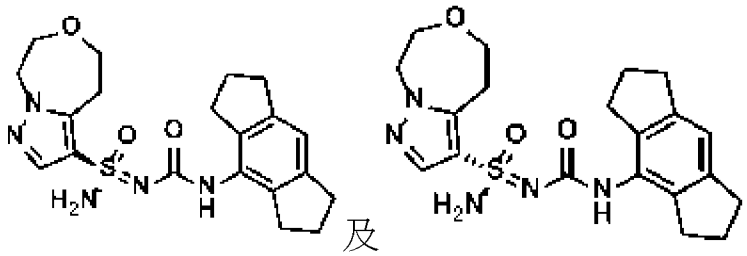
【0694】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.57

- 7.51 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 6.7, 4.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.54 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 13.2, 3.7 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.35 (d, J = 1.4 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.99 - 1.89 (m, 4H), 1.86 (d, J = 2.9 Hz, 3H)。MS: m/z 474.2 ($M+H^+$)。化合物116

峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 - 7.51 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.61 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 13.3, 3.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.69 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 2.03 - 1.88 (m, 7H)。MS: m/z 474.2 ($M+H^+$)。化合物115

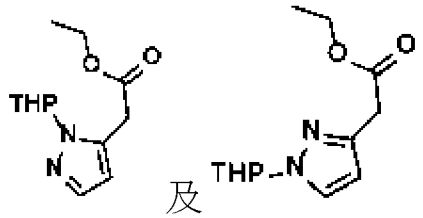
實例117及實例118

(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺：



及

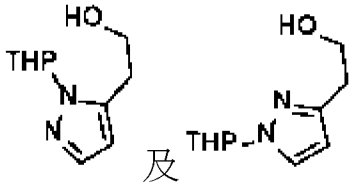
步驟1 - 2-(1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)乙酸酯及乙基 2-(1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)乙酸乙酯之合成：



及

【0695】在室溫下，向2-(1*H*-吡唑-5-基)乙酸乙酯(10.0 g, 64.86 mmol)於DCM (300 mL)中之溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(11 g, 129.73 mmol)及TsOH (3.21 g, 16.86 mmol)。在16小時之後，濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-50% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到無色油狀物形式之2-(1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)乙酸乙酯及2-(1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)乙酸乙酯之混合物(12 g，產率：77.6%)。MS: m/z 239.2 ($M+H^+$)。

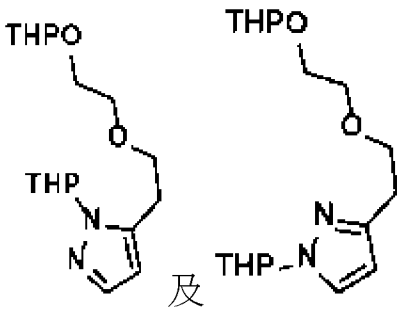
步驟2 - 2-(1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)乙醇及2-(1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)乙醇之合成：



及

【0696】在0℃下，向$LiAlH_4$ (5.2 g, 151.08 mmol)於THF (100 mL)中之懸浮液中逐滴添加2-(1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)乙酸乙酯及2-(1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)乙酸乙酯(12 g, 50.36 mmol)於THF (100 mL)中之溶液。在添加之後，將反應混合物升溫至室溫。在3小時之後，將反應液冷卻至0℃且緩慢添加Na_2SO_4飽和水溶液以淬滅反應。藉由Na_2SO_4乾燥混合物。藉由過濾去除固體且將濾液濃縮至乾燥以得到2-(1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)乙醇及2-(1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)乙醇之混合物(7 g粗製物)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z 197.0 ($M+H^+$)。

步驟3 - 1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-5-(2-(2-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)乙基)-1*H*-吡唑及1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-3-(2-(2-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)乙基)-1*H*-吡唑之合成：



及

【0697】 在0℃下，向2-(1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)乙醇及2-(1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)乙醇(7 g, 35.67 mmol)於DMF (150 mL)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，2.1 g, 53.5 mmol)。在30分鐘之後，添加2-(2-溴乙氧基)四氫吡喃(22.3 g, 107.01 mmol)。將反應液升溫至室溫。在32小時之後，使用NH_4Cl飽和水溶液(50 mL)淬滅反應。使用DCM (3 × 300 mL)萃取水層。藉由Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-30% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到無色油狀物形式之1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-5-(2-(2-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)乙基)-1*H*-吡唑及1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-3-(2-(2-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)乙基)-1*H*-吡唑之混合物(4.8 g，產率：41%)。MS: m/z 325.1 ($M+H^+$)。

步驟4 - 2-(2-(1*H*-吡唑-5-基)乙氧基)乙醇之合成：

【0698】 在0℃下，向1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-5-(2-(2-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)乙基)-1*H*-吡唑及1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-3-(2-(2-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)乙基)-1*H*-吡唑(4.8 g, 7.4 mmol)於EtOH (80 mL)中之溶液中添加濃HCl (7.0 mL, 84 mmol)。在添加之後，

將反應液升溫至30℃。在16小時之後，將反應液濃縮至乾燥。向粗製殘餘物中添加$NaHCO_3$飽和水溶液以將溶液調節至pH = 8。使用DCM (50 mL × 3)萃取所得混合物。藉由Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(MeOH/ DCM= 1：10)純化粗製殘餘物以得到無色油狀物形式之2-(2-(1*H*-吡唑-5-基)乙氧基)乙醇(2 g，產率：86%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.45 (s, 1H), 7.50 - 7.20 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H)。

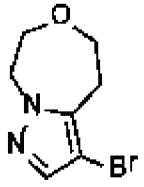
步驟5 - 甲烷磺酸2-(2-(1*H*-吡唑-5-基)乙氧基)乙基酯之合成：

【0699】 在0℃下，向2-(2-(1*H*-吡唑-5-基)乙氧基)乙醇(2.0 g, 12.81 mmol)及三乙胺(5.3 mL, 38.42 mmol)於DCM (60 mL)中之經攪拌溶液中添加MsCl (1.0 mL, 12.81 mmol)。在1小時之後，添加水(2 mL)。使用DCM (50 mL × 3)萃取水層。藉由Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(於DCM中之0-5% MeOH)純化粗製殘餘物以得到無色油狀物形式之甲烷磺酸2-(2-(1*H*-吡唑-5-基)乙氧基)乙基酯(1.1 g，產率：26%)。MS: m/z 234.9 ($M+H^+$)。

步驟6 - 4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼之合成：

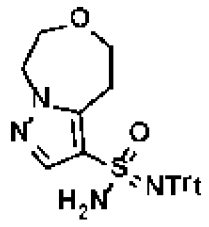
【0700】 在0℃下，向甲烷磺酸2-(2-(1*H*-吡唑-5-基)乙氧基)乙基酯(1.1 g, 4.7 mmol)於DMF (18 mL)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，226 mg, 5.63 mmol)。將反應混合物升溫室溫。在12小時之後，將反應液冷卻至0℃且添加NH_4Cl飽和水溶液(3 mL)。將反應混合物濃縮至乾燥且藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-20% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到無色油狀物形式之4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼(480 mg，產率：70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 1.6Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H)。

步驟7 - 3-溴-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼之合成：



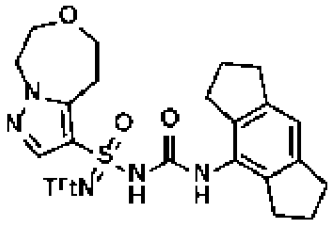
【0701】 在0℃下，向4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼(480 mg, 3.47 mmol)於MeCN (15 mL)中之溶液中添加NBS (618 mg, 3.47 mmol)。將反應液升溫至室溫。在1小時之後，濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-30% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之3-溴-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮呼(420 mg，產率：56%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.35 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 4.0Hz, 2H), 3.90-3.84 (m, 4H), 2.99 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H)。

步驟8 - *N*'-三苯甲基-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胨之合成：



【0702】在-78℃及氮氣氛下，向3-溴-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼(200 mg, 0.92 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，0.41 mL, 1.01 mmol)。在1小時之後，逐滴添加TrtNSO (310 mg, 1.01 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。將反應液在-78℃下攪拌30分鐘，此時將其置於0℃冰浴中，在此再攪拌10分鐘。在0℃下逐滴添加次氯酸第三丁基酯(0.11, 0.99 mmol)。在30分鐘之後，使NH_3氣體鼓泡通過混合物10分鐘。將反應液升溫至室溫並再攪拌16小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-80% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*'-三苯甲基-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(200 mg，產率：34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42-7.30 (m, 6H), 7.18-7.12 (m, 6H), 7.10-7.07 (m, 4H), 6.5 (s, 2H), 4.25-4.19(m, 2H), 3.71-3.59 (m, 4H), 3.08-3.03 (m, 2H)。

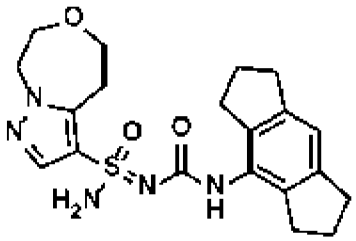
步驟9 - *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺之合成：



【0703】在0℃下，向*N*'-三苯甲基-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(100 mg, 0.22 mmol)於THF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加MeONa (24 mg, 0.44 mmol)。在15分鐘之後，添加4-異氰酸基-

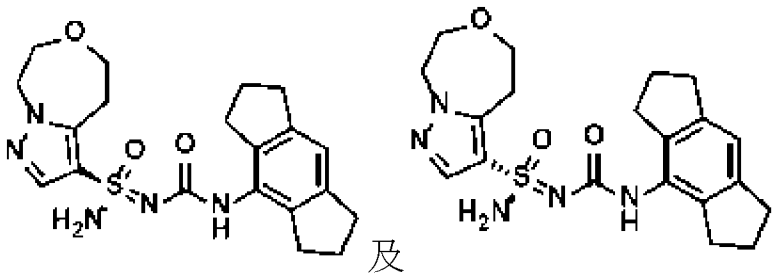
1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(52 mg, 0.26 mmol)且將反應混合物升溫至室溫。在16小時之後，添加MeOH (1 mL)且濃縮反應液。藉由矽膠管柱層析(於DCM中之0-5% MeOH)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(100 mg，產率：70%)。

步驟10 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺之合成：



【0704】 在0℃下，向*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-*N*'-三苯甲基-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(200 mg, 0.3 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加$MeSO_3H$ (6滴)。在添加之後，將反應液升溫至室溫。在1小時之後，藉由添加$NaHCO_3$飽和水溶液來將反應液調節至pH = 8。將反應液濃縮至乾燥且藉由矽膠管柱層析(於DCM中之0-2% MeOH)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(100 mg，產率：79%)。MS: m/z 416.1 ($M+H^+$)。

步驟11 - (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(實例117及實例118)之合成：



及

【0705】藉由對掌性SFC (Chiralpak AD (250 mm * 50 mm,10 um)；超臨界CO_2/EtOH + 0.1% NH_4OH = 45/55；80 mL/min)分離N'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(100 mg, 0.24 mmol)以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(方法E，2.30 min，峰1，12.9 mg，產率：12%)及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮呼-3-磺醯胺(方法E，2.92 min，峰2，11.8 mg，產率：11%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

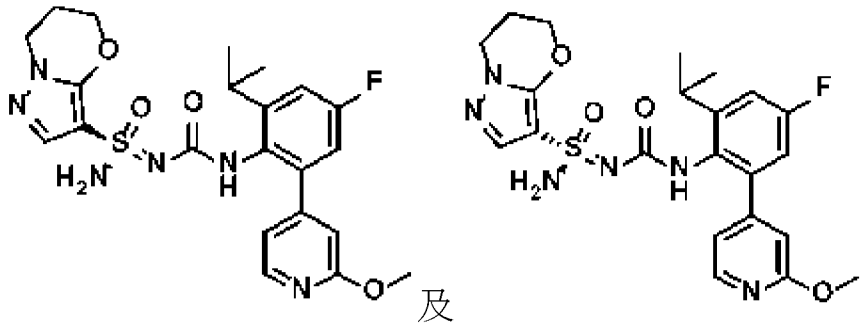
【0706】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 3.78-3.66 (m, 4H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.96-1.88 (m, 4H)。MS: m/z 416.1 ($M+H^+$)。

【0707】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.20 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.80-3.64 (m, 4H), 3.29-3.28 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.99-1.86 (m, 4H)。MS: m/z 416.1 ($M+H^+$)。

實例119及實例120

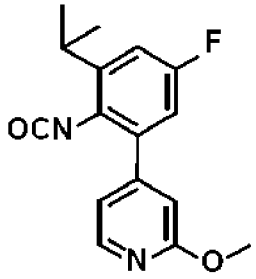
(*S*)-*N*'-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-6,7-

二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



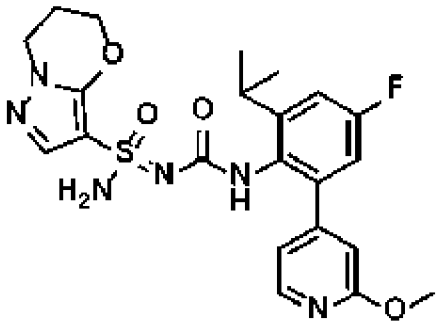
及

步驟1 - 4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)-2-甲氧基吡啶之合成：



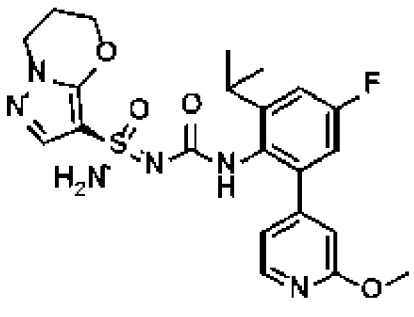
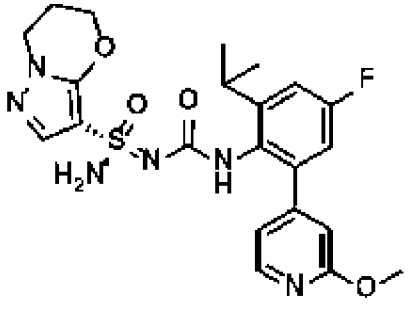
【0708】 在室溫及氮氣氛下，向4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯胺(如WO2019008025中所報導來合成，240 mg, 0.92 mmol)及三乙胺(0.35 mL, 2.49 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加三光氣(109 mg, 0.37 mmol)。將混合物加熱至70℃。在1小時之後，將反應液冷卻至室溫並經由矽膠墊過濾。使用THF (5 mL × 3)洗滌矽膠墊。將含有4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)-2-甲氧基吡啶之濾液以THF溶液形式直接用於下一步驟中。

步驟2 - *N*'-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0709】使用針對製備(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例102及實例103)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)-2-甲氧基吡啶代替3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶來製備*N*'-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。

步驟3 - (*S*)-*N*'-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例119及實例120)之合成：


及


【0710】藉由對掌性SFC (Chiralpak IC (250 mm * 30 mm, 10 um), CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 40/60；80 mL/min)分離*N*'-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(107 mg, 0.22 mmol)以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-

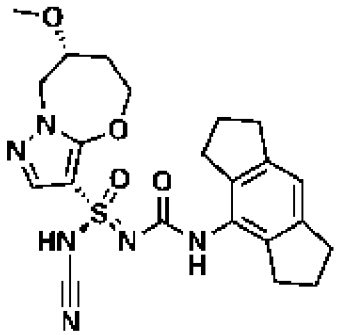
((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法L，3.63 min，峰1，32 mg，產率：29%)及(*R*)-*N*'-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法L，6.88 min，峰2，38 mg，產率：34%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0711】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.18-8.10 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 6H)。MS: m/z 489.1 ($M+H^+$)。

【0712】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.16-8.08 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.38-4.31 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 6H)。MS: m/z 489.1 ($M+H^+$)。

實例121

(*S*,7*R*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺氨合物：

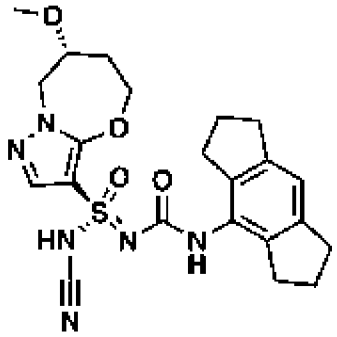


【0713】使用針對製備(*R*,6*S*)-*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例104)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中

使用(*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺代替(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*S*,7*R*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺氨合物(單一未知立體異構體)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 14.5, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 4.02 (ddd, *J* = 12.4, 10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.65 (q, *J* = 4.3, 3.1 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.87 - 2.61 (m, 8H), 2.15 (ddd, *J* = 16.7, 7.9, 3.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.81 (m, 4H)。MS: m/z 471.2 ($M+H^+$)。

實例122

(*R*,7*R*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺氨合物：

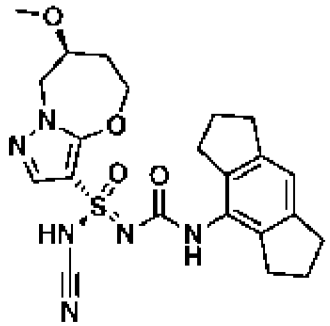


【0714】使用針對製備(*R*,6*S*)-*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例104)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用(*S*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺代替(*S*,6*S*)-6-(二甲

基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*R*,7*R*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺氨合物(單一未知立體異構體)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 4.10 (ddd, *J* = 12.3, 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.65 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.76 (m, 4H), 2.72 - 2.57 (m, 4H), 2.14 (dt, *J* = 8.3, 3.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.84 (m, 4H)。MS: m/z 471.2 ($M+H^+$)。

實例123

(*S*,7*S*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺氨合物：

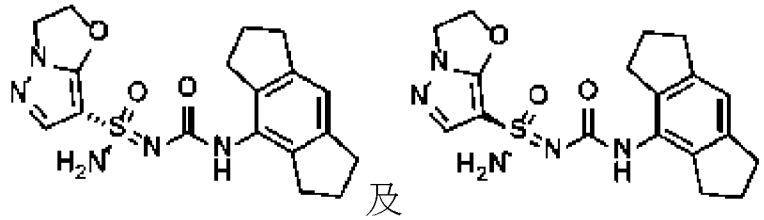


【0715】使用針對製備(*R*,6*S*)-*N*-氰基-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例104)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用(*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺代替(*S*,6*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*S*,7*S*)-*N*-氰基-*N*'-

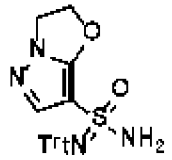
((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胨氨合物(單一未知立體異構體)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 4.09 (ddd, *J* = 12.3, 8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.76 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 2.14 (dt, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.80 (m, 4H)。MS: m/z 471.2 ($M+H^+$)。

實例124及實例125

(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胨及(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胨：


及

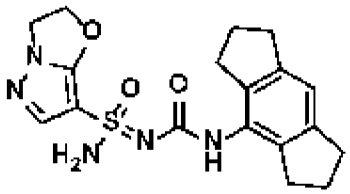
步驟1 - *N*'-三苯甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胨之合成：



【0716】 在-78℃及N_2氣氛下，向7-溴-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑(200 mg, 1.06 mmol)於THF (6 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，0.51 mL, 1.27 mmol)。在1小時之後，逐滴添加TrtNSO (388 mg, 1.27 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。將反應液在-78℃下攪拌20分鐘，此時將其置於0℃冰浴中，在此再攪拌10分鐘。在0℃下逐滴添加次氯酸第三丁基酯(0.15, 1.33 mmol)。在20分鐘之後，使NH_3氣體鼓泡通

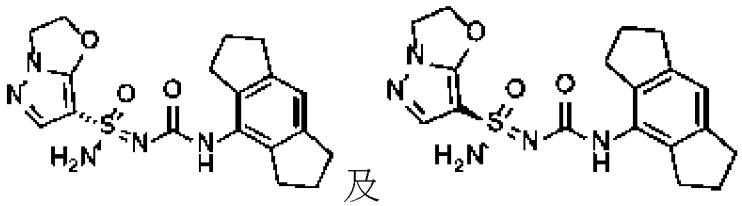
過混合物10分鐘。將反應液升溫至室溫並再攪拌16小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(於DCM中之0-2% MeOH)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之*N'*-三苯甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(140 mg，產率：31%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 7.22-7.13 (m, 6H), 7.13-7.06 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.18-4.07 (m, 2H)。

步驟2~3 - *N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺之合成：



【0717】 使用針對製備(*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(實例100及實例101)所闡述之一般程序，藉由在步驟3中使用*N'*-三苯甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺醯胺代替*N'*-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺來製備*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺。

步驟4 - (*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺及(*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(實例124及實例125)之合成：



【0718】藉由對掌性SFC (Chiralcel OD (250 mm * 30 mm, 5 um)；超臨界CO_2 / MeOH + 0.1% NH_4OH = 40/60；50 mL/min)分離*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(53 mg, 0.14 mmol)以得到白色固體形式之(*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺醯胺(方法M，5.71 min，峰1，4.8 mg，產率：9%)及(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(方法M，6.07 min，峰2，6.3 mg，產率：11%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

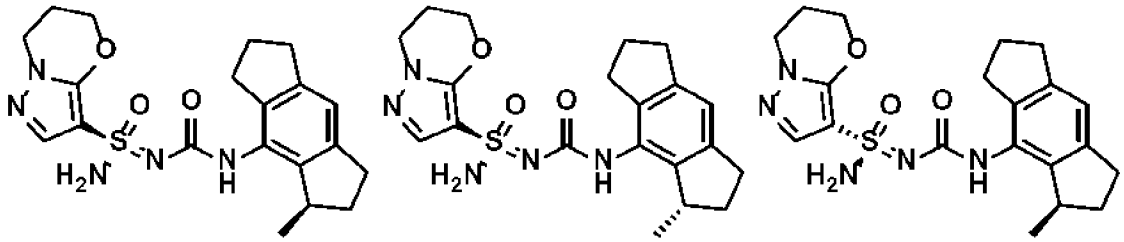
【0719】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.21 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.23-5.16 (m, 2H), 4.34 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.72-2.66 (m, 4H), 1.99-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 388.1 ($M+H^+$)。

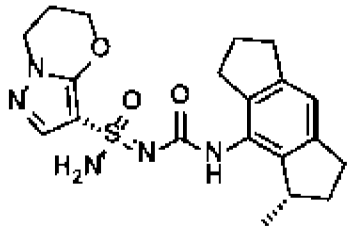
【0720】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.20 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.23-5.16 (m, 2H), 4.33 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.70-2.64 (m, 4H), 1.99-1.89 (m, 4H)。MS: m/z 388.0 ($M+H^+$)。

實例126、實例127、實例128及實例129

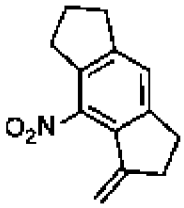
(*S*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*S*)-*N*'-(((*S*)-3-甲基-

1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*R*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：


及



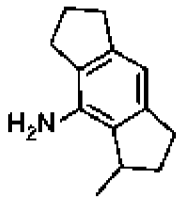
步驟1 -亞甲基-8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯之合成：



【0721】在0℃及氮氣氛下，向甲基三苯基溴化鏻(18.5 g, 51.8 mmol)於THF (180mL)中之溶液中逐滴添加*t*-BuOK溶液(1.0 M於THF中，41.4 mL, 41.48 mmol)。在2小時之後，逐滴添加8-硝基-3,5,6,7-四氫-2*H*-*s*-二環戊二烯并苯-1-酮(4.5 g, 20.7 mmol)於THF (27 mL)中之溶液。在添加之後，將反應液升溫至室溫。在16小時之後，使用水(80 mL)淬滅反應。使用EtOAc (100 mL × 2)萃取水層。使用鹽水(80 mL × 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之2% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之亞甲基-8-

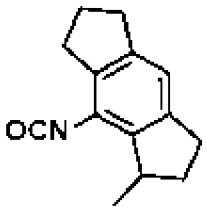
硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(2.1 g，47%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.23 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.97-2.91 (m, 6H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 2H)。

步驟2 - 3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-胺之合成：



【0722】在室溫及氫氣氛(15 psi)下攪拌亞甲基-8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(2.1 g, 9.76 mmol)及碳上10% Pd/C (1.04 g, 0.98 mmol)於EtOH (147 mL)中之混合物。在16小時之後，經由矽藻土墊過濾反應混合物。濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-10% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-胺(800 mg，44%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.61 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.24-3.14 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.80-2.62 (m, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

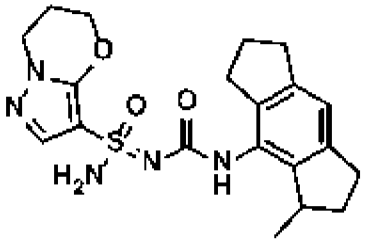
步驟3 - 8-異氰酸基-1-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯之合成：



【0723】在室溫及氮氣氛下，向3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-胺(306 mg, 1.63 mmol)及三乙胺(0.61 mL, 4.41 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加三光氣(194 mg, 0.65 mmol)。將反應液在70℃下

加熱1小時。在冷卻至室溫之後，經由矽膠墊過濾反應混合物。使用THF (5 mL × 3)洗滌矽膠墊。將含有8-異氰酸基-1-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯之濾液以THF溶液形式直接用於下一步驟中。

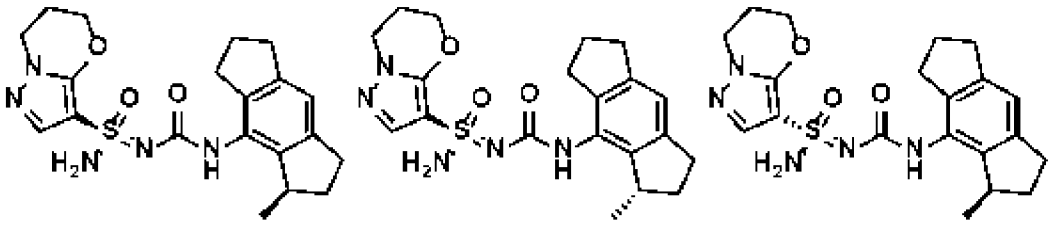
步驟4~5 - *N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



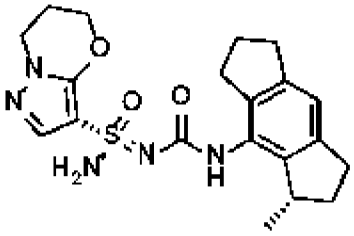
【0724】使用針對製備(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例102及實例103)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用8-異氰酸基-1-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯代替3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶來製備*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。

步驟6 - (*S*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*S*)-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*R*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯

胰(實例126、實例127、實例128及實例129)之合成：



及



【0725】藉由對掌性SFC (Chiralpak AD (250 mm * 50 mm, 10 um)，超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 65/35；70 mL/min)分離*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胰(116 mg, 0.28 mmol)以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胰(方法I，2.58 min，峰1，7 mg，產率：6%)、(*S*)-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胰(方法I，3.30 min，峰2，7 mg，產率：6%)、(*R*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胰(方法I，3.86 min，峰3，9 mg，產率：7%)及(*R*)-*N*'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胰(方法I，4.32 min，峰4，8 mg，產率：6%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0726】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.08 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 4.09 (t, *J* =

6.0 Hz, 2H), 2.88-2.60 (m, 7H), 2.18-2.05 (m, 3H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 416.1 ($M+H^+$)。

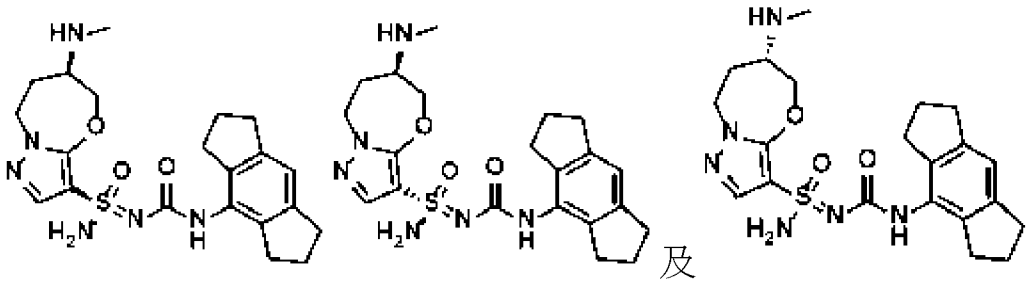
【0727】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.10 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85-2.60 (m, 7H), 2.19-2.06 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 416.2 ($M+H^+$)。

【0728】峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.09 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85-2.60 (m, 7H), 2.19-2.09 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 416.1 ($M+H^+$)。

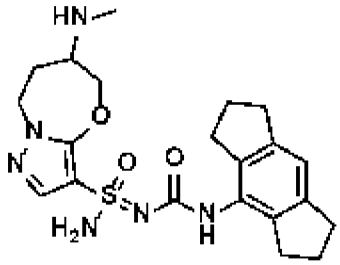
【0729】峰4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.09 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 2H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86-2.60 (m, 7H), 2.16-2.07 (m, 3H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1。1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 416.1 ($M+H^+$)。

實例130、實例131及實例132

(*S*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺及(6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺：


及

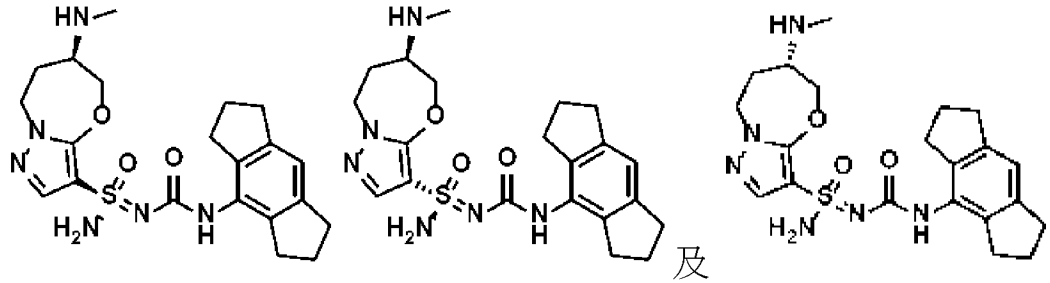
步驟1~8 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺之合成：



【0730】 使用針對製備(*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺、(S,7R)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺及(*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-7-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺(實例105、實例106、實例109及實例110)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使用6-(苄基氧基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼代替7-(苄基氧基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼來製備*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胺。

步驟9 - (*S*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯

基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胰、(*R*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胰及(6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胰(實例130、實例131及實例132)之合成：


及

【0731】藉由對掌性SFC (Chiralpak AD (250 mm*30 mm, 5 um)，超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 40/60；60 mL/min)分離*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胰(72 mg, 0.16 mmol)以得到白色固體形式之(*S*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胰(方法N，6.56 min，峰1，11.2 mg，產率：16%)、(*R*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胰(方法N，7.11 min，峰2，2.9 mg，產率：4%)及(6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-5,6,7,8-四氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮呼-3-磺醯胰(方法N，7.37 min，峰3，4.3 mg，產率：6%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0732】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.23 (s, 1H),

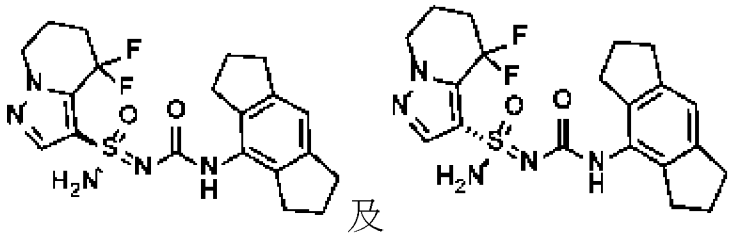
7.50 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 1H), 2.92-1.86 (s, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.68-2.65 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 5H), 1.74-1.60 (m, 1H)。MS: m/z 445.1 ($M+H^+$)。

【0733】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.24 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.69-2.66 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 5H), 1.77-1.64 (m, 1H)。MS: m/z 445.3 ($M+H^+$)。

【0734】 峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.25 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 1H), 2.92-1.86 (s, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.68-2.64 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 5H), 1.76-1.62 (m, 1H)。MS: m/z 445.2 ($M+H^+$)。

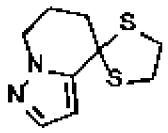
實例133及實例134

(*S*)-4,4-二氟-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺及(*R*)-4,4-二氟-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺：


及

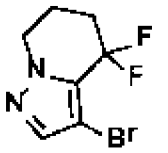
步驟1 - 6',7'-二氫-5'*H*-螺[[1,3]二硫喃-2,4'-吡唑并[1,5-*a*]吡啶]之合

成：



【0735】 在室溫下，向6,7-二氫-5*H*-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮(4.0 g, 29.4 mmol)於DCM (168 mL)中之溶液中添加1,2-乙烷二硫醇(3.7 mL, 44.0 mmol)及三氟化硼-乙酸複合物(6.1 mL, 43.8 mmol)。在48小時之後，使用水(200 mL)淬滅反應。使用DCM (200 mL × 3)萃取水層。使用水(200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-20% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到淺黃色油狀物形式之6',7'-二氫-5'*H*-螺[[1,3]二硫烷-2,4'-吡唑并[1,5-*a*]吡啶] (4.2 g，產率：67%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.48-3.34 (m, 2H), 2.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.28-2.22 (m, 2H)。MS: m/z 212.9 ($M+H^+$)。

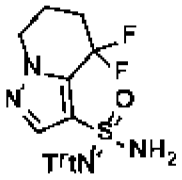
步驟2 - 3-溴-4,4-二氟-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶之合成：



【0736】 在-78℃下，向1,3-二溴-5,5-二甲基-2,4-咪唑啶二酮(23.0 g, 80.4 mmol)於DCM (46 mL)中之溶液中逐滴添加HF•吡啶(38 mL, 421.8 mmol)，隨後添加6',7'-二氫-5'*H*-螺[[1,3]二硫烷-2,4'-吡唑并[1,5-*a*]吡啶] (4.2 g, 19.8 mmol)。在4小時之後，將反應液升溫至0℃且再攪拌1小時。使用水(100 mL)淬滅反應。使用DCM (2 × 100 mL)萃取水層。使用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過

濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-20% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到黃色油狀物形式之3-溴-4,4-二氟-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶(3.13 g，產率：67%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.48 (s, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 2H)。MS: m/z 236.9 ($M+H^+$)。

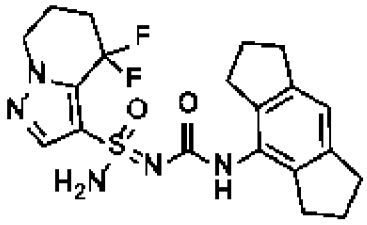
步驟3 - 4,4-二氟-*N*'-三苯甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺之合成：



【0737】 在-78℃及氮氣氛下，向3-溴-4,4-二氟-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶(400 mg, 1.69 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，0.84 mL, 2.1 mmol)。在1小時之後，逐滴添加TrtNSO (618 mg, 2.02 mmol)於THF (8 mL)中之溶液。將反應液在-78℃下攪拌20分鐘，此時將其置於0℃冰浴中，在此再攪拌10分鐘。在0℃下添加次氯酸第三丁基酯(0.24 mL, 2.12 mmol)。在20分鐘之後，使NH_3氣體鼓泡通過混合物10分鐘。將所得溶液升溫至室溫並再攪拌16小時。濃縮反應液且藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-70% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之4,4-二氟-*N*'-三苯甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺(315 mg，產率：39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.43-7.39 (m, 6H), 7.18-7.15 (m, 6H), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.33 (s, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H)。MS: m/z 501.1 ($M+Na^+$)。

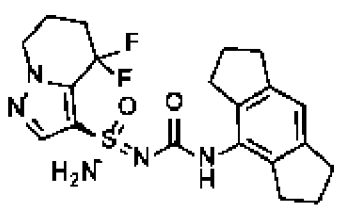
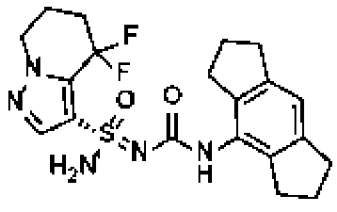
步驟4~5 - 4,4-二氟-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺

甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺之合成：



【0738】 使用針對製備(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(實例100及實例101)所闡述之一般程序，藉由在步驟3中使用4,4-二氟-*N*'-三苯甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺代替*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺來製備4,4-二氟-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺。

步驟6 - (*S*)-4,4-二氟-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺及(*R*)-4,4-二氟-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺(實例133及實例134)之合成：


及


【0739】 藉由對掌性SFC (Chiralpak AS (250 mm * 30 mm, 10 um)，超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 65/35；70 mL/min)分離4,4-二氟-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺(78 mg, 0.18 mmol)以得到白色固體形式之

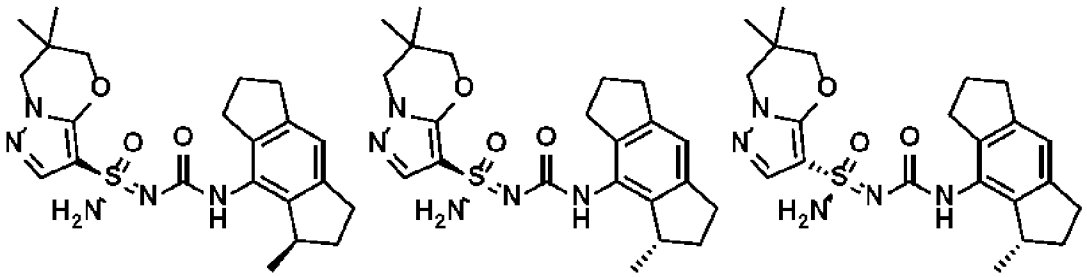
(*S*)-4,4-二氟-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺(方法C，3.31 min，峰1，11.1 mg，產率：14%)及(*R*)-4,4-二氟-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺醯胺(方法C，3.55 min，峰2，14.5 mg，產率：18%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

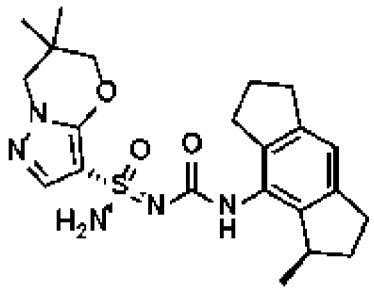
【0740】 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.26 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 4H)。MS: m/z 436.1 ($M+H^+$)。

【0741】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.26 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 4H)。MS: m/z 436.1 ($M+H^+$)。

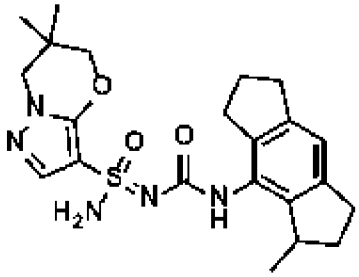
實例135、實例136、實例137及實例138

(*S*)-6,6-二甲基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*S*)-6,6-二甲基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*R*)-6,6-二甲基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-6,6-二甲基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：


及



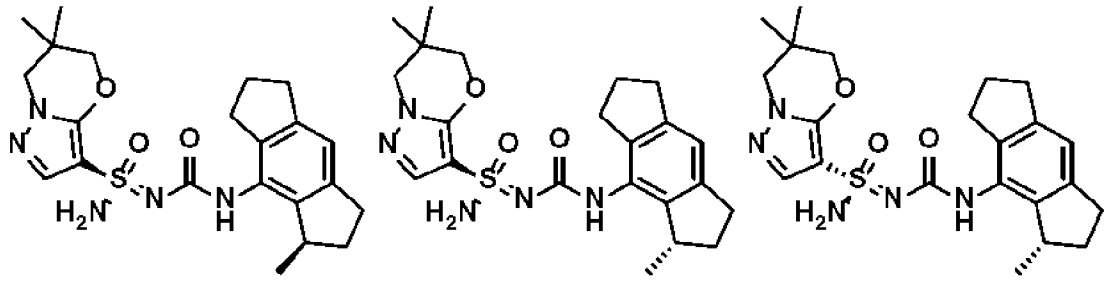
步驟1~2 - 6,6-二甲基-*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



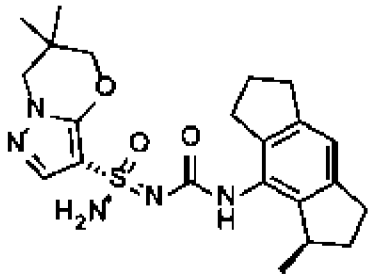
【0742】使用針對製備(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例76及實例77)所闡述之一般程序，藉由在步驟3中使用8-異氰酸基-1-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯代替3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-甲氧基-吡啶來製備6,6-二甲基-*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。

步驟3 - (*S*)-6,6-二甲基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二

烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*S*)-6,6-二甲基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*R*)-6,6-二甲基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-6,6-二甲基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例135、實例136、實例137及實例138)之合成：



及



【0743】藉由對掌性SFC (Chiralpak AD (250 mm*30 mm, 10 um)，超臨界CO_2 / MeOH + 0.1% NH_4OH = 40/60；70 mL/min)分離6,6-二甲基-*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(95 mg, 0.21 mmol)以得到白色固體形式之(*S*)-6,6-二甲基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法O，5.58 min，峰1，17.8 mg，產率：19%)、(*S*)-6,6-二甲基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二

氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法O，6.28 min，峰2，12.9 mg，產率：13%)、(*R*)-6,6-二甲基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法O，7.67 min，峰3，18.4 mg，產率：19%)及(*R*)-6,6-二甲基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法O，8.39 min，峰4，12.7 mg，產率：13%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0744】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.89-2.73 (m, 4H), 2.70-2.55 (m, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 9H)。MS: m/z 444.1 ($M+H^+$)。

【0745】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.89-2.73 (m, 4H), 2.70-2.55 (m, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.06-1.01 (m, 9H)。MS: m/z 444.1 ($M+H^+$)。

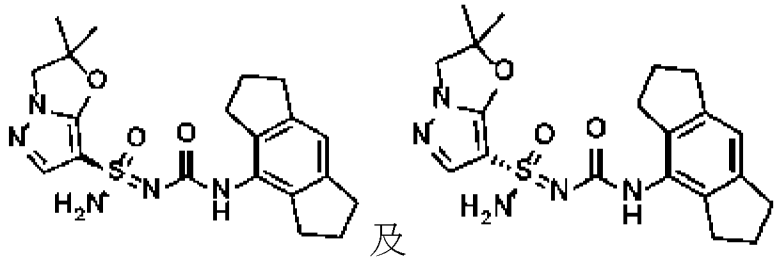
【0746】峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.89-2.73 (m, 4H), 2.70-2.55 (m, 3H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.06-1.00(m, 9H)。MS: m/z 444.1 ($M+H^+$)。

【0747】峰4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 4H), 2.70-2.51 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.06-1.01 (m, 9H)。MS: m/z

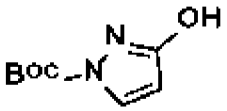
444.1 ($M+H^+$)。

實例139及實例140

(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺：


及

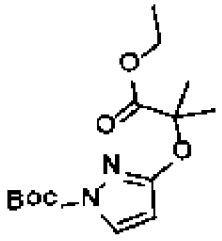
步驟1 - 3-羥基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯之合成：



【0748】 在0℃下，向1*H*-吡唑-3(2*H*)-酮(20.0 g, 238 mmol)於DCM (300 mL)中之溶液中添加三乙胺(37 mL, 267 mmol)。在10分鐘之後，逐滴添加於DCM (100 mL)中之Boc_2O (57.11 g, 262 mmol)。在添加之後，將反應液升溫至室溫且攪拌16小時。在減壓下濃縮反應液且並將粗製殘餘物溶於水(100 mL)中。使用EtOAc (200 mL × 2)萃取水層。藉由Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(於DCM中之0-5% MeOH)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之3-羥基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.8 g，產率：6%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.92 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)。

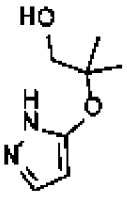
步驟2 - 3-((1-乙氧基-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)氧基)-1*H*-吡唑-1-

甲酸第三丁基酯之合成：



【0749】 在室溫及氮氣氛下，向3-羥基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.8 g, 15.2 mmol)於MeCN (56 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (4.2 g, 30.4 mmol)。在80℃下加熱反應液。在1小時之後，添加2-溴-2-甲基丙酸乙酯(3.0 g, 15.2 mmol)且將混合物在80℃下再攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，過濾反應混合物並濃縮。藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之20% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到黃色油狀物形式之3-((1-乙氧基-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)氧基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(3.1 g，產率：68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.59 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

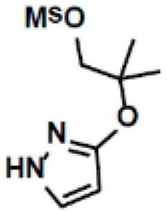
步驟3 - 2-((1*H*-吡唑-5-基)氧基)-2-甲基丙烷-1-醇之合成：



【0750】 在0℃及氮氣氛下，向$LiAlH_4$ (1.2 g, 31.17 mmol)於THF (90 mL)中之懸浮液中逐滴添加3-((1-乙氧基-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)氧基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(3.1 g, 10.39 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。在添加之後，將反應混合物升溫至室溫並再攪拌30分鐘。藉由添加Na_2SO_4飽和水溶液來淬滅反應。藉由Na_2SO_4乾燥所得混合物。藉由過

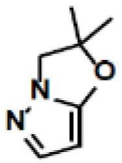
濾去除固體且濃縮濾液以得到2-((1*H*-吡唑-5-基)氧基)-2-甲基丙烷-1-醇(1.5 g，產率：92%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.45 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.37 (s, 6H)。

步驟4 - 甲烷磺酸2-((1*H*-吡唑-5-基)氧基)-2-甲基丙基酯之合成：



【0751】 在0℃及氮氣氛下，向2-((1*H*-吡唑-5-基)氧基)-2-甲基丙烷-1-醇(1.1 g, 7.04 mmol)及三乙胺(2.93 mL, 21.13 mmol)於DCM (33 mL)中之經攪拌溶液中添加MsCl (0.5 mL, 7.04 mmol)。在1小時之後，添加水(10 mL)。使用DCM (50 mL × 3)萃取水層。藉由Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(於DCM中之0-5% MeOH)純化粗製殘餘物以得到黃色油狀物形式之甲烷磺酸2-((1*H*-吡唑-5-基)氧基)-2-甲基丙基酯(600 mg，產率：14%)。MS: m/z 234.9 ($M+H^+$)。

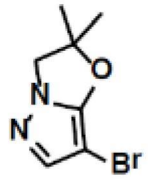
步驟5 - 2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑之合成：



【0752】 在0℃及氮氣氛下，向甲烷磺酸2-((1*H*-吡唑-5-基)氧基)-2-甲基丙基酯(500 mg, 0.79 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中，38 mg, 0.95 mmol)。在添加之後，將反應液升溫至室溫並再攪拌12小時。將反應液冷卻至0℃且添加NH_4Cl飽和水溶液(3 mL)。濃縮反應混合物，藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-20% EtOAc)

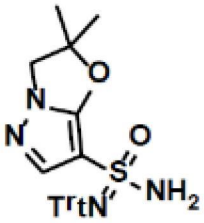
純化粗製殘餘物以得到無色油狀物形式之2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑(180 mg，產率：50%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.63 (s, 6H)。

步驟6 - 7-溴-2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑之合成：



【0753】在0℃下，向2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑(150 mg, 1.09 mmol)於MeCN (5 mL)中之溶液中添加NBS (193 mg, 1.09 mmol)。在添加之後，將反應液升溫至室溫。在1小時之後，濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-30% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之7-溴-2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑(120 mg，產率：51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.32 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 1.67 (s, 6H)。

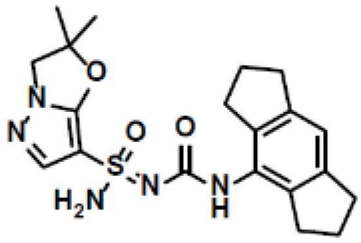
步驟7 - 2,2-二甲基-*N*'-三苯甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺之合成：



【0754】在-78℃及氮氣氛下，向7-溴-2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑(120 mg, 0.55 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添逐滴加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中，0.3 mL, 0.61 mmol)。在30分鐘之後，逐滴添加TrtNSO (186 mg, 0.61 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。將反應液在-78℃下攪拌30分鐘，此時將其置於0℃冰浴中，在此再攪拌10分鐘。在0℃下

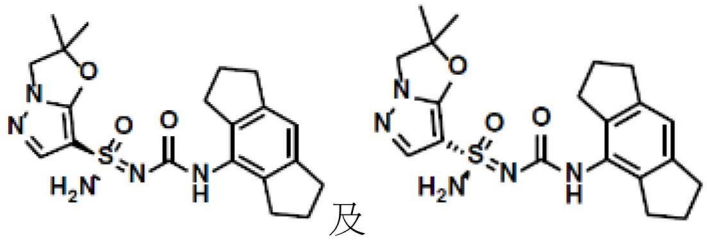
添加次氯酸第三丁基酯(0.1, 0.6 mmol)。在30分鐘之後，使NH_3氣體鼓泡通過混合物10分鐘。將所得溶液升溫至室溫並再攪拌16小時。濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0-80% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之2,2-二甲基-*N*'-三苯甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(120 mg，產率：50%)。MS: m/z 481.1 ($M+Na^+$)。

步驟8~9 - *N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺醯胺之合成：



【0755】 使用針對製備(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(實例100及實例101)所闡述之一般程序，藉由在步驟3中使用2,2-二甲基-*N*'-三苯甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺代替*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺來製備*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺醯胺。

步驟10 - (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(實例139及實例140)之合成：



及

【0756】藉由對掌性SFC (Phenomenex Cellulose 2 (250 mm*30 mm, 10 um)，超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 60/40；70 mL/min)分離*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胨(60 mg, 0.14 mmol)以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胨(方法P，4.31 min，峰1，21.5 mg，產率：36%)及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,2-二甲基-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胨(方法P，4.91 min，峰2，17.5 mg，產率：29%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

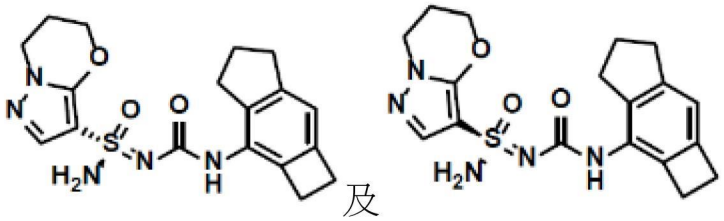
【0757】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.17 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.96-1.86 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H)。MS: m/z 416.1 ($M+H^+$)。

【0758】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.17 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.96-1.88 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H)。MS: m/z 416.1 ($M+H^+$)。

實例141及實例142

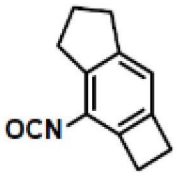
(*R*)-*N*'-((2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[f]茚-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡

唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*)-*N*'-((2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[f]茚-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



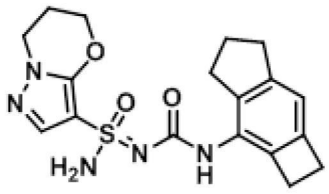
及

步驟1 - 3-異氰酸基-2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[f]茚之合成：



【0759】在室溫下，向2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[*f*]茚-3-胺(如WO2019023147中所報導來合成，20 mg, 0.13 mmol)及三乙胺(0.03 mL, 0.19 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中添加三光氣(19 mg, 0.06 mmol)。在1小時之後，藉由短矽藻土墊過濾反應混合物。使用THF (2 mL)洗滌矽藻土墊。濃縮濾液以得到淺黃色油狀物形式之3-異氰酸基-2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[*f*]茚 (20 mg，產率：86%)。

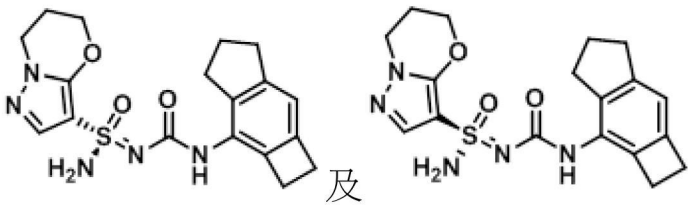
步驟2~3 - *N*'-((2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[f]茚-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0760】使用針對製備(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例102及實例103)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使

用3-異氰酸基-2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[*f*]茚代替3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶來製備*N*'-((2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[*f*]茚-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。MS: m/z 388.0 ($M+H^+$)。

步驟4 - (*R*)-*N*'-((2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[*f*]茚-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*)-*N*'-((2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[*f*]茚-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例141及實例142)之合成：


及

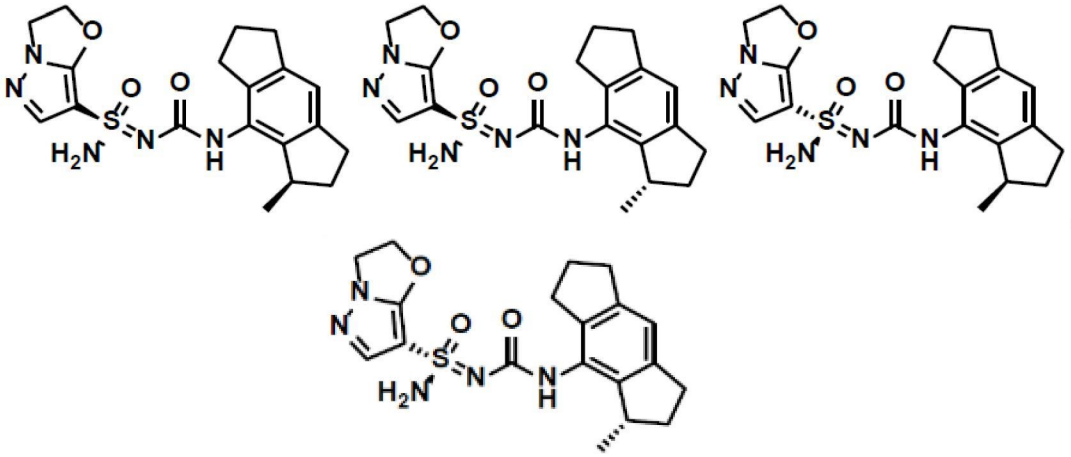
【0761】藉由對掌性SFC (Chiralpak AS (250 mm * 30mm, 10 um)；超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 65/35；70 mL/min)純化*N*'-((2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[*f*]茚-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺以得到白色固體形式之(*R*)-*N*'-((2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[*f*]茚-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法C，3.65 min，峰1，1 mg，產率：9%)及(*S*)-*N*'-((2,4,5,6-四氫-1*H*-環丁[*f*]茚-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法C，3.87 min，峰2，1.1 mg，產率：10%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0762】峰1：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.68 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H)。MS: m/z 388.0 ($M+H^+$)。

【0763】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.68 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H)。MS: m/z 388.0 ($M+H^+$)。

實例143、實例144、實例145及實例146

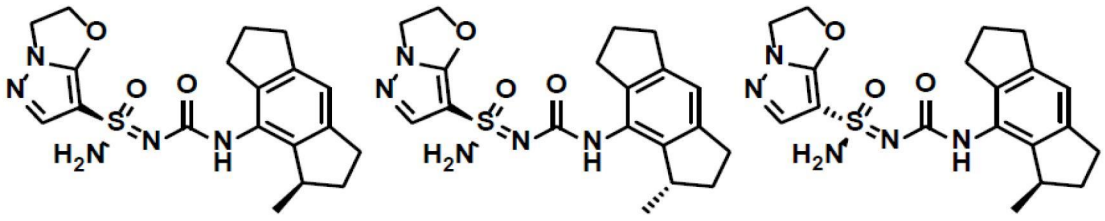
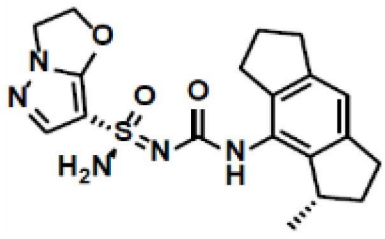
(*S*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺、(*S*)-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺、(*R*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺及(*R*)-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺：


及

步驟1~2 - *N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺之合成：

【0764】使用針對製備(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺及(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(實例124及實例125)所闡述之一般程序，藉由在步驟2中使用8-異氰酸基-1-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯代替4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯來製備*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺。

步驟3 - (*S*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺、(*S*)-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺、(*R*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺及(*R*)-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(實例143、實例144、實例145及實例146)之合成：


及


【0765】藉由對掌性SFC (Chiralcel AD (250 mm*30 mm, 5 um)，超臨界CO_2 / MeOH + 0.1% NH_4OH = 65/35；50 mL/min)分離*N*'-((3-甲

基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(200 mg, 0.50 mmol)以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(方法Q，5.25 min，峰1，4 mg，產率：2%)、(*S*)-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(方法Q，5.38 min，峰2，5 mg，產率：2.5%)、((*R*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(方法Q，5.53 min，峰3，3 mg，產率：1.5%)、(*R*)-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2,3-二氫吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺醯胺(方法Q，5.67 min，峰4，5 mg，產率：2.5%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0766】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.12 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.22-5.12 (m, 2H), 4.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.89-2.72 (m, 5H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 402.2 ($M+H^+$)。

【0767】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.10 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.21-5.15 (m, 2H), 4.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.86-2.72 (m, 5H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) MS: m/z 402.2 (M+H+)。

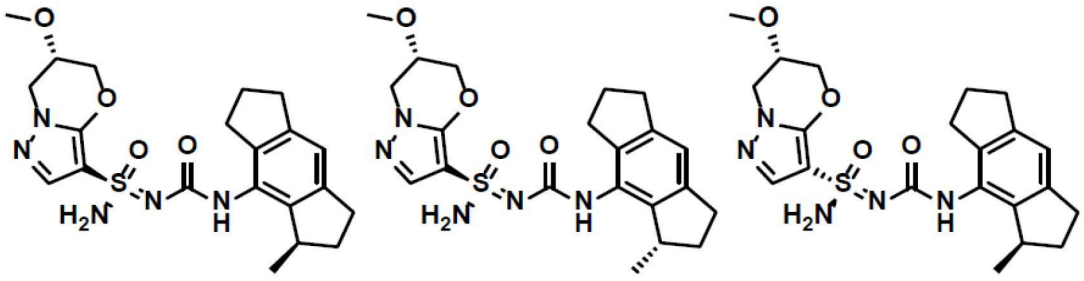
【0768】峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.11 (s, 1H),

7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.21-5.15 (m, 2H), 4.32 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.87-2.74 (m, 5H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。MS: m/z 402.1 ($M+H^+$)。

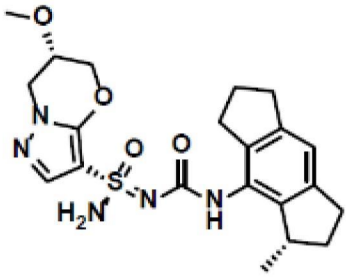
【0769】 峰4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.12 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.23-5.16 (m, 2H), 4.33 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.89-2.73 (m, 5H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 402.2 ($M+H^+$)。

實例147、實例148、實例149及實例150

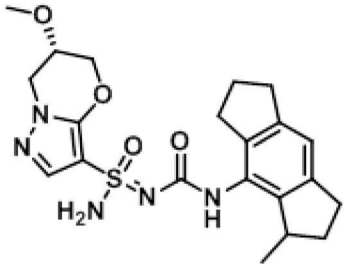
(*S*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*S*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*R*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



及



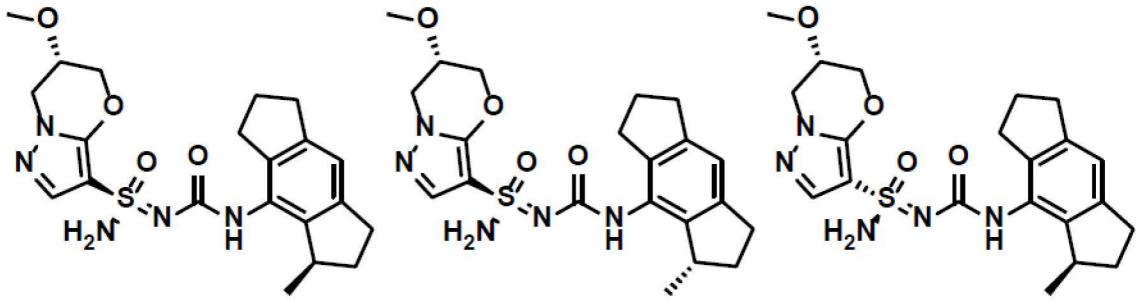
步驟1~2 - (6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：

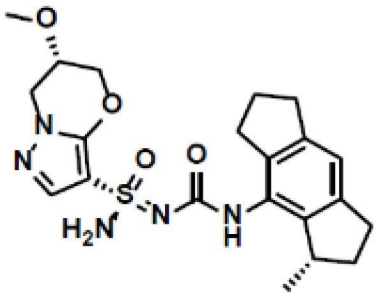


【0770】 使用針對製備(*S*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*S*)-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*R*)-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例126、實例127、實例128及實例129)所闡述之一般程序，藉由在步驟4中使用(6*S*)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺代替*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。

步驟3 - (*S*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊

二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*S*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*R*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例147、實例148、實例149及實例150)之合成：


及



【0771】藉由對掌性SFC (Chiralpak AD (250 mm * 30 mm, 10 um)，超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 55/45；70 mL/min)分離(6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(80 mg, 0.18 mmol)以得到白色固體形式之(*S*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法I，3.06 min，峰1，13.7 mg，產率：17%)、(*S*,6*S*)-6-甲氧基

-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法I，4.19 min，峰2，6.5 mg，產率：8%)、(*R*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法I，4.90 min，峰3，5.5 mg，產率：7%)及(*R*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法I，6.08 min，峰4，14 mg，產率：18%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0772】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 3H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.28-3.24 (s, 3H), 2.86-2.75 (m, 4H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 446.1 ($M+H^+$)。

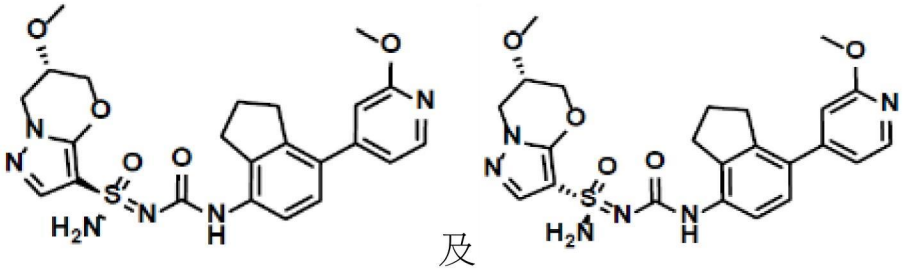
【0773】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.12 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 3H), 2.90-2.74 (m, 4H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 446.2 ($M+H^+$)。

【0774】峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.12 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.31-4.15 (m, 3H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 3H), 2.89-2.74 (m, 4H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 446.2 ($M+H^+$)。

【0775】 峰4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 3H), 4.04-4.01 (m, 1H),, 3.32-3.31 (m, 3H), 2.86-2.75 (m, 4H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 446.2 ($M+H^+$)。

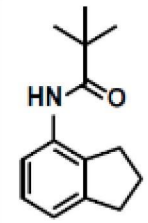
實例151及實例152

(*S*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



及

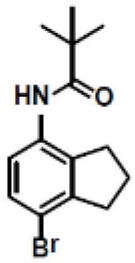
步驟1 - *N*-(2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)新戊醯胺之合成：



【0776】 在室溫下，向2,3-二氫-1*H*-茚-4-胺(3 g 22.5 mmol)及三乙胺(4.7 mL, 33.8 mmol)於DCM (30mL)中之溶液中逐滴添加新戊醯氯(3.1 mL, 24.8 mmol)。在1小時之後，添加水(50 mL)。使用DCM (50 mL × 3)萃取水層。藉由Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾並濃縮以得到白色固體形式之*N*-(2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)新戊醯胺(4.8 g，產率：98%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, J =

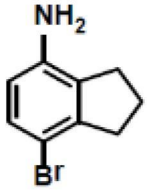
8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.26-2.05 (m, 2H), 1.33 (s, 9H)。MS: m/z 218.2 ($M+H^+$)。

步驟2 - *N*-(7-溴-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)新戊醯胺之合成：



【0777】在室溫下，向*N*-(2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)新戊醯胺(4.8 g, 22.1 mmol)於MeCN (40 mL)中之溶液中添加NBS (4.7 g, 26.5 mmol)。在15小時之後，在減壓下濃縮反應液且將粗製殘餘物溶於DCM (50 mL)中。使用Na_2CO_3飽和水溶液(50 mL × 3)洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮以得到白色固體形式之*N*-(7-溴-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)新戊醯胺(6.5 g，產率：99%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z 296.1 ($M+H^+$)。

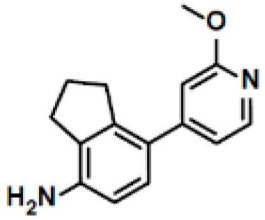
步驟3 - 7-溴-2,3-二氫-1*H*-茚-4-胺之合成：



【0778】將*N*-(7-溴-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)新戊醯胺(6.5 g, 21.9 mmol)溶於濃HCl (100 mL)中且在100℃下加熱36小時。在冷卻至室溫之後，添加水(50 mL)且過濾混合物。使用EtOAc (20 mL × 3)洗滌固體以得到褐色固體形式之7-溴-2,3-二氫-1*H*-茚-4-胺(3.44 g，產率：74%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.41

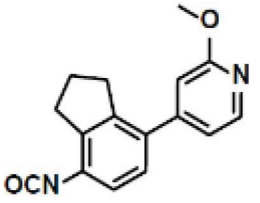
(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.13-1.99 (m, 2H)。MS: m/z 212.0 ($M+H^+$)。

步驟4 - 7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-胺之合成：



【0779】在氮氣氛下，向7-溴-2,3-二氫-1*H*-茚-4-胺(2.7 g, 12.7 mmol)於H_2O (5 mL)及1,4-二噁烷(40 mL)中之溶液中添加(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(2.3 g, 15.3 mmol)、K_2CO_3 (5.3 g, 38.2 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.9 g, 1.3 mmol)。將混合物在80℃下攪拌2小時。在冷卻至室溫之後，使用H_2O (50 mL)稀釋反應液。使用EtOAc (50 mL × 3)萃取水層。使用鹽水(50 mL × 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱(於石油醚中之0-30% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到黃色固體形式之7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-胺。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H)。MS: m/z 241.0 ($M+H^+$)。

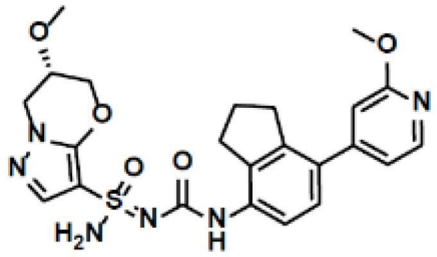
步驟5 - 4-(7-異氰酸基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)-2-甲氧基吡啶之合成：



【0780】在室溫下，向7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-胺(150 mg, 0.6 mmol)及三乙胺(0.1 mL, 0.7mmol)於THF (5 mL)中之溶液

中添加三光氣(67 mg, 0.2 mmol)。在1小時之後，經由矽膠塞過濾混合物以去除三乙胺鹽酸鹽。濃縮濾液以得到黃色固體形式之4-(7-異氰酸基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)-2-甲氧基吡啶(135 mg, 81%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

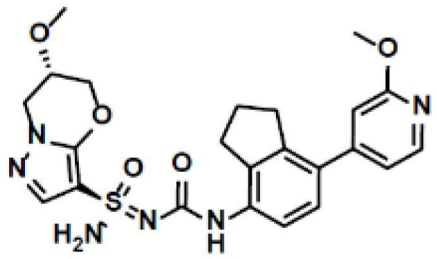
步驟6~7 - (6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



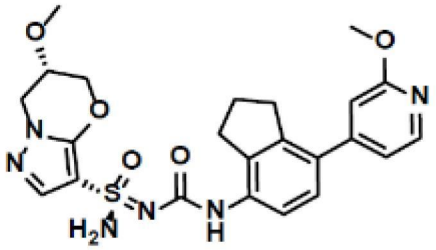
【0781】 使用針對製備(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺(實例100及實例101)所闡述之一般程序，藉由在步驟3中使用(6*S*)-6-甲氧基-*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及4-(7-異氰酸基-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)-2-甲氧基吡啶代替*N*'-三苯甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺醯胺及4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯來製備(6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。

步驟8 - (*S*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲

醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例151及實例152)之合成：



及



【0782】藉由對掌性SFC (Chiralcel OJ (250 mm * 30 mm, 5 um)，超臨界CO_2 / IPA + 0.1% NH_4OH = 60/40；60 mL/min)分離(6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(60 mg, 0.12 mmol)以得到白色固體形式之(*S*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法R，1.84 min，峰1，4 mg，產率：5%)及(*R*,6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法R，2.25 min，峰2，5 mg，產率：5%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

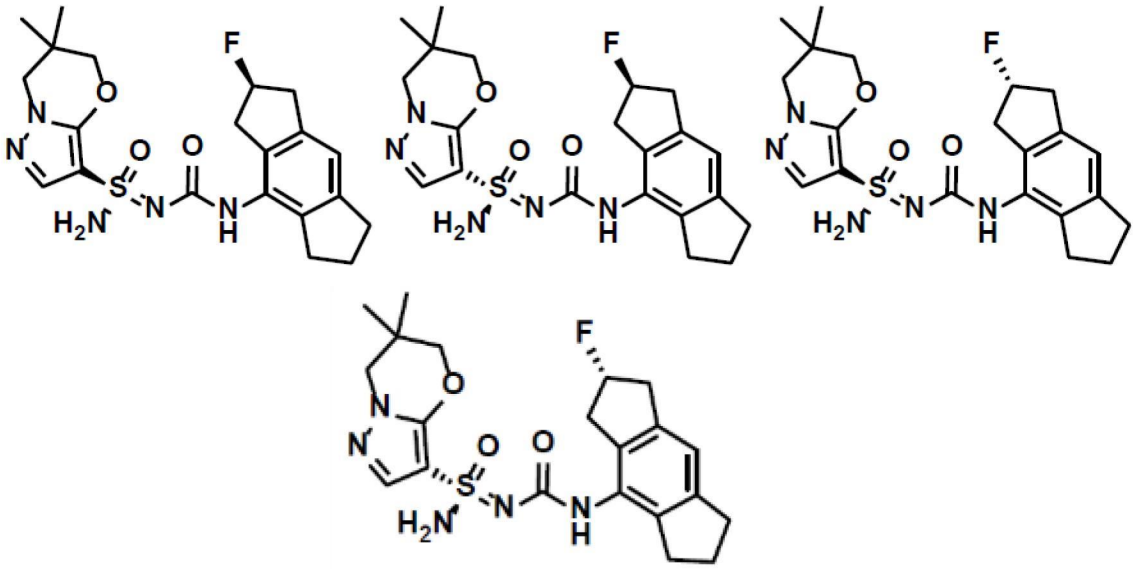
【0783】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 3H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 3H), 2.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H)。MS: m/z 499.1 ($M+H^+$)。

【0784】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.16 (d, *J* =

8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.34-4.18 (m, 3H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.37-3.36 (m, 3H), 2.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H)。MS: m/z 499.1 ($M+H^+$)。

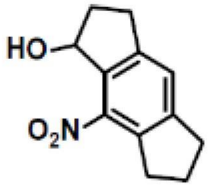
實例153、實例154、實例155及實例156

(*S*)-*N*'-(((*S*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*R*)-*N*'-(((*S*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*S*)-*N*'-(((*R*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-(((*R*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



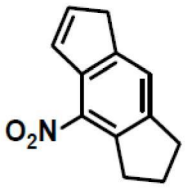
及

步驟1 - 8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-1-醇之合成：



【0785】在0℃及氮氣氛下，向8-硝基-3,5,6,7-四氫-2*H*-*s*-二環戊二烯并苯-1-酮(7.9 g, 36.37 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (6.9 g, 181.84 mmol)。在添加之後，將反應液升溫至室溫。在1小時之後，在真空中去除溶劑且將H_2O (10 mL)添加至粗製殘餘物中。使用EtOAc (20 mL × 2)萃取水層。使用鹽水(40 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之15% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到淺黃色油狀物形式之8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-1-醇(7.5 g，產率：94%)。

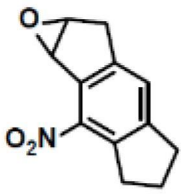
步驟2 - 8-硝基-1,2,3,5-四氫-*s*-二環戊二烯并苯之合成：



【0786】將TsOH (3.3 g, 17 mmol)添加至配備有迪安-斯脫克分水器(Dean-Stark trap)且含有8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-1-醇(7.5 g, 34.21 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液之燒瓶中。將反應液在110℃下加熱2小時。在冷卻至室溫之後，在EtOAc (50 mL)中稀釋混合物。使用$NaHCO_3$飽和水溶液(100 mL × 2)、鹽水(100 mL)洗滌有機層，藉由無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。使用已烷研磨粗製殘餘物以得到淺黃色固體形式之8-硝基-1,2,3,5-四氫-*s*-二環戊二烯并苯(5.9 g，產率：86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.02 (t, *J*

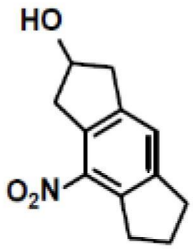
= 7.6 Hz, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H)。

步驟3 - 2-硝基-1a,3,4,5,7,7a-六氫-*s*-二環戊二烯并苯[1,2-*b*]環氧乙烯之合成：



【0787】 在0℃及氮氣氛下，向8-硝基-1,2,3,5-四氫-s-二環戊二烯并苯(5.9 g, 29.32 mmol)於DCM (80 mL)中之溶液中添加85% *m*-CPBA (9.7 g, 38.12 mmol)。在添加之後，將反應液升溫至室溫。在12小時之後，使用$NaHCO_3$飽和水溶液(80 mL)及$Na_2S_2O_3$溶液(80 mL)洗滌反應混合物。藉由無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由矽膠管柱(於石油醚中之10% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之2-硝基-1a,3,4,5,7,7a-六氫-*s*-二環戊二烯并苯[1,2-*b*]環氧乙烯(4.2 g，產率：66%)。

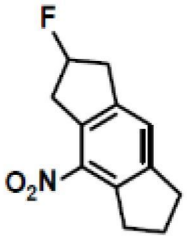
步驟4 - 4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-2-醇之合成：



【0788】 在室溫下，向2-硝基-1a,3,4,5,7,7a-六氫-s-二環戊二烯并苯[1,2-*b*]環氧乙烯(4.0 g, 18.41 mmol)於DCE (60 mL)中之溶液中添加ZnI_2 (8.8 g, 27.62 mmol)及$NaBH_3CN$ (9.3 g, 147.32 mmol)。將反應液加熱至80℃並保持4小時。在冷卻至室溫之後，將混合物傾倒至6 N HCl水溶液(10 mL)中。使用DCM (50 mL × 3)萃取水層。藉由Na_2SO_4乾燥合併

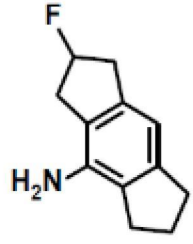
之有機層，過濾，並濃縮。藉由矽膠管柱(於石油醚中之20% EtOAc)純化殘餘物以得到白色固體形式之4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-2-醇(3.4 g，84%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.43 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 4H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 2H)。

步驟5 - 2-氟-4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯之合成：



【0789】 在0℃及氮氣氛下，向4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-2-醇(800 mg, 3.65 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中逐滴添加DAST (1.50 mL, 10.95 mmol)。在1小時之後，小心添加Na_2CO_3飽和水溶液(5 mL)。使用鹽水(50 mL)洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱(於石油醚中之15% EtOAc)純化殘餘物以得到黃色油狀物形式之2-氟-4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(370 mg，產率：46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.39 (s, 1H), 5.63-5.45 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.58-3.25 (m, 4H), 3.21-2.98 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 2H)。

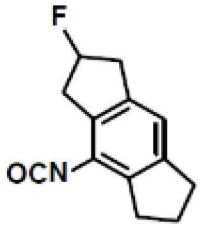
步驟6 - 2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺之合成：



【0790】 在室溫及氫氣氛(15 PSI)下攪拌2-氟-4-硝基-1,2,3,5,6,7-六

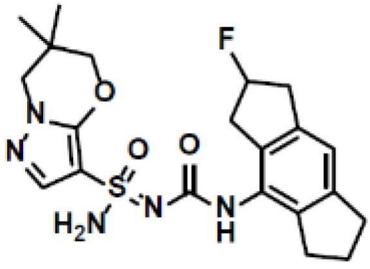
氫-*s*-二環戊二烯并苯(370 mg, 1.67 mmol)及10%碳載鈀(178 mg, 1.67 mmol)於EtOH (8 mL)中之混合物。在2小時之後，經由矽藻土墊過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液以得到黃色油狀物形式之2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺(350 mg粗製物)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.65 (s, 1 H), 5.60 - 5.44 (m, 1 H), 3.52 (s, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 2 H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 2H)。MS: m/z 192.1 ($M+H^+$)。

步驟7 - 2-氟-4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯之合成：



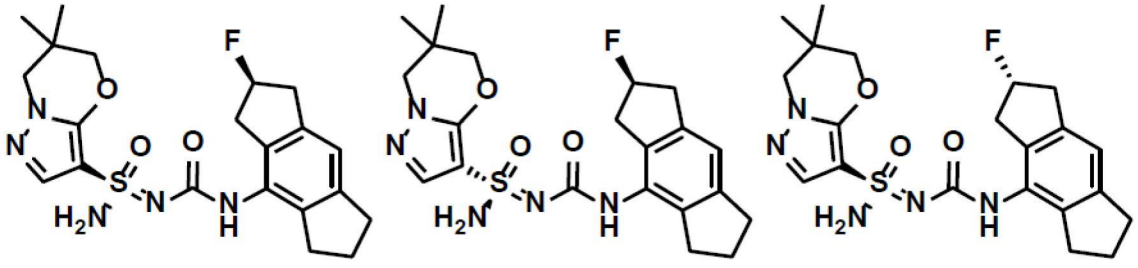
【0791】 在室溫下，向2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺(150 mg, 0.78 mmol)及三乙胺(0.11 mL, 0.78 mmol)於無水THF (9 mL)中之溶液中添加三光氣(93 mg, 0.31 mmol)。將反應液在70℃下加熱2小時。在冷卻至室溫之後，經由矽膠塞過濾混合物以去除三乙胺鹽酸鹽。將濾液直接用於下一步驟中。

步驟8~9 - *N*'-((2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：

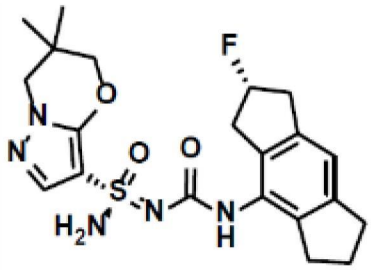


【0792】使用針對製備(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例76及實例77)所闡述之一般程序，藉由在步驟3中使用2-氟-4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯代替3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-甲氧基-吡啶來製備*N*'-((2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。

步驟10 - (*S*)-*N*'-(((*S*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*R*)-*N*'-(((*S*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺、(*S*)-*N*'-(((*R*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-(((*R*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例153、實例154、實例155及實例156)之合成：



及



【0793】藉由對掌性SFC (Chiralpak AD (250 mm * 30 mm,10 um)；超臨界CO_2 / EtOH + 0.1% NH_4OH = 55/45；60 mL/min)純化*N*'-((2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(180 mg, 0.40 mmol)以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-(((S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法G，4.97 min，峰3，峰3，21.3 mg，產率：12%)、(*R*)-*N*'-(((*S*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法G，5.27 min，峰4，10.8 mg，產率：6%)及*N*'-(((*R*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(峰1及峰2之混合物，44 mg，產率：24%)。藉由對掌性SFC (Chiralcel OJ (250 mm * 30 mm, 5 um)；超臨界CO_2 / IPA + 0.1% NH_4OH = 75/25, 60 mL/min)純化*N*'-(((*R*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(峰1及峰2之混合物，44 mg)以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-(((*R*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法G，4.14 min，峰1，11.2 mg，產率：25%)及(*R*)-*N*'-(((*R*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法G，

4.73 min，峰2，14 mg，32%產率)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0794】峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.30 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.53-5.33 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.23-2.84 (m, 4H), 2.84-2.63 (m, 4H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.04 (s, 6H)。MS: m/z 448.1 (M+H$^+$)。化合物155

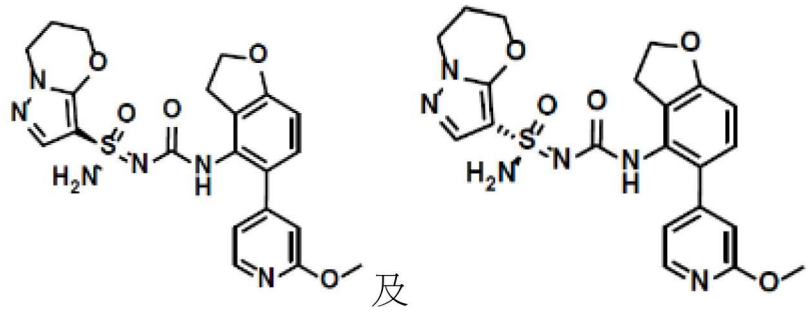
【0795】峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.28 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.55-5.33 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.25-2.85 (m, 4H), 2.84-2.60 (m, 4H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS: m/z 448.1 (M+H$^+$)。化合物156

【0796】峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.27 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.55-5.30 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.24-2.83 (m, 4H), 2.81-2.65 (m, 4H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS: m/z 448.1 (M+H$^+$)。化合物153

峰4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.29 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.55-5.30 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.23-2.85 (m, 4H), 2.84-2.60 (m, 4H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.04 (s, 6H)。MS: m/z 448.1 (M+H$^+$)。化合物154

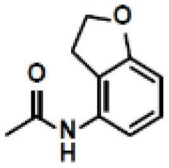
實例157及實例158

(*S*)-*N*'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



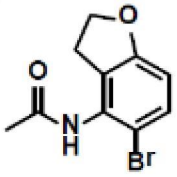
及

步驟1 - *N*-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)乙醯胺之合成：



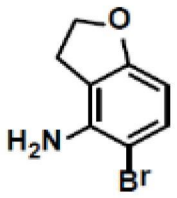
【0797】 在室溫下攪拌2,3-二氫苯并呋喃-4-胺(4.0 g, 29.6 mmol)於乙酸酐(40 mL, 59.2 mmol)中之混合物。在16小時之後，濃縮反應混合物以得到白色固體形式之*N*-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)乙醯胺(3.4 g，產率：65%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: m/z 178.0 ($M+H^+$)。

步驟2 - *N*-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)乙醯胺之合成：



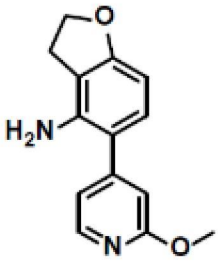
【0798】 在0℃及氮氣氛下，向*N*-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)乙醯胺(3.4 g, 19.2 mmol)於DCM (70 mL)中之溶液中逐份添加NBS (3.76 g, 21.1mmol)。在添加之後，將反應液升溫至室溫。在16小時之後，濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱(於DCM中之1% MeOH)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之*N*-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)乙醯胺(3.3 g，產率：67%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H)。

步驟3 - 5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-4-胺之合成：



【0799】 在90℃及氮氣氛下加熱*N*-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)乙醯胺(3.3 g, 12.9 mmol)及NaOH (5.15 g, 128.9 mmol)於水(500 mL)及EtOH (100 mL)中之混合物。在80小時之後，濃縮反應混合物以去除EtOH。過濾殘餘物且將白色固體溶於乙酸乙酯(60 mL)及水(10 mL)中。藉由添加濃HCl來將pH調節至2.0。過濾所得固體以得到白色固體形式之5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-4-胺(1.7 g，產率：62%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.00 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.01 (t, J = 8.8 Hz, 2 H)。

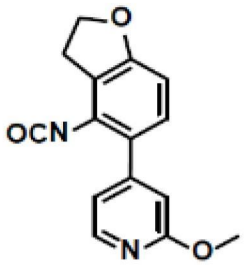
步驟4 - 5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-胺之合成：



【0800】 在氮氣氛下，向5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-4-胺(1.7 g, 7.94 mmol)於1,4-二噁烷(95 mL)及水(15 mL)中之溶液中添加2-甲氧基吡啶-4-硼酸(1.46 g, 9.53 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (581 mg, 0.79 mmol)及Na_2CO_3 (2.52 g, 23.8 mmol)。將所得混合物在80℃下加熱3小時。在冷卻至室溫之後，過濾混合物且濃縮濾液。藉由矽膠管柱(於石油醚中之10-20% EtOAc)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-胺(1.8 g，產率：94%)。^{1}H NMR (400 MHz,

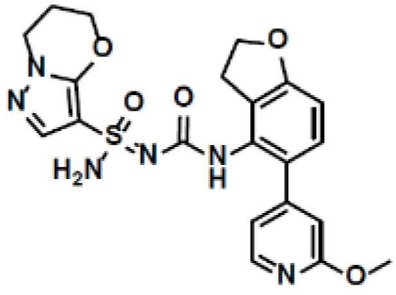
DMSO-d_6) δ 8.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.53 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.00 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

步驟5 - 4-(4-異氰酸基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-2-甲氧基吡啶之合成：



【0801】 在0℃及氮氣氛下，向5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-胺(150 mg, 0.62 mmol)及三乙胺(0.26 mL, 1.86 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中一次性添加三光氣(74 mg, 0.25 mmol)。在1小時之後，經由矽膠塞過濾反應混合物以去除三乙胺鹽酸鹽。將含有4-(4-異氰酸基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-2-甲氧基吡啶之濾液直接用於下一步驟中。

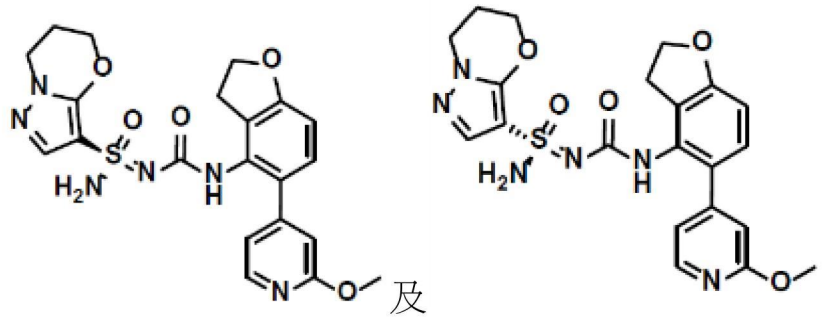
步驟6-7 - *N*'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0802】 使用針對製備(*S*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例102及實例103)所闡述之一般程序，藉由在步驟1中使

用4-(4-異氰酸基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-2-甲氧基吡啶代替3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶來製備*N*'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。MS: m/z 471.2 ($M+H^+$)。

步驟8 - (*S*)-*N*'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺及(*R*)-*N*'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例157及實例158)之合成：


及

【0803】 藉由對掌性SFC (Phenomenex Cellulose-2 (250 mm * 30 mm, 10 um)；超臨界CO_2 / MeOH + 0.1% NH_4OH = 45/55；70 mL/min)分離*N*'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(95 mg, 0.20 mmol)以得到白色固體形式之(*S*)-*N*'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法G，8.12 min，峰1，25.4 mg，產率：26%)及(*R*)-*N*'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(方法G，10.22 min，峰2，30.8 mg，產率：31%)。任意指派每一立體異構體之立體化學。

【0804】 峰1：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.19 (s, 1H),

8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H)。MS: m/z 471.1 ($M+H^+$)。

【0805】 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 4.4 Hz,, 2H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H)。MS: m/z 471.1 ($M+H^+$)。

生物測試方法

縮寫

PBMC：末梢血單核細胞

KC：庫弗氏細胞(Kupffer cell)

FBS：胎牛血清

LPS：脂多醣

NLRP3活化及抑制分析

【0806】 使用下列分析中之一些且使用常用發炎體活化刺激物-尼日利亞菌素(nigericin)來測定化合物對NLRP3發炎體之抑制活性。

實例B1：細胞培養

【0807】 自健康供體之人類末梢血新分離由淋巴球(T細胞、B細胞及NK細胞)、單核球及樹突狀細胞組成之人類末梢血單核細胞(PBMC)。

經由iXCells Biotechnologies之經IRB批準之供體計劃來獲得細胞，其中測試所有供體之細菌感染及病毒感染。使用ficoll梯度離心自末梢血純化細胞。

【0808】藉由自在死亡後由Samsara Sciences收穫之肝樣品實施梯度分離來獲得人類庫弗氏細胞(KC) (駐留於狄氏間隙(space of Disse)中之特殊肝巨噬球)。經由Samsara Sciences之經IRB批準之供體計劃來獲得細胞且經測試所有供體針對細菌感染及病毒感染為陰性。

生物實例B2：NLRP3發炎體活化分析

【0809】將新鮮或冷藏保存之PMBC以0.5-1×10^5個細胞/孔接種於V形底96孔板中且在37℃及5% CO_2下於含有GlutaMAX補充物、4.5 g/L D-葡萄糖、10%胎牛血清(FBS)、100mM丙酮酸鈉、1%青黴素(Penicillin)/鏈黴素(Streptomycin)、10mM HEPES及0.05mM β-巰基乙醇之RPMI 1640培養基中培育過夜。將新分離或冷藏保存之KC細胞以0.6-1.5×10^5個細胞/孔接種於平底96孔板中並在37℃、5% CO_2下於含有GlutaMAX補充物、FBS、1%青黴素/鏈黴素及10mM HEPES之RPMI 1640培養基中培育過夜。第二天，使用100 ng/mL脂多醣(LPS；Sigma Aldrich)在無FBS RPMI 1640中將細胞引發3 h。在引發步驟之後，去除培養基且將PBMC與連續濃度之測試化合物(0.00017 - 10uM)或媒劑(DMSO)一起在無FBS培養基中預培育30 min，然後添加NLRP3活化劑。然後使用10uM尼日利亞菌素(Sigma Aldrich；InvivoGen)將細胞刺激1.5 h。將板在1,500 rpm下離心3分鐘以丸化細胞且將上清液轉移至新板中用於後續實驗。

細胞介素量測/NLRP3發炎體活性評價

【0810】對於ELISA分析而言，將細胞接種於96孔板中。在研究

後，去除上清液且在細胞條件化培養基中藉由ELISA根據製造商說明書來量測成熟IL-1β、IL18及TNFα (Quantikine ELISA, R&D系統)之含量。

實例B3：CTG (CellTitre-Glo)分析

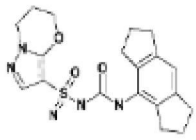
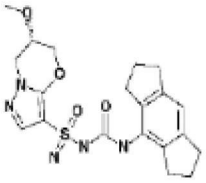
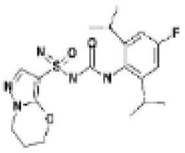
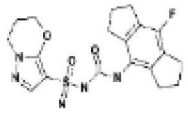
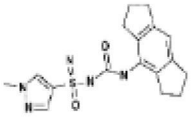
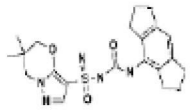
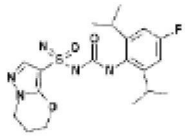
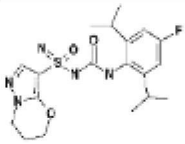
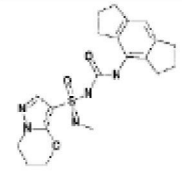
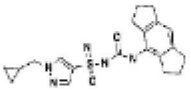
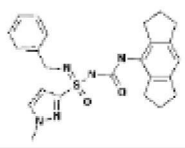
【0811】 使用細胞Titer-Glo®分析(Promega, Madison, WI)量測經化合物處理之細胞之活力，該分析可量測與孔內之活細胞數量成正比之細胞ATP含量。此係用以確定經LPS及尼日利亞菌素刺激及化合物處理之細胞中之IL-1β含量降低並不源於細胞毒性而係經由抑制發炎體路徑之複篩。抑制NRLP3發炎體活化之化合物最終藉由阻斷NLRP3介導之細胞焦亡(其原本會引起細胞裂解)而增加了經LPS及尼日利亞菌素刺激之細胞的活力。

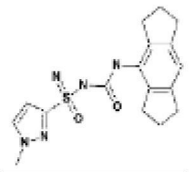
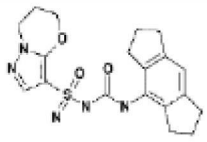
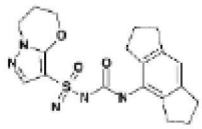
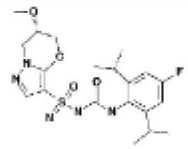
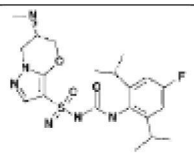
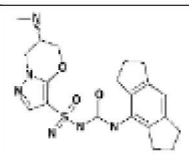
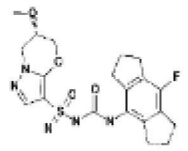
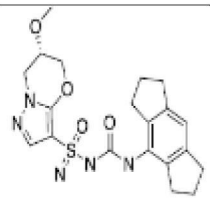
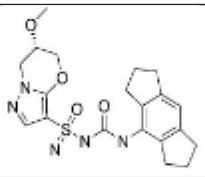
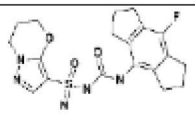
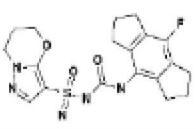
實例B4：*TNF-α*

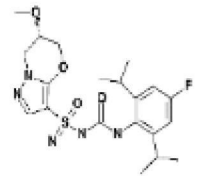
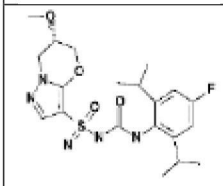
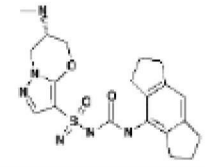
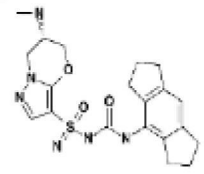
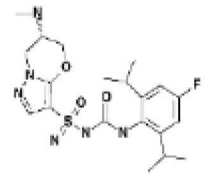
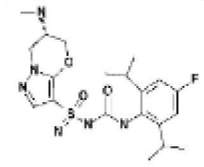
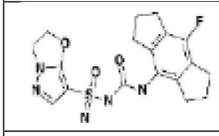
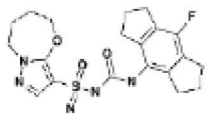
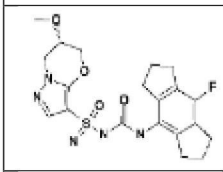
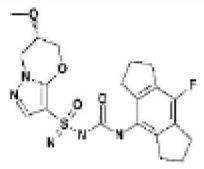
【0812】 藉由HTRF分析(Cisbio, Bedford, MA)量測經LPS及尼日利亞菌素刺激之細胞之TNFα含量。發炎體路徑選擇性化合物不抑制僅依賴於LPS刺激且經由TLR4/NFkB路徑進行之TNFα產生。量測TNFα產生亦用作技術性複篩來消除干擾HTRF試劑之化合物。因此，針對對發炎體無選擇性或干擾HTRF讀出來對抑制IL-1β及TNFα含量之化合物進行分類。

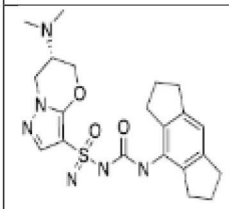
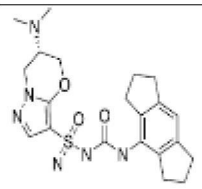
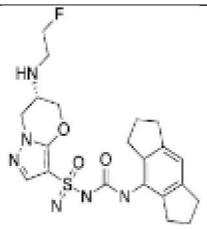
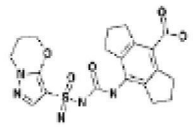
分析結果

【0813】 下文展示某些化合物之結果。在下表中，A: <100nM；B: 100nM - 1μM；C: 1 - 10μM；D: >10μM。

化合物	單一立體異構體	PBMC IL-1 β IC50	PBMC CTG IC50	PBMC TNF α IC50	庫弗氏細胞IL- β B IC50	庫弗氏細胞CTG IC50	庫弗氏細胞TNF α IC50
	N	A	B		B	B	
	N	A	A				
	N	B	B				
	N	A	A				
	N	B	B				
	N	A	A				
	Y	B	A				
	Y	B	A				
	N	D	D				
	N	B	B				
	N	D					

化合物	單一立體異構體	PBMC IL-1 β IC50	PBMC CTG IC50	PBMC TNF α IC50	庫弗氏細胞IL- β B IC50	庫弗氏細胞CTG IC50	庫弗氏細胞TNF α IC50
	N	C	A	D			
	Y	A	A	D			
	Y	C	A	D			
	N	B	A	D			
	N	B	B	D			
	N	A	A	D			
	N	A	A	D			
	Y	B	B	D			
	Y	A	A	D	A	A	D
	Y	A	A	D			
	Y	C	B	D			

化合物	單一立體異構體	PBMC IL-1 β IC50	PBMC CTG IC50	PBMC TNF α IC50	庫弗氏細胞IL- β B IC50	庫弗氏細胞CTG IC50	庫弗氏細胞TNF α IC50
	Y	C	A	D			
	Y	B	B	D			
	Y	B					
	Y	A	A	D	A	A	D
	Y	B	D	D			
	Y	D		D			
	N	A	C	D			
	N	A	D	D			
	Y	B	A	D			
	Y	A	A	D			

化合物	單一立體異構體	PBMC IL-1 β IC50	PBMC CTG IC50	PBMC TNF α IC50	庫弗氏細胞IL- β B IC50	庫弗氏細胞CTG IC50	庫弗氏細胞TNF α IC50
	Y	B	A	D			
	Y	A	A	D			
	Y	A	B	D			
	N	D	D	D			

實例B5：PMBC IL-1β HTRF分析

細胞培養及NLRP3發炎體活化分析：

【0814】 自StemCells Technologies購買人類冷凍PBMC。將細胞在37℃水浴中快速解凍並再懸浮於由含有1%丙酮酸鈉、10 mM HEPES、2.5 g/L葡萄糖及55 μM 2-巯基乙醇之RPMI 1640培養基組成之新鮮分析培養基中。將細胞密度調節至8.1 × 10^5個細胞/mL。藉由在細胞懸浮液中以100ng/mL之最終濃度添加脂多醣(來自大腸桿菌(E. coli)之Invivogen Ultrapure脂多醣，*tlrl-3pelps*)來引發細胞。將37μL含有LPS之細胞懸浮液接種至384孔板之每一孔中並在37℃及5% CO_2下培育3小時。在引發之後，將PBMC與起始濃度為40μM且隨後進行2倍稀釋(20點曲線)之連續稀釋之測試化合物或媒劑(DMSO)一起在37℃及5% CO_2下於分析培養基中預培育30min。然後使用10 μM尼日利亞菌素(Invivogen, *tlrl-nig-5*)將細

胞在37℃及5% CO_2下刺激90 min以活化細胞培養上清液中之NLRP3依賴性發炎體路徑及IL-1β釋放。將細胞在1200 RPM下離心1 min且將40μL上清液轉移至新鮮板中並儲存於-80℃下直至IL-1β分析。

IL-1β HTRF分析：

【0815】 將16 μL上清液添加至白色384孔HTRF板中，隨後向每一孔中添加4 μL HTRF混合劑。將板迅速離心，密封並在室溫下培育過夜。第二天，在Pherastar上讀取HTRF信號且基於製造商方案來計算665/620之比率以獲得細胞培養上清液中之IL-1β濃度。

實例B6：THP-1 ASC-GFP斑點分析

細胞培養：

【0816】 自Invivogen, San Diego購買THP-1 ASC-GFP細胞系以用於發炎體活化分析。THP-1 ASC-GFP細胞穩定表現37.6kDa ASC::GFP融合蛋白，此使得能夠在活化NLRP3依賴性發炎體路徑之後藉由顯微術來監測斑點形成。將細胞在37℃及5% CO_2下以600,000細胞/mL之密度維持於由RPMI 1640、2mM L-麩醯胺酸、25mM HEPES及10%熱不活化胎牛血清組成之生長培養基中。每3-4天使細胞進行傳代且將最多20個傳代用於分析。

NLRP3發炎體活化分析：

【0817】 藉由將細胞在800 RPM下離心5分鐘來收集THP-1 ASC-GFP細胞。去除細胞培養上清液且將細胞以1×10^6個細胞/mL之密度再懸浮於由RPMI 1640、2mM L-麩醯胺酸、25mM HEPES及10%熱不活化胎牛血清組成之新鮮分析培養基中。將佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA) (Invivogen,*tlrl-pma*)以500ng/ml之最終濃度添加至細胞懸浮液中

並充分混合。將40,000個細胞添加至384孔板之每孔中並在37℃及5% CO_2下過夜分化成巨噬球。使用1 μg/mL脂多醣(來自大腸桿菌之Invivogen Ultrapure脂多醣，*tlrl-3pelps*)在37℃及5% CO_2下於分析培養基中引發細胞3小時。在引發之後，去除培養基且將THP-1 ASC-GFP細胞與起始濃度為40 μM且隨後進行2倍稀釋(20點曲線)之連續稀釋之測試化合物或媒劑(DMSO)一起在37℃及5% CO_2下於分析培養基中預培育30min。然後使用10 μM尼日利亞菌素(Invivogen, *tlrl-nig-5*)將細胞在37℃及5% CO_2下刺激90 min以活化NLRP3依賴性發炎體路徑及斑點形成。在刺激之後，使用4.8%低聚甲醛(Electron Microscopy Sciences，第15710-S號)固定細胞並在室溫下培育15 min。然後使用100 μL磷酸鹽緩衝鹽水將細胞洗滌3次且在滲透/阻斷緩衝液存在下於室溫下滲透20 min。然後使用100 μL磷酸鹽緩衝鹽水將細胞洗滌3次且在hoechst存在下於室溫下培育1 hr。在使用Hoechst染色之後，使用100 μL磷酸鹽緩衝鹽水將細胞洗滌3次並針對ASC斑點形成成像。

ASC-GFP斑點成像：

【0818】使THP-1 ASC-GFP細胞在488通道及Hoechst通道中成像。Hoechst通道用於細胞計數且488通道用於鑑別成像場中之GFP ASC斑點之數量。藉由使GFP陽性斑點數量除以細胞總數來計算具有斑點之細胞之百分比。

【0819】其他分析結果提供於表B1-a、表B1-b及表B1-c中。

表B1-a

實例編號	PBMC IL-1β IC_{50} (μM)	PBMC CTG IC_{50} (μM)	PBMC TNFα IC_{50} (μM)
1	0.082	0.30	

實例編號	PBMC IL-1β IC_{50} (μM)	PBMC CTG IC_{50} (μM)	PBMC TNFα IC_{50} (μM)
2	0.024	0.100	
3	0.41	0.176	
4	0.050	0.035	
5	1.02	0.648	
6	0.014	0.003	
7	0.29	0.003	
8	1.00	0.002	
9	>10	>10	
10	0.35	0.36	
11	>10		
12	1.39	0.006	>10
13	0.035	0.008	>10
14	1.91	0.001	>10
15	0.30	0.095	>10
16	0.27	0.131	>10
17	0.019	0.008	>10
18	0.016	0.0001	>10
19	1.12	0.86	>10
20	0.004	0.019	>10
21	4.72	1.05	>10
22	0.095	0.066	
23	8.82	0.039	>10
24	0.24	0.127	>10
25	0.30	0.008	
26	0.0076	0.002	>10
27	0.12	>10	>10
28	>10		>10

實例編號	PBMC IL-1β IC_{50} (μM)	PBMC CTG IC_{50} (μM)	PBMC TNFα IC_{50} (μM)
29	0.094	3.75	>10
30	0.067	>10	>10
31	0.15	0.020	>10
32	0.013	0.005	>10
33	0.89	0.002	>10
34	0.006	0.004	>10
35	0.18	0.25	
36	0.050	0.17	
37	>10	>10	
38	2.03	1.16	
39	0.019	0.15	
40	0.0049	0.003	
41	6.8	1.31	
42	0.005		
43	0.43		
44	0.086		
45	0.0007		
46	0.007		
47	0.33		
48	>10		
49	0.49		
50	0.20		
51	>10		
52	15.1		
53	0.47		
54	0.33		
55	>10		

實例編號	PBMC IL-1β IC_{50} (μM)	PBMC CTG IC_{50} (μM)	PBMC TNFα IC_{50} (μM)
56	>10		
57	1.67		
58	>10		
59	0.095		
60	3.64		
64	>20		
66	>20		
67	0.22		
68	0.38		
95	2.23		

表B1-b

實例編號	庫弗氏細胞IL-1 β IC_{50} (μM)	庫弗氏細胞CTG IC_{50} (μM)	庫弗氏細胞 TNFα IC_{50} (μM)
1	0.123	0.103	
20	<0.1	<0.1	>10
26	0.020	0.021	>10

表B1-c

實例編號	THP1 ASC斑點IC_{50} (μM)
8	9.4
13	0.075
14	1.2
19	0.64
22	0.15
26	0.0097
27	0.20
28	4.40
29	0.14

實例編號	THP1 ASC斑點IC_{50} (μM)
30	0.36
31	0.62
32	0.045
33	1.60
36	0.066
37	>20
38	1.5
40	0.0088
41	0.43
42	0.018
43	1.90
44	0.45
45	0.011
46	0.081
47	1.7
49	0.4
50	0.43
51	17
52	>20
53	1.2
54	0.36
55	7.2
56	>20
58	5.5
59	0.26
61	>20
62	0.92
63	0.14
64	>20
65	0.34
66	>20

實例編號	THP1 ASC斑點IC_{50} (μM)
67	1.4
68	0.33
69	0.03
70	>20
71	>20
72	2.5
73	>20
74	>20
75	15
76	2.6
77	>20
78	0.093
79	1.0
80	4.5
81	0.02
82	0.27
83	0.008
84	>20
85	>20
86	>20
87	2.9
88	7.7
89	>20
90	0.32
91	0.49
92	8.2
93	0.36
94	0.36
96	>20
97	1.3
98	>20

實例編號	THP1 ASC斑點IC_{50} (μM)
99	1.7
100	2.7
101	>20
102	5.1
103	>20
104	0.32
105	9.9
106	0.15
107	9.0
108	>20
109	5.7
110	0.12
111	0.1
112	0.61
113	>20
114	4.4
115	2.5
116	2.1
117	4.3
118	>20
119	0.058
120	1.2
121	2.7
122	0.8
123	0.12
124	0.054
125	1.7
126	>20
127	3.3
128	1.7
129	0.019

實例編號	THP1 ASC斑點IC_{50} (μM)
130	14
131	0.92
132	1.2
133	2.8
134	>20
135	>20
136	3.8
137	0.028
138	0.79
139	0.0043
140	0.56
141	1.6
142	0.084
143	1.2
144	0.056
145	3.8
146	2.6
147	>20
148	0.71
149	0.65
150	0.024
151	>20
152	4.1
153	1.4
154	1.8
155	0.008
156	0.013
157	0.71
158	0.025

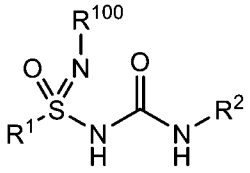
等效內容

【0820】 儘管已結合本文所陳述之具體實施例闡述了本發明，但熟習此項技術者將明瞭其許多替代形式、修飾及其他變化。所有該等替代形式、修飾及變化皆意欲在本發明之精神及範圍內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

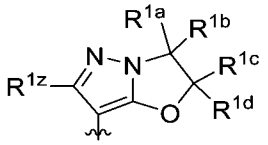
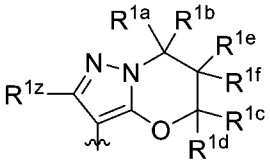
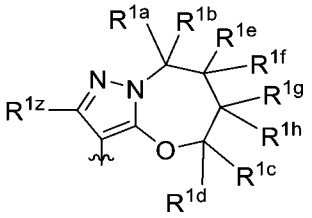
一種式(I-5)結構之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，


(I-5)，

其中：

其中R^{100}係選自由H、Cl、D、-CN、-C(O)R^{3b}及C_1-C_6烷基組成之群；其中該C_1-C_6烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、-OR^{3a}、C_6芳基及5-6員雜芳基；

R^1係選自由以下組成之群：


、

及

；

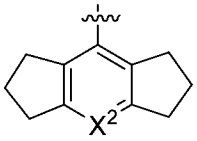
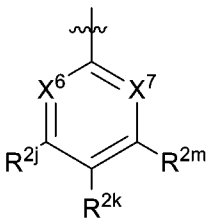
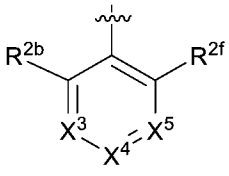
R^{1z}係H、D、鹵素、-CN或C_1-C_6烷基；其中該C_1-C_6烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素及-OR^{7a}；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}各自獨立地選自由以下組成之群：H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{11a}、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6

炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

下列基團R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之兩者，當其存在時，與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基；其中該C_3-C_{10}環烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、$-P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$及$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或

兩個孿位基團R^{1a}及R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}、R^{1e}及R^{1f}，或R^{1g}及R^{1h}，當其存在時，形成側氧基；

R^2係選自由以下組成之群：5員雜芳基、  、  及  ；其中該5員雜芳基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、-

$NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

X^2係N或CR^{2a}；

X^3係N或CR^{2c}；

X^4係N或CR^{2d}；

X^5係N或CR^{2e}；

X^6及X^7獨立地係N或CR^{2n}，其中X^6及X^7中之至少一者係N；

R^{2a}係H、D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中該C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、

C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

兩個毗鄰R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中該C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}各自獨立地係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-$P(O)R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-$S(O)R^{17b}$、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；或

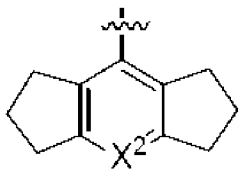
兩個毗鄰R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}及R^{2n}與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基，其中該等C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{3a}、R^{7a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}、

R^{20a}、R^{23a}及R^{24a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基；且

R^{3b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{15b}、R^{17b}、R^{18b}、R^{23b}及R^{24b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【請求項2】

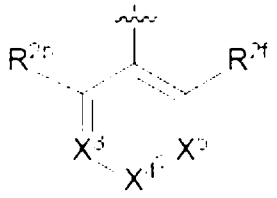
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中R^2係  。

【請求項3】

如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中X^2係CR^{2a}，且R^{2a}係H、鹵素、-CN、-OR^{15a}、-

C(O)OR^{15a}或C$_1$-C$_6$烷基；其中該C$_1$-C$_6$烷基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)R^{15b}、-NR^{15a}R^{16a}、C$_3$-C$_{10}$環烷基、C$_6$芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中R^{2}係  。

【請求項5】

如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中X^{3}係CR^{2c}；X^{4}係CR^{2d}；且X^{5}係CR^{2e}；且

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地選自由以下組成之群：H、D、鹵素、-OR^{17a}、C$_1$-C$_6$烷基、C$_6$芳基及5-6員雜芳基；其中該C$_1$-C$_6$烷基、C$_6$芳基及5-6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-CN、-OR^{17a}、-NR^{17a}R^{18a}、-NR^{17a}C(O)R^{18a}及-NR^{17a}C(O)OR^{18a}。

【請求項6】

如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中：

X^{3}係CR^{2c}；X^{4}係CR^{2d}；且X^{5}係CR^{2e}；且

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地選自由以下組成之群：H、D、鹵素、C$_1$-C$_6$烷基、C$_3$-C$_{10}$環烷基及-CN。

【請求項7】

如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中：

X^3係CR^{2c}；X^4係CR^{2d}；且X^5係CR^{2e}；且

R^{2b}及R^{2c}與其所連接之原子一起形成C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基，其中該C_3-C_{10}環烷基或3-7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}及$NR^{19a}R^{20a}$；及

R^{2d}、R^{2e}及R^{2f}各自獨立地選自由以下組成之群：H、D、鹵素、-OR^{17a}、C_1-C_6烷基、C_6芳基及5-6員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、C_6芳基及5-6員雜芳基各自獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-OR^{17a}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-$NR^{17a}C(O)R^{18a}$及-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$。

【請求項8】

如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中：

X^3係CR^{2c}；X^4係CR^{2d}；且X^5係CR^{2e}；且

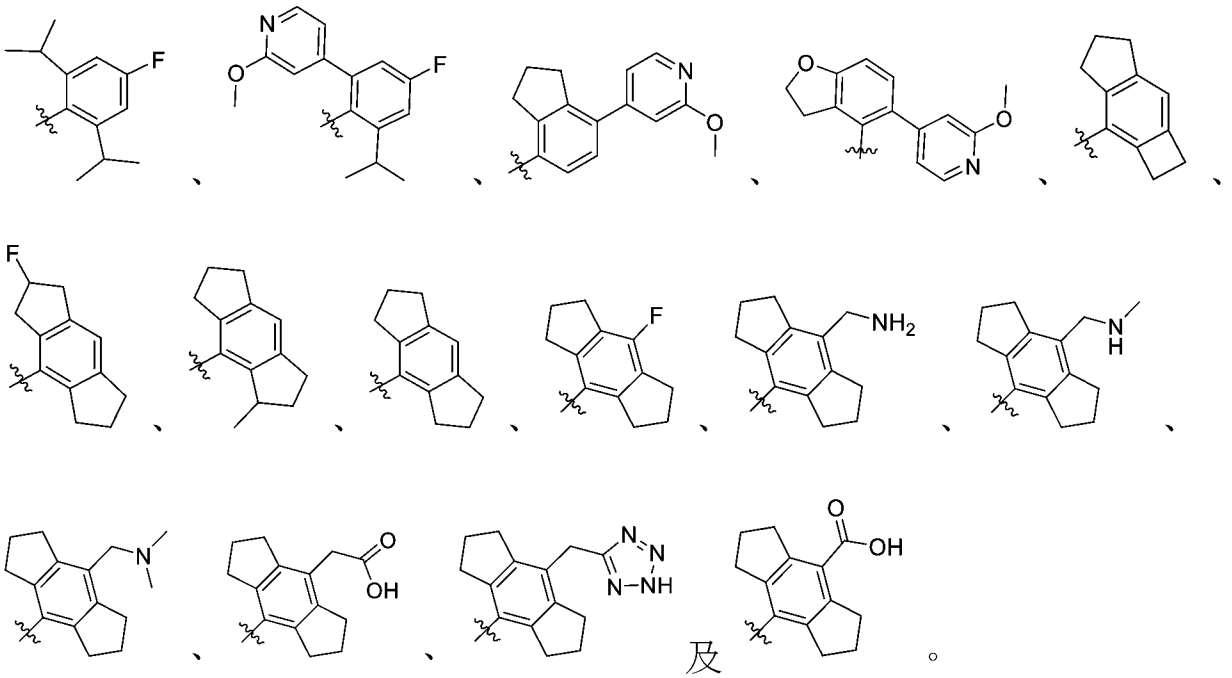
R^{2b}及R^{2c}與其所連接之原子一起形成C_3-C_{10}環烷基，其中該C_3-C_{10}環烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D及C_1-C_6烷基；

R^{2e}及R^{2f}與其所連接之原子一起形成C_3-C_{10}環烷基，其中該C_3-C_{10}環烷基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、D、及C_1-C_6烷基；及

R^{2d}係H、D、鹵素、-CN或C_1-C_6烷基。

【請求項9】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中R^2係選自由以下組成之群：



及

。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中：

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}，若其存在，各自獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、-OR^{11a}、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3-7員雜環基及5-6員雜芳基。

【請求項11】

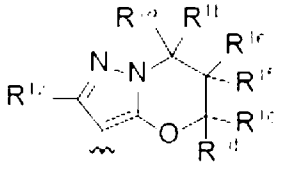
如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中：

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}，若其存在，各自獨立地選自由以下組成之群：H、D、鹵素、-OR^{11a}、-$NR^{11a}R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基及3-7員雜環基；

其中該C_1-C_6烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-OR^{11a}及-$NR^{11a}R^{12a}$；

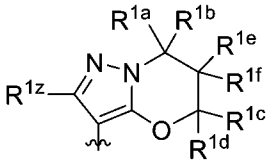
其中R^{11a}及R^{12a}在每次出現時，獨立地係H、D或C_1-C_8烷基，其中該C_1-C_8烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)及-N(C_1-C_6烷基)$_2$。

【請求項12】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中R^1係  ，R^{1z}係H，且R^{100}係H。

【請求項13】

如請求項3、5及8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中：

R^1係  ；

R^{1z}係H；

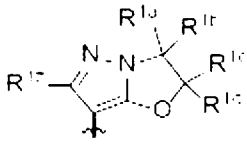
R^{100}係H；且

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}及R^{1f}各自獨立地選自由以下組成之群：H、D、鹵素、-OR^{11a}、-$NR^{11a}R^{12a}$、C_1-C_6烷基及3-7員雜環基；

其中該C_1-C_6烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-OR^{11a}及-$NR^{11a}R^{12a}$；

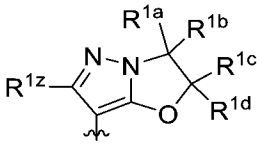
其中R^{11a}及R^{12a}在每次出現時，獨立地係H、D或C_1-C_8烷基，其中該C_1-C_8烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)及-N(C_1-C_6烷基)$_2$。

【請求項14】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中R^1係  ，R^{1z}係H，且R^{100}係H。

【請求項15】

如請求項3、5及8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中：

R^1係  ；

R^{1z}係H；

R^{100}係H；且

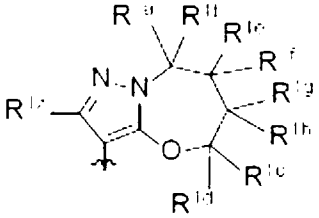
R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}各自獨立地選自由以下組成之群：H、D、鹵素、-OR^{11a}、-$NR^{11a}R^{12a}$、C_1-C_6烷基及3-7員雜環基；

其中該C_1-C_6烷基及3-7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-OR^{11a}及-$NR^{11a}R^{12a}$；

其中R^{11a}及R^{12a}在每次出現時獨立地係H、D或C_1-C_8烷基，其中該

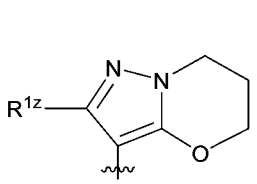
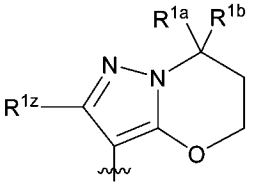
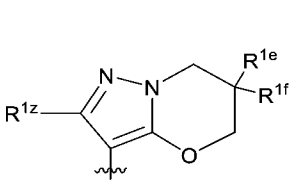
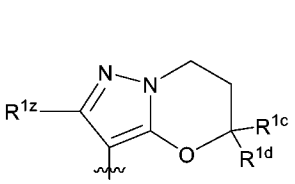
C_1-C_8烷基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、鹵素、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)及-N(C_1-C_6烷基)$_2$。

【請求項16】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中R^1係  ，R^{1z}係H，且R^{100}係H。

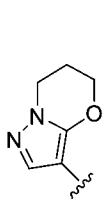
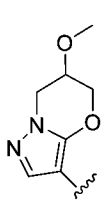
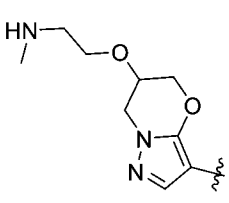
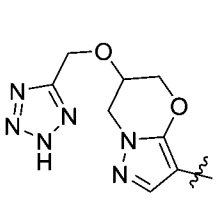
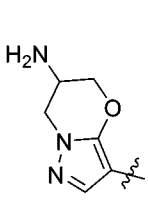
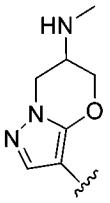
【請求項17】

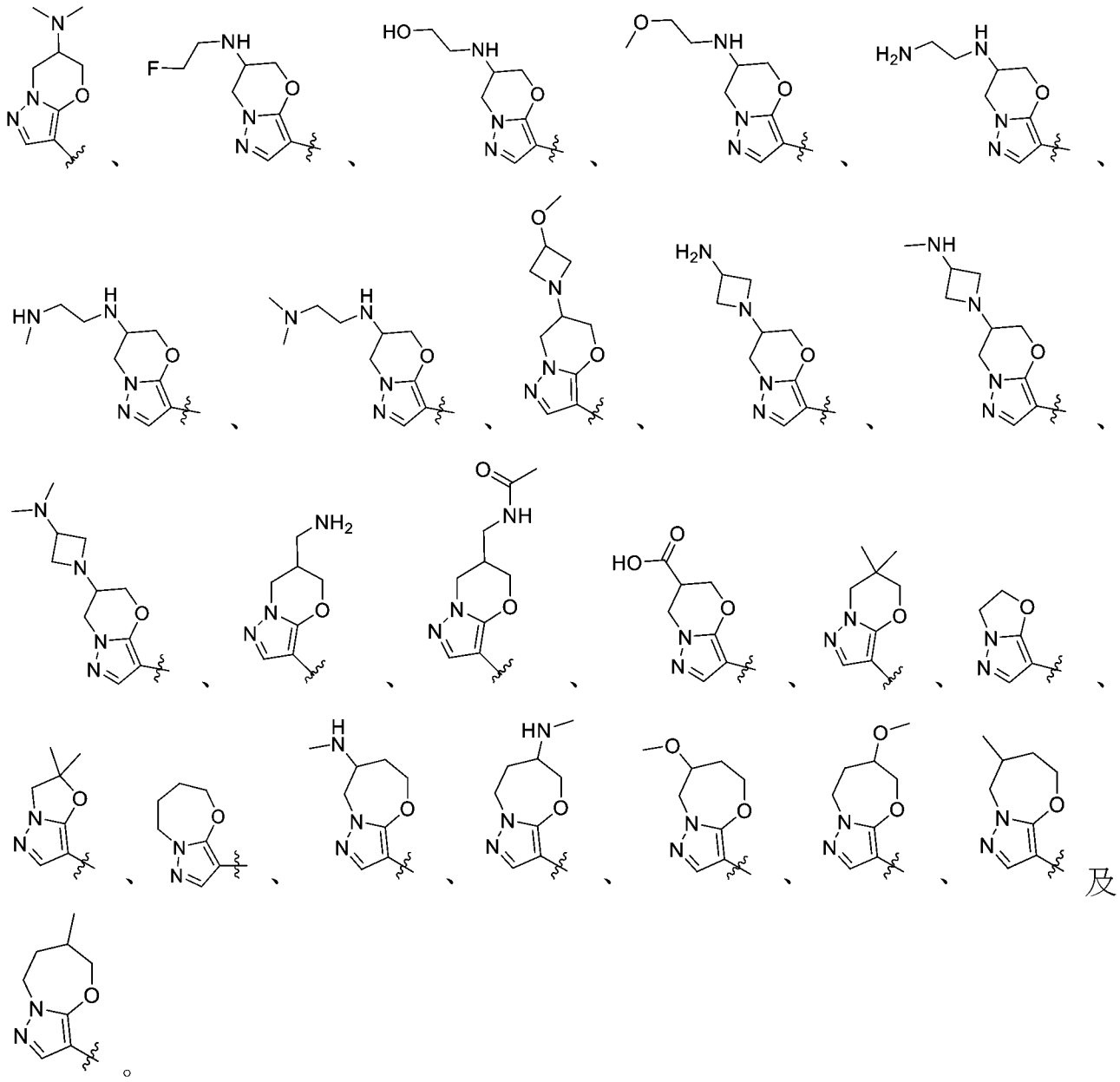
如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中R^1係選自由以下組成之群：

 、  、  及  ，且R^{1z}係H。

【請求項18】

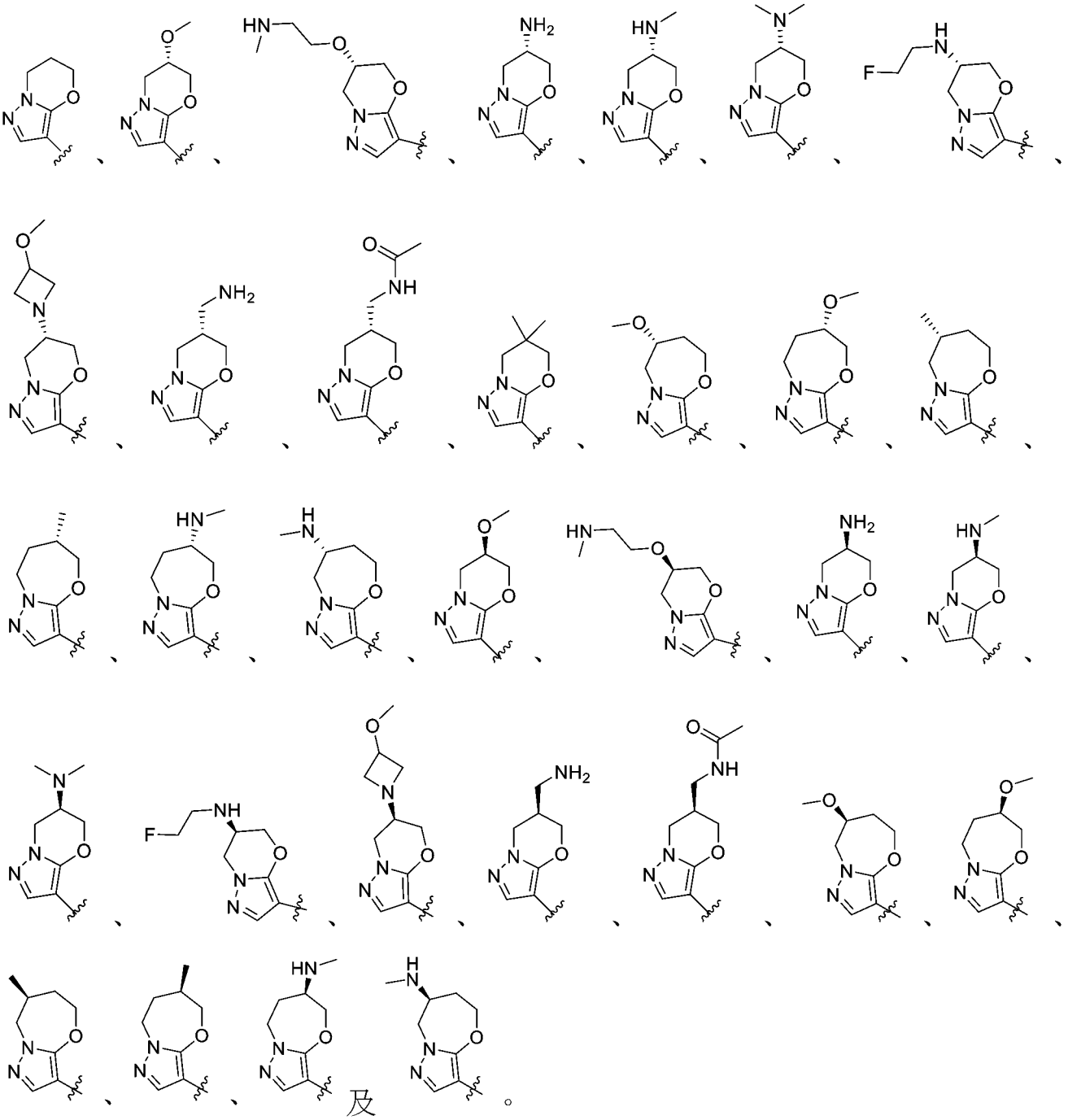
如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中R^1係選自由以下組成之群：

 、  、  、  、  、  、



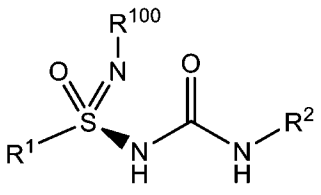
【請求項19】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中R^1係選自由以下組成之群：



【請求項20】

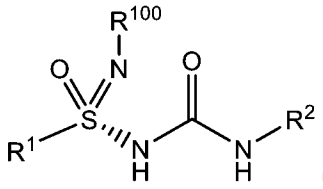
如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中該化合物具有下式：



(Ia)。

【請求項21】

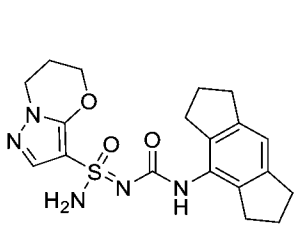
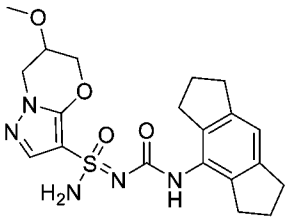
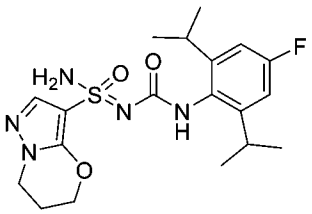
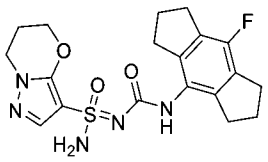
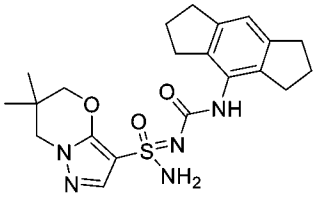
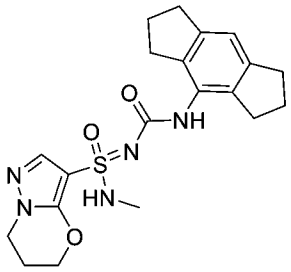
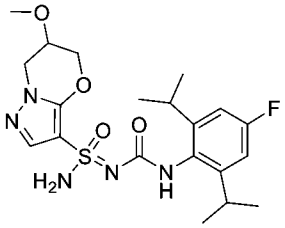
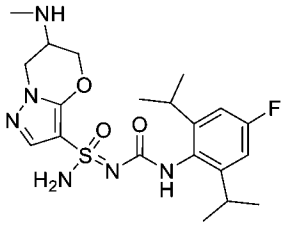
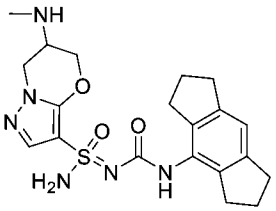
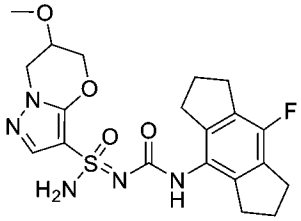
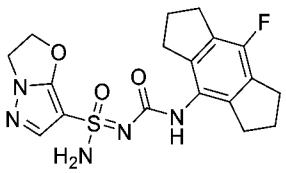
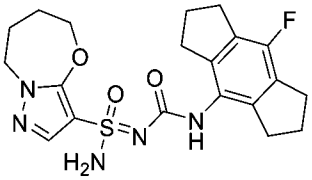
如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中該化合物具有下式：

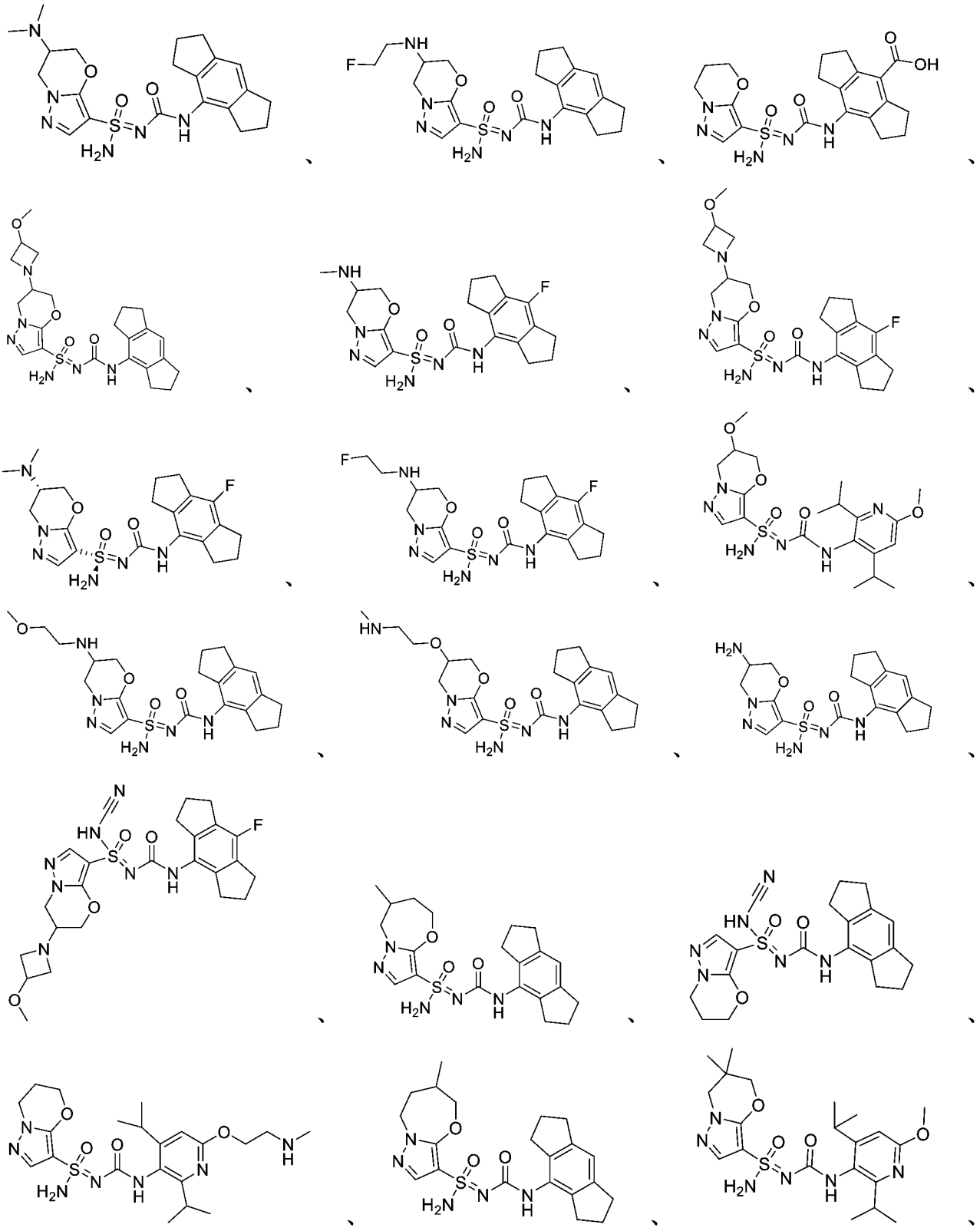


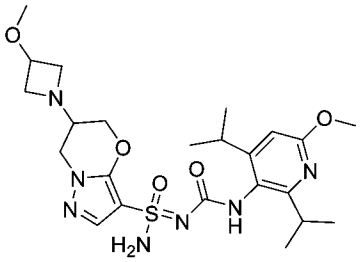
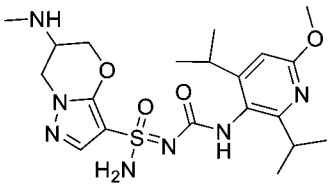
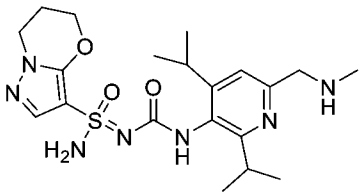
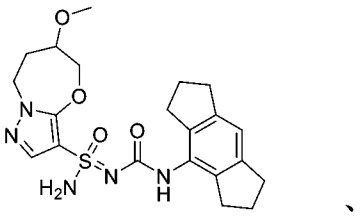
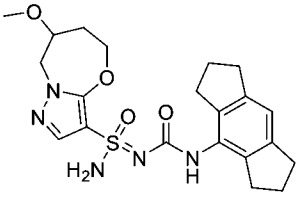
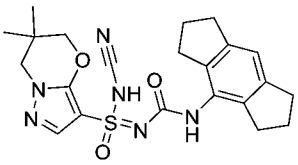
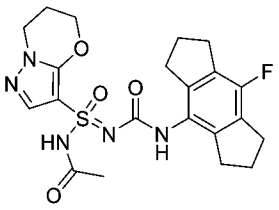
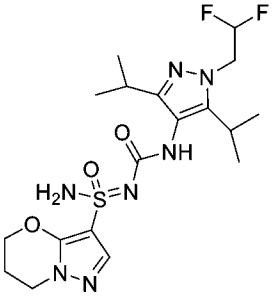
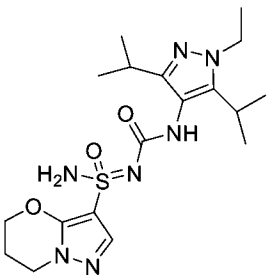
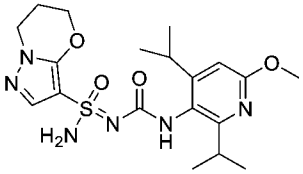
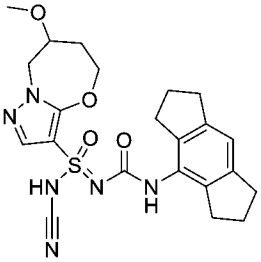
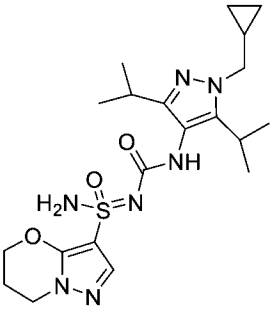
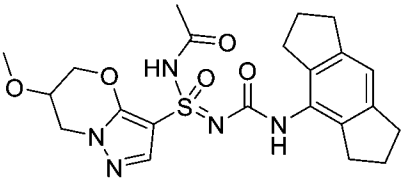
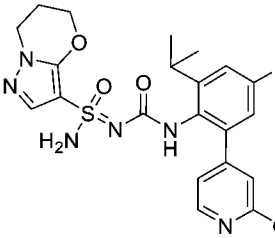
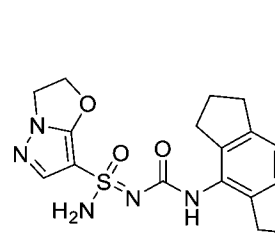
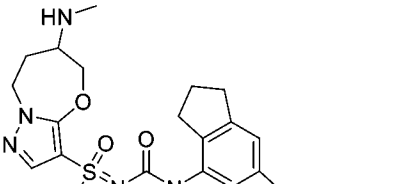
(Ib)。

【請求項22】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係：

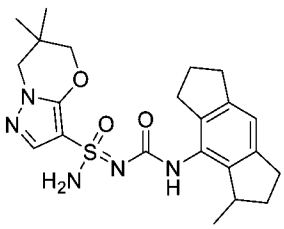
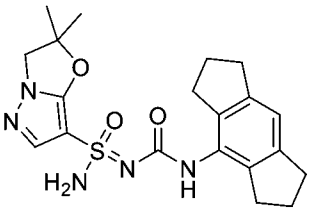

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

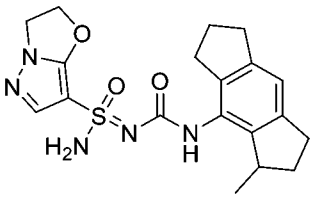
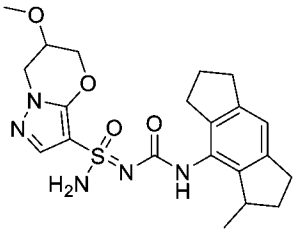
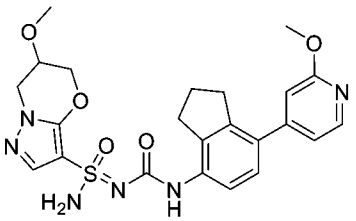
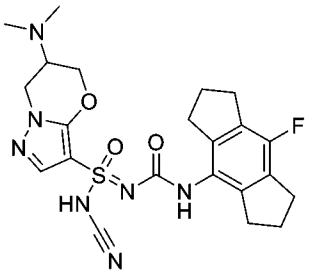
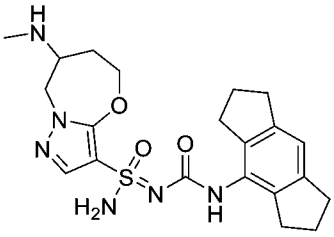
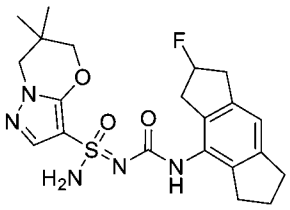
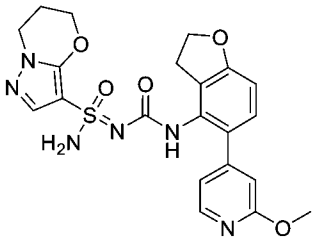



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

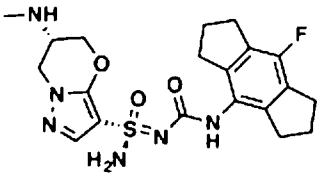
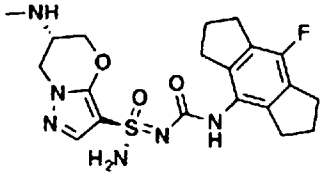
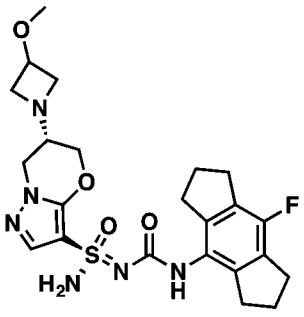
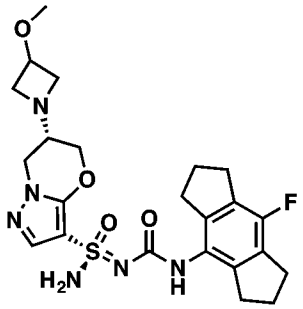
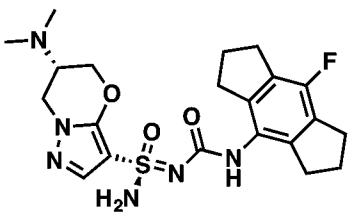
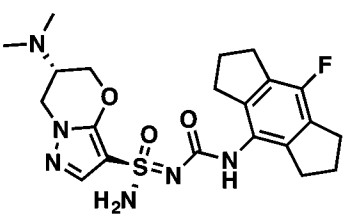
、

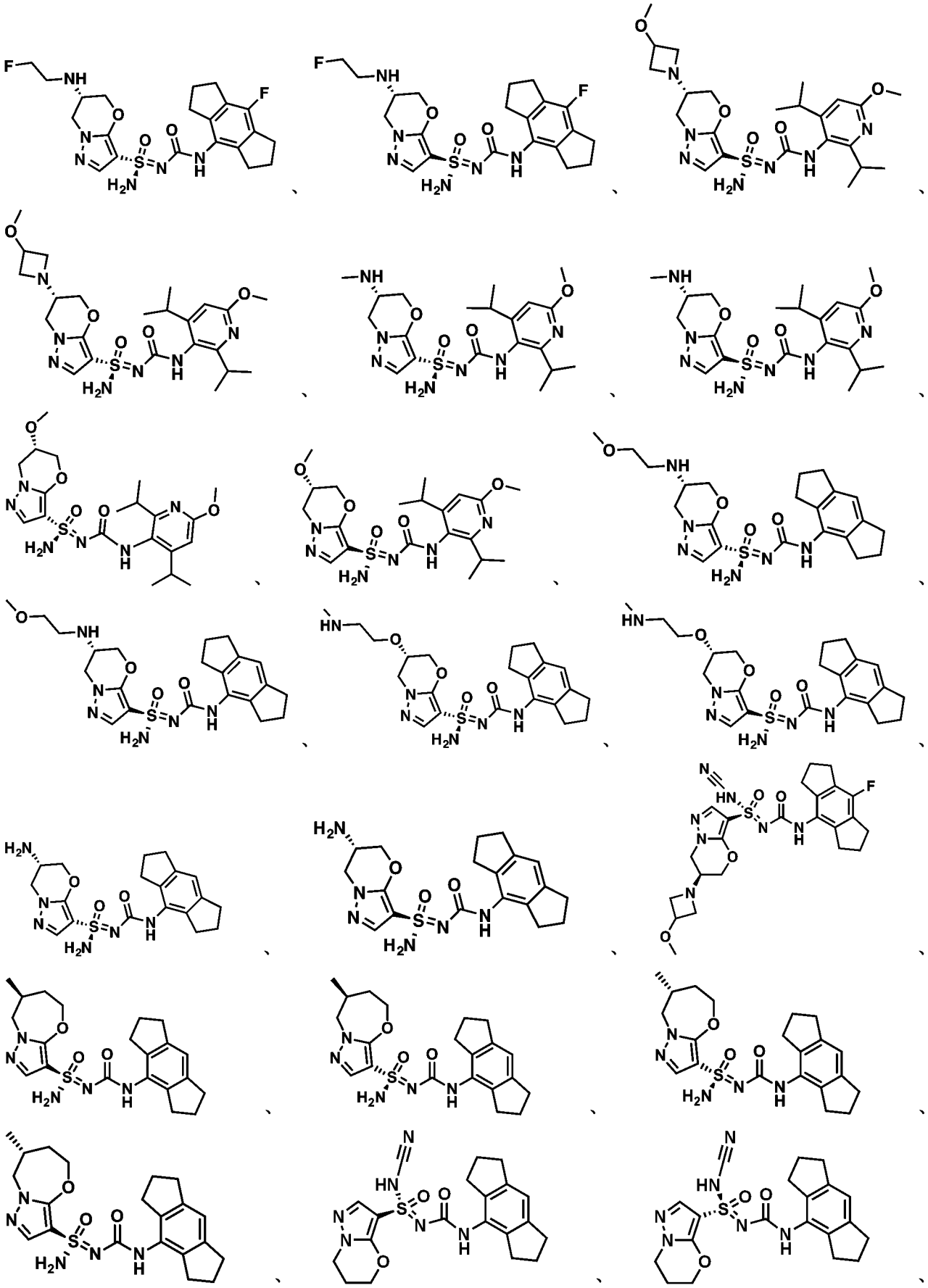
、

、

、

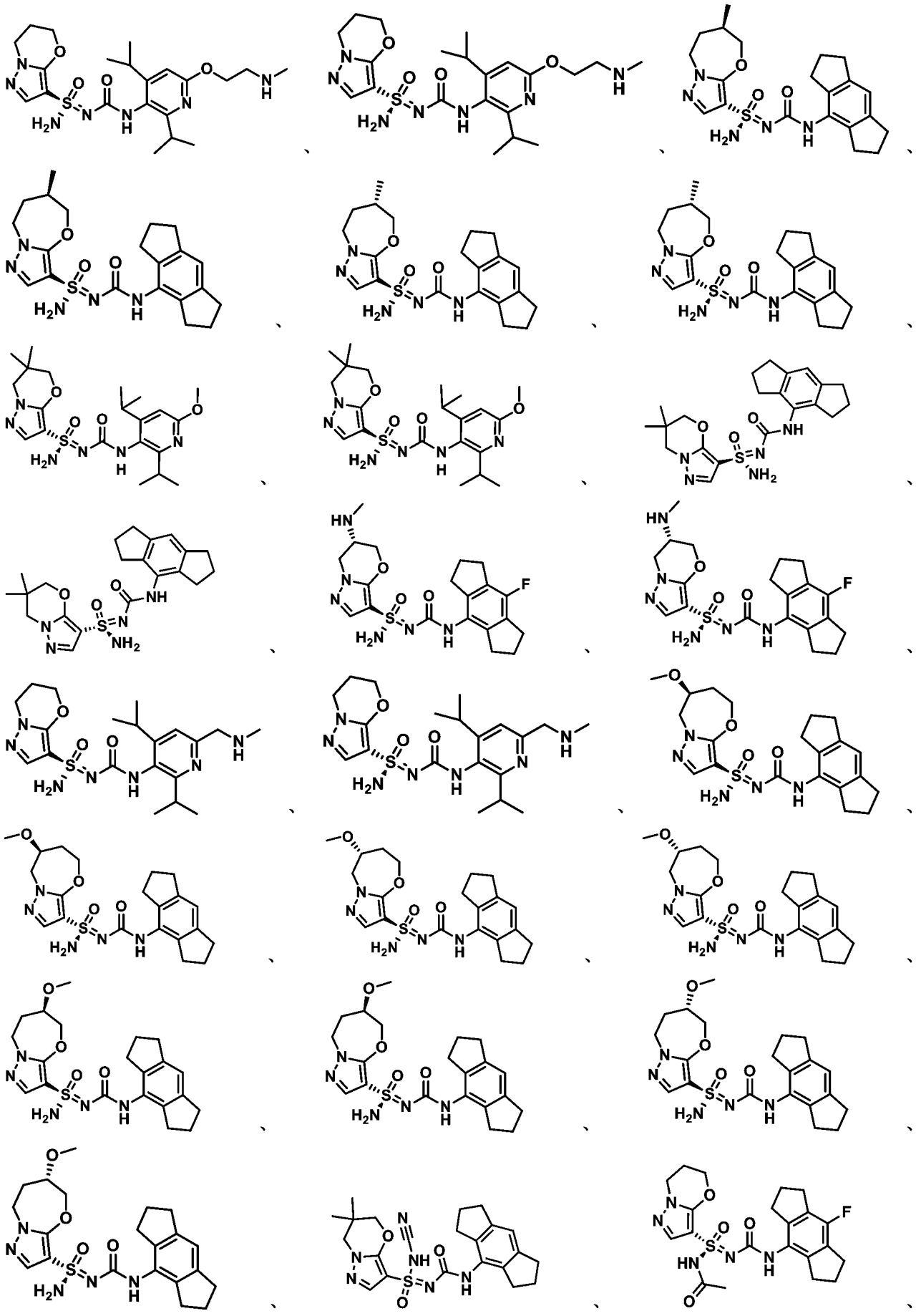
 、  、  、  、  、  或  或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體。

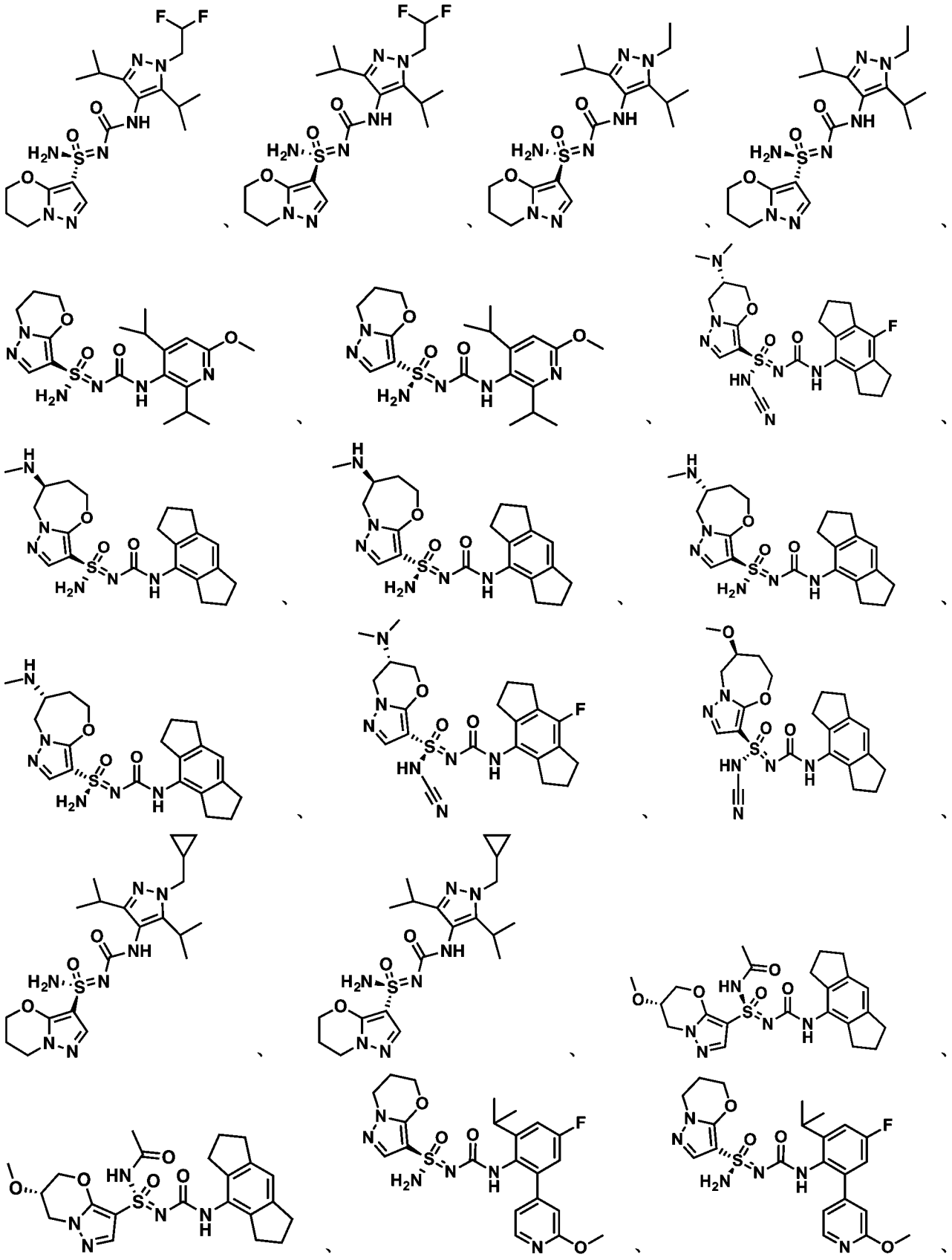
【請求項23】

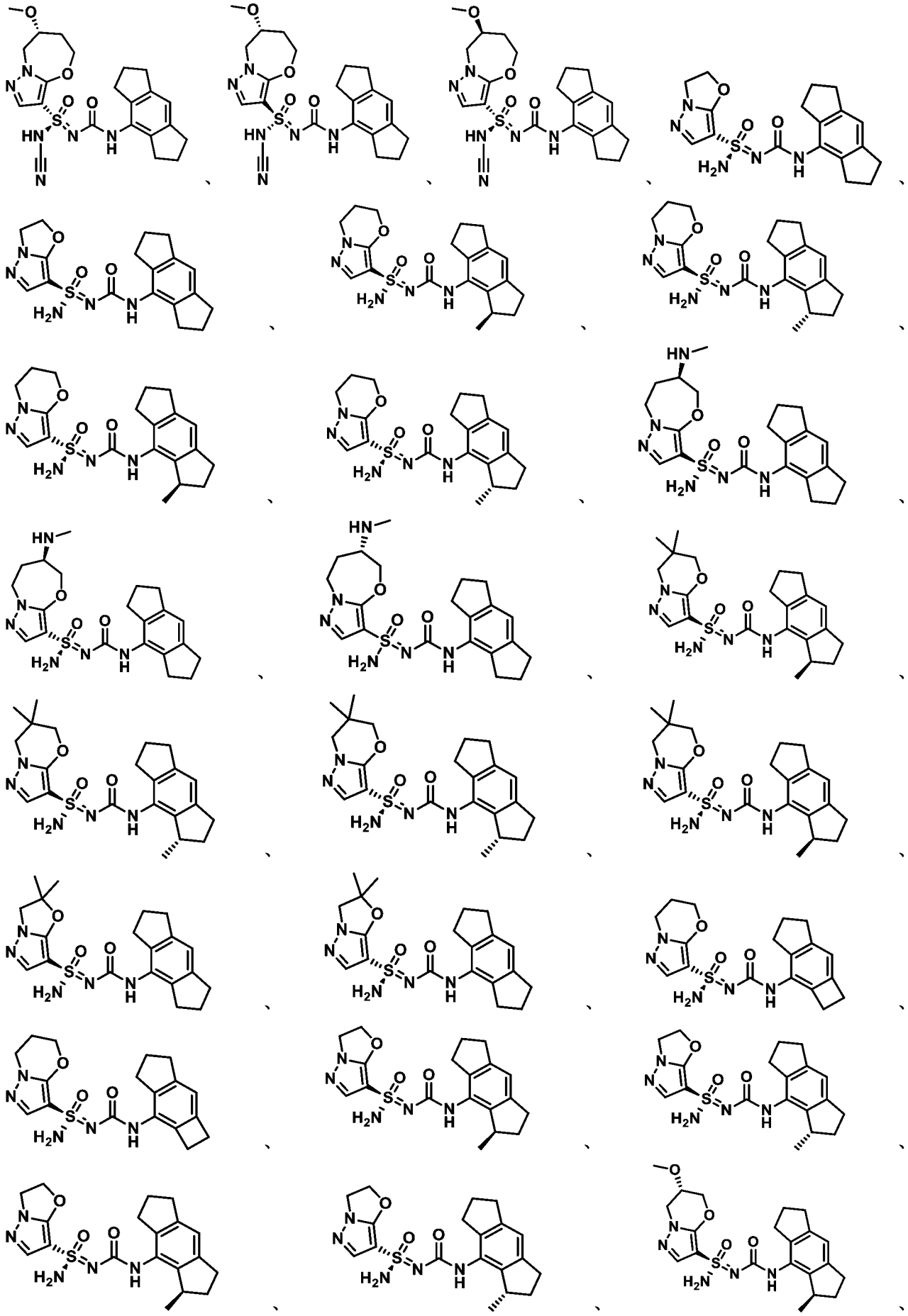
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係：

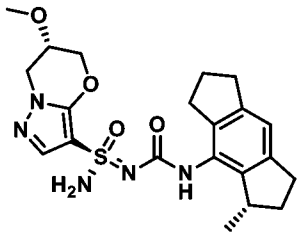
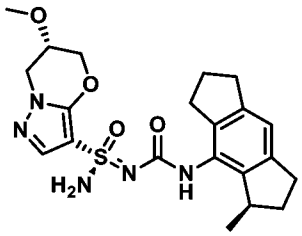
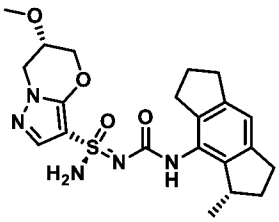
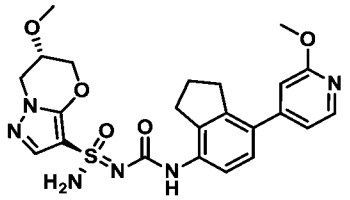
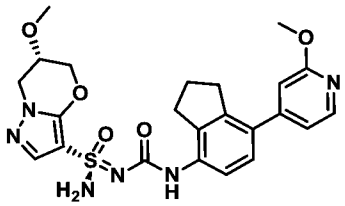
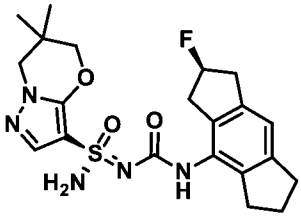
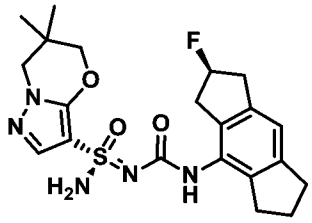
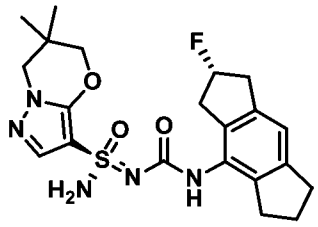
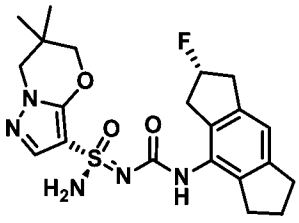
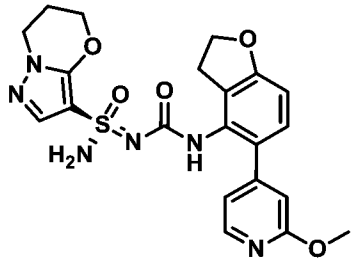
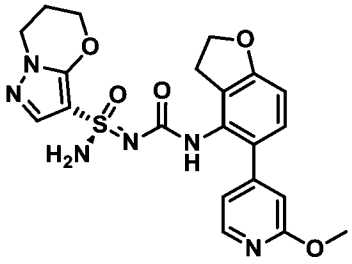
 、  、  、  、  、  、





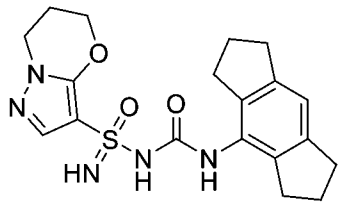
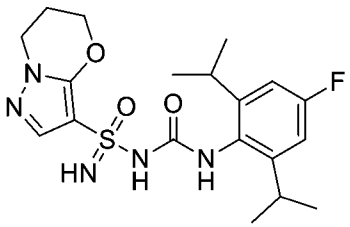
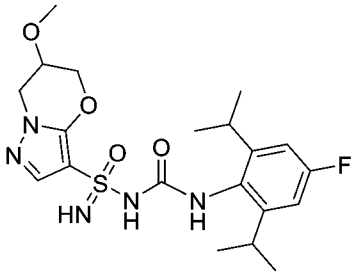
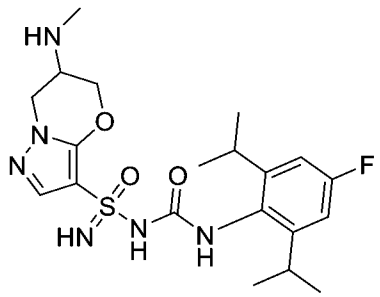
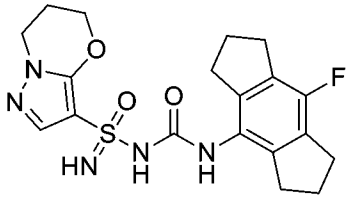
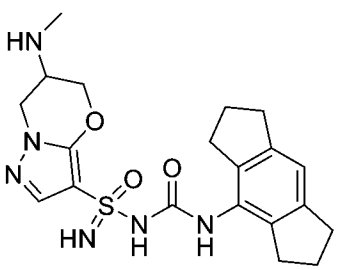


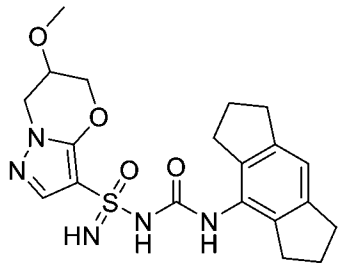
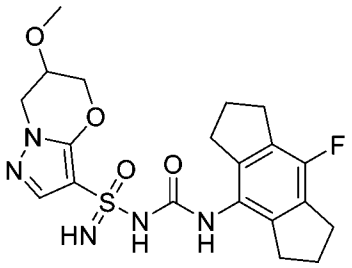
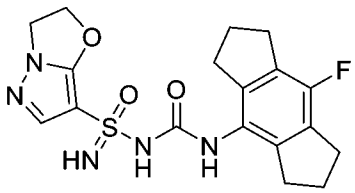
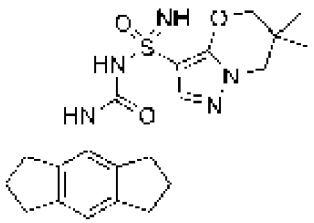
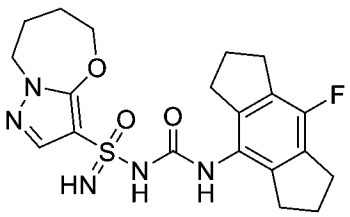
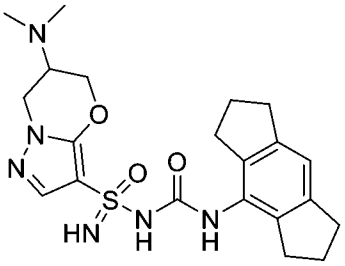
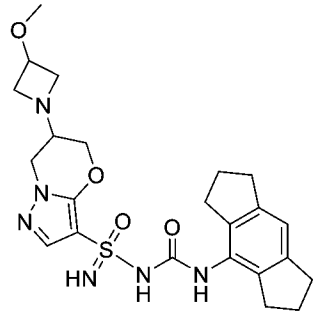
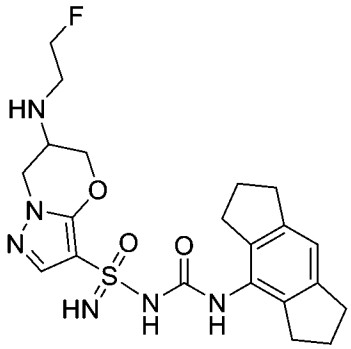
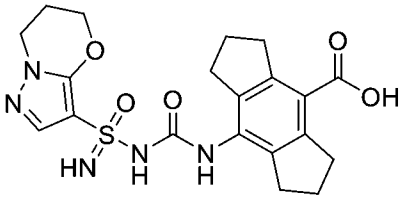
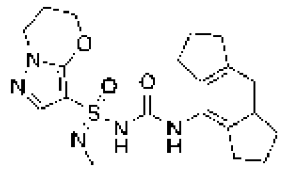


 、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體。

【請求項24】

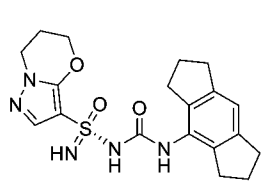
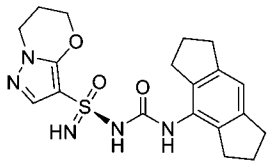
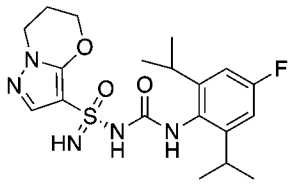
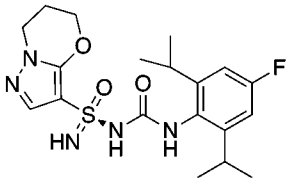
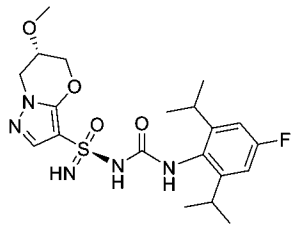
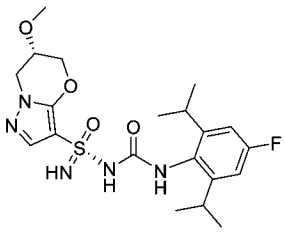
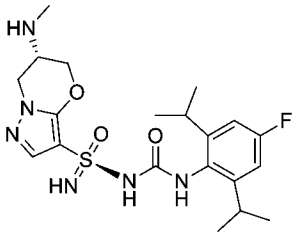
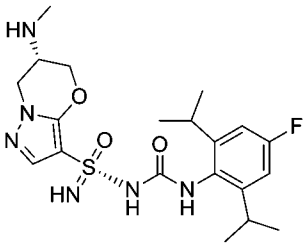
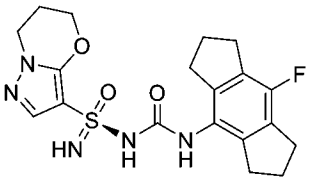
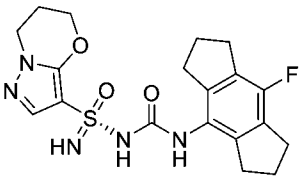
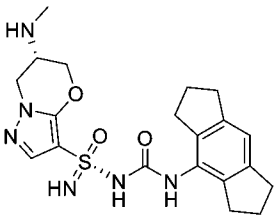
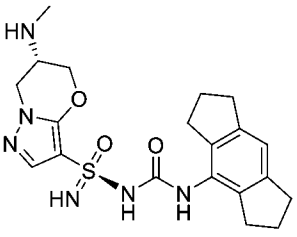
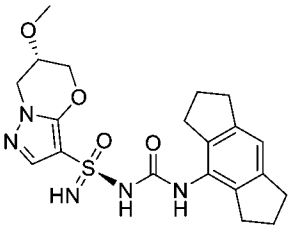
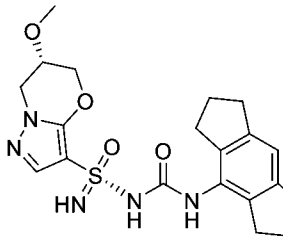
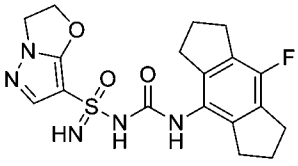
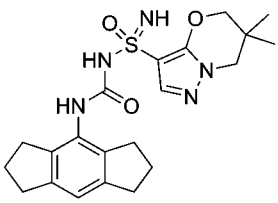
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係：

 、  、  、  、  、  、

 、  、  、  、  、  、  、  、  或  或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體。

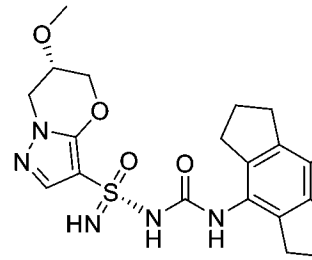
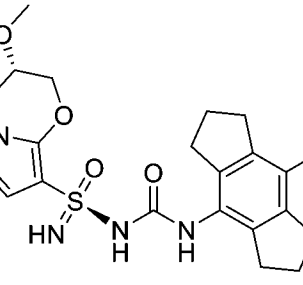
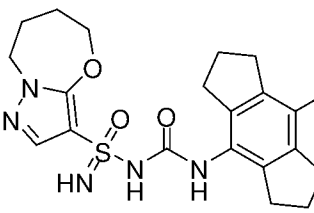
【請求項25】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

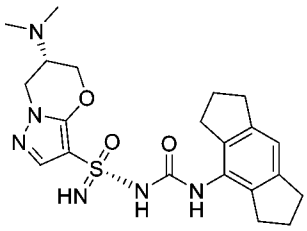
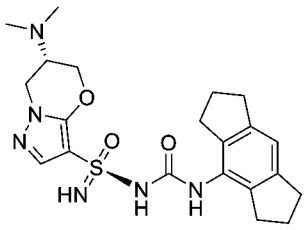
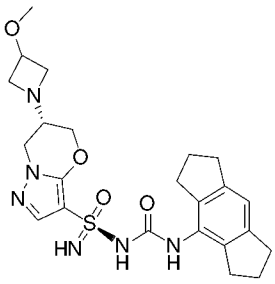
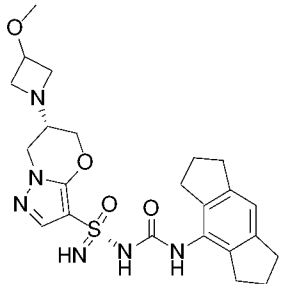
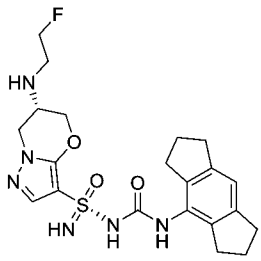
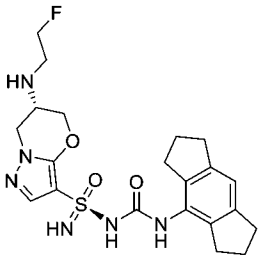
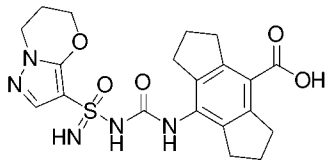
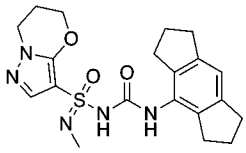
、

、

、

、

、

、

、

、

 、  、  、  、  、  、  或  或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體。

【請求項26】

一種醫藥組合物，其包括如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體及醫藥上可接受之載劑。

【請求項27】

一種如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體之用途，其用於製備治療對抑制發炎體有反應之病症之醫藥品。

【請求項28】

如請求項27之用途，其中該病症係免疫系統病症、肝病症、肺病症、皮膚病症、心血管系統病症、腎系統病症、胃腸道病症、呼吸系統病

症、內分泌系統病症、中樞神經系統(CNS)病症、發炎性病症、自體免疫病症，或癌症、腫瘤或其他惡性腫瘤。

【請求項29】

如請求項27之用途，其中該病症係選自由以下組成之群：組成型發炎、隱熱蛋白(cryopyrin)相關週期性症候群(CAPS)、穆-韋二氏症候群(Muckle-Wells syndrome，MWS)、家族性寒冷性自體發炎性症候群(FCAS)、新生兒發病性多系統發炎性疾病(NOMID)、家族性地中海熱(FMF)、TNF受體相關週期性症候群(TRAPS)、甲羥戊酸(mevalonate)激酶缺乏症(MKD)、高免疫球蛋白血症D、週期性發熱症候群(HIDS)、介白素1受體拮抗劑缺乏症(DIRA)、馬吉德症候群(Majeed syndrome)、化膿性關節炎、壞疽性膿皮病及痤瘡(PAPA)、A20之單倍體不足(haploinsufficiency)(HA20)、兒科肉芽腫性關節炎(PGA)、PLCG2相關性抗體缺乏及免疫失調(PLAID)、PLCG2相關性自體發炎、抗體缺乏及免疫失調(APLAID)、鐵粒幼細胞性貧血(sideroblastic anemia)伴B細胞免疫缺陷、週期性發熱、發育遲緩(SIFD)、史維特氏症候群(Sweet's syndrome)、慢性非細菌性骨髓炎(CNO)、慢性復發性多病灶性骨髓炎(CRMO)及滑膜炎、痤瘡、膿皰病、骨肥厚、骨炎症候群(SAPHO)、多發性硬化(MS)、1型糖尿病、牛皮癬、類風濕性關節炎、貝切特氏病(Behcet's disease)、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、施尼茨勒症候群(Schnitzler syndrome)、特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病症(COPD)、抗類固醇性氣喘、石棉肺、矽肺病、囊性纖維化、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、腦型瘧疾、由肺炎球菌性腦膜炎引起之腦損傷、

2型糖尿病、動脈粥樣硬化、肥胖症、痛風、假性痛風、眼病、眼睛上皮病、年齡相關性黃斑退化(AMD)、角膜感染、眼色素層(uveitis)、乾眼、腎病、慢性腎病、草酸鹽腎病變、糖尿病性腎病變、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病、接觸過敏、曬傷、骨關節炎、全身性幼年型特發性關節炎、成人發作性斯蒂爾病(adult-onset Still's disease)、復發性多軟骨炎、化膿性汗腺炎(HS)、多肌炎、中風、心肌梗塞、移植物抗宿主病、高血壓、結腸炎、腹主動脈瘤、心包炎、德雷斯勒症候群(Dressler's syndrome)及缺血再灌注損傷。

【請求項30】

如請求項27之用途，其中該病症係發炎性腸病、乳糜瀉、結腸炎、代謝症候群、類風濕性關節炎、肝脂肪變性、脂肪肝病、肝纖維化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、狼瘡、狼瘡性腎炎、痛風、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、高血壓、克羅恩氏病(Crohn's disease)、發炎性腸病(IBD)、帕金森氏病或阿茲海默氏病。