



(21)申請案號：111104096

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/06 (2006.01)

C07D405/06 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61K31/4196(2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/4704(2006.01)

(30)優先權：2016/01/29

美國

62/288,487

2016/04/11

美國

62/320,893

(71)申請人：美商維它藥物有限責任公司(美國) VITAE PHARMACEUTICALS, LLC (US)
美國

(72)發明人：克瑞蒙 大衛 A CLAREMON, DAVID A. (US)；迪拉德 羅倫斯 維尼 DILLARD, LAWRENCE WAYNE (US)；范怡 FAN, YI (CN)；洛特斯塔 史蒂芬 D LOTESTA, STEPHEN D. (US)；辛格 瑟瑞許 B SINGH, SURESH B. (US)；提斯 柯林 M TICE, COLIN M. (US)；趙偉 ZHAO, WEI (CN)；莊 凌航 ZHUANG, LINGHANG (US)

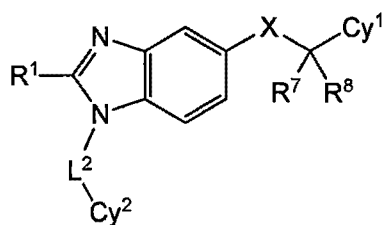
(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：7 共 253 頁

(54)名稱

ROR- γ 調節劑

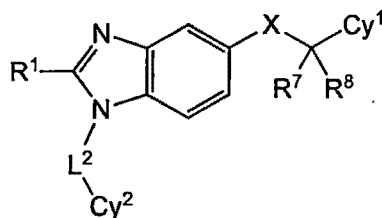
(57)摘要

本發明乃有關用於治療由 ROR γ 傳介之疾病與疾患之式 I 之新穎化合物：

(I)；

其醫藥上可接受之鹽、及其醫藥組成物。亦提供包含式 I 新穎化合物之醫藥組成物及其用於治療一或多種發炎性、代謝性、自體免疫與其他疾病或疾患之方法。

Provided are novel compounds of Formula I:

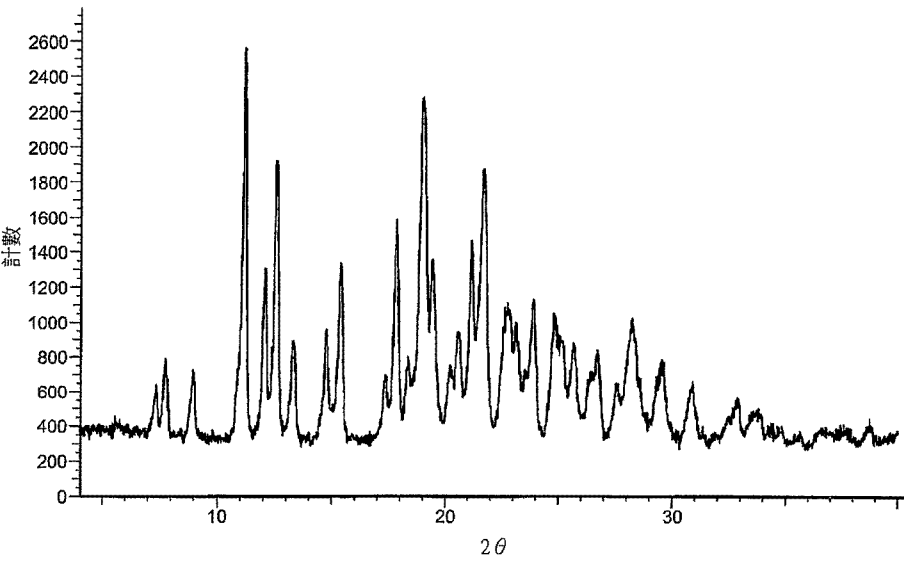


(I)；

pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions thereof, which are useful in the treatment of diseases and disorders mediated by ROR γ . Also provided are pharmaceutical

compositions comprising the novel compounds of Formula I and methods for their use in treating one or more inflammatory, metabolic, autoimmune and other diseases or disorders.

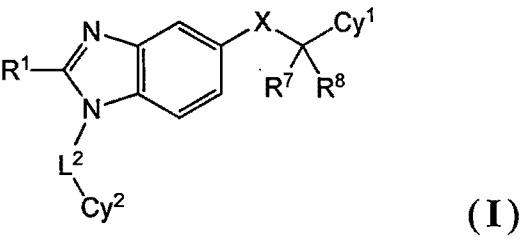
指定代表圖：



第1圖

符號簡單說明：
該代表圖無元件符號
及其所代表之意義。

特徵化學式：



發明摘要

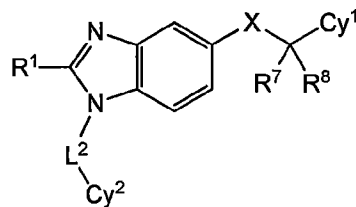
【發明名稱】(中文/英文)

ROR- γ 調節劑

MODULATORS OF ROR-GAMMA

【中文】

本發明乃有關用於治療由 ROR γ 傳介之疾病與疾患之式 I 之新穎化合物：

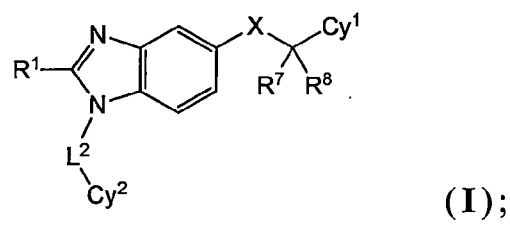


(I)；

其醫藥上可接受之鹽、及其醫藥組成物。亦提供包含式 I 新穎化合物之醫藥組成物及其用於治療一或多種發炎性、代謝性、自體免疫與其他疾病或疾患之方法。

【英文】

Provided are novel compounds of Formula I:



pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions thereof, which are useful in the treatment of diseases and disorders mediated by $ROR\gamma$. Also provided are pharmaceutical compositions comprising the novel compounds of Formula I and methods for their use in treating one or more inflammatory, metabolic, autoimmune and other diseases or disorders.

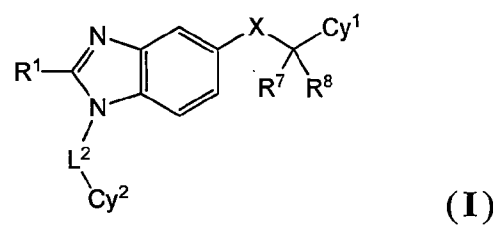
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

該代表圖無元件符號及其所代表之意義。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

ROR- γ 調節劑

MODULATORS OF ROR-GAMMA

相關申請案

【0001】 本申請案請求 2016 年 1 月 29 日提出申請之美國臨時申請案 No. 62/288,487 及 2016 年 4 月 11 日提出申請之美國臨時申請案 No. 62/320,893 之優先權，其中每一個之內容均併入本文以資參考。

【技術領域】

【0002】 本揭示內容係有關新穎之視網酸受體相關孤兒受體 γ (“ROR- γ ”)調節劑、其製法、含彼等調節劑之醫藥組成物，及其於治療由 ROR γ 傳介之發炎性、代謝性、自體免疫與其他疾病之用途。

【先前技術】

【0003】 視網酸受體相關孤兒受體(ROR)係類固醇激素核受體超家族中轉錄因子之子族(Jetten & Joo (2006) Adv. Dev. Biol. 2006, 16, 313-355)。ROR 家族由 ROR α 、ROR β 與 ROR γ 組成，其各自由不同基因(於人類中：分別為 *RORA*、*RORB* 與 *RORC*；於小鼠中：分別為 *rora*、*rorb* 與 *rorc*)編碼。ROR 含多數核受體共有之四個主要功能區：N 端功能區、由兩個鋅指模體所組成之高度保留之 DNA 結合功能區(DBD)、鉸鏈功能區、與配體結合功能區(LBD)。

各 ROR 基因產生只有其 N 端功能區不同之數個同功型。ROR γ 具有兩個同功型：ROR γ 1 與 ROR γ 2(亦已知為所謂 ROR γ t)。ROR γ 係指 ROR γ 1 及/或 ROR γ t。ROR γ 1 於包括胸腺、肌肉、腎臟與肝臟之多種組織中表現，惟 ROR γ t 僅於免疫系統之細胞中表現，在胸腺生成及數個次級淋巴組織發育中具關鍵作用，為 Th17 細胞分化之重要調控劑(Jetten, 2009, Nucl. Recept. Signal., 7:e003, doi:10.1621/nrs.07003, Epub 2009 Apr 3)。

【0004】 Th17 細胞是優先產生促發炎性細胞介素 IL-17A、IL-17F、IL-21 與 IL-22 之 T 助手細胞之子集。Th17 細胞與其效應物分子，例如 IL-17、IL-21、IL-22、GM-CSF 及 CCL20，與數種自體免疫性與發炎性疾病，例如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、多發性硬化症、牛皮癬、發炎性腸道疾病、過敏症與氣喘之發病機制相關(Maddur et al., 2012, Am. J. Pathol., 181:8-18)。最近之研究結果證實 IL17 與 Th17 細胞在痤瘡發病機制中之作用(Thiboutot et al., 2014, J. Invest. Dermatol., 134(2):307-10, doi: 10.1038/jid.2013.400 ; Agak et al., 2014, J. Invest. Dermatol., 134(2):366-73, doi: 10.1038/jid.2013.334, Epub 2013 Aug 7)。Th17 細胞亦為與發炎相關之子宮內膜異位症(一種慢性發炎性疾病)之強力誘導因子(Hirata et al., 2010, Endocrinol., 151:5468-5476 ; Hirata et al., 2011, Fertil Steril., Jul; 96(1):113-7, doi: 10.1016/j.fertnstert. 2011.04.060, Epub 2011 May 20)。此外，Th17 細胞在實驗性自體免

疫性腦脊髓炎(EAE)、膠原蛋白誘發關節炎(CIA)及佐劑誘發關節炎(AIA)之小鼠自體免疫性模式中具關鍵角色(Bedoya et al., 2013, Clin. Dev. Immunol., 2013: 986789. Epub 2013 Dec 26。Th17細胞在發炎性與自體免疫性疾病過程中被活化，並負責聚集其他發炎性細胞類型，特別是嗜中性白血球，以傳介在標靶組織中之病理作用(Miossec & Kolls, 2012, Nature Rev., 11:763-776；Korn et al., 2009, Annu. Rev. Immunol., 27:485-517)。異常 Th17 細胞功能已涉及多種自體免疫性疾病，包括多發性硬化症與類風濕性關節炎。自體免疫性疾病被認為係由效應物與調控 T 細胞間之平衡崩解所引起(Solt et al., 2012, ACS Chem. Biol., 7:1515-1519, Epub 2012 July 9)。ROR γ t 對 Th17 細胞分化與 Th17 細胞致病作用之重要性可由以下事實證明：ROR γ t 缺失小鼠具有非常少之 Th17 細胞且 EAE 之嚴重度降低(Ivanov et al., 2006, Cell, 126:1121-1133)。

【0005】 最近，產生 IL-17 之嗜中性白血球已被確認促進發炎而導致角膜與其他組織中之微生物清除與 IL-17 相關組織之損傷(Taylor et al., 2014, J. Immunol, 192:3319-3327；Taylor et al., 2014, Nat. Immunol., 15：143-151)，證實抑制 ROR γ 活性之化合物在治療角膜潰瘍及與表現 IL-17 嗜中性白血球相關之其他疾病與疾患中之作用。

【0006】 晝夜節律係由內源晝夜生理時鐘調節之行為與生理變化之每日週期。一些研究已建立核受體(包括 ROR γ)功能與表現、晝夜週期調控迴路、與各種生理過程

調節間之連結[Jetten (2009) op. cit.]。

【0007】 阻塞型睡眠呼吸中止症候群(OSAS)係由 T 淋巴細胞調控之慢性發炎性疾病。OSAS 病患之周邊 Th17 細胞頻率、IL-17 與 ROR γ t 的量顯著增加(Ye et al., 2012, *Mediators Inflamm.*, 815308, doi: 10.1155/2012/815308, Epub 2012 Dec 31)。

【0008】 一些研究已提供癌症中 ROR 角色之證據。ROR γ 表現缺失小鼠展現經常轉移至肝臟與脾臟之胸腺淋巴瘤之高發生率。於腫瘤微環境中，Th17 相關基因(包括 ROR γ)之高度表現與高量 Th17 細胞已顯示與包括肺癌、胃癌、乳癌與結腸癌之各種癌症之不良預後相關聯(Tosolini et al., 2011, *Cancer Res.*, 71:1263-1271, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907, Epub 2011 Feb 8 ; Su et al., 2014, *Immunol. Res.*, 58:118-124, doi: 10.1007/s12026-013-8483-y, Epub 2014 Jan 9 ; Carmi et al., 2011, *J. Immunol.*, 186:3462-3471, doi: 10.4049/jimmunol.1002901, Epub 2011 Feb 7 ; Chen et al., 2013, *Histopathology*, 63:225-233, doi: 10.1111/his.12156, Epub 2013 Jun 6)。最近之證據亦顯示，ROR γ 於轉移性去勢抗性攝護腺癌腫瘤中之過度表現與擴增，以及 ROR γ 拮抗劑於表現多發性雄激素受體之異種移植攝護腺癌模式中，抑制腫瘤生長。參見例如，*Nature Medicine*, March 28, 2016, advance online publication, doi: 10.1038/nm.4070。

【0009】 ROR γ 亦已被確認於脂質/葡萄糖恆穩狀態

中具調控角色，並涉及代謝症候群、肥胖症(Meissburger et al., 2011, EMBO Mol. Med., 3:637-651)、肝脂肪變性(hepatosteatorosis)、胰島素抗性與糖尿病。

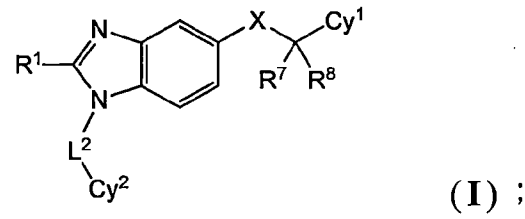
【0010】 下述參考文獻進一步支撐 ROR γ 於發炎性、代謝性、晝夜週期效應、癌症、與自體免疫性疾病與疾患之發病機制中之角色：Chang et al., 2012, J. Exp. Pharmacol., 4:141-148；Jetten et al., 2013, Frontiers Endocrinol., 4:1-8；Huh & Littman, 2012, Eur. J. Immunol., 42:2232-2237；Martinez et al., 2008, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1143:188-211；Pantelyushin et al., 2012, J. Clin. Invest., 122:2252-2256；Jetten & Ueda, 2002, Cell Death Differen., 9:1167-1171；Solt et al., 2010, Curr. Opin. Lipidol., 21:204-211。

【0011】 鑑於 ROR γ 在疾病發病機制扮演的角色，抑制 ROR γ 活性及 Th17 細胞分化與活性，包括 IL17 生產，具有顯著之治療效益。抑制 ROR γ 活性，因此於治療由 ROR γ 傳介之例如發炎性、自體免疫性、代謝性、晝夜週期效應、癌症、及其他疾病中具效用之化合物見述於專利 WO 2014/179564 與 WO 2015/116904。然而，對於調節 ROR γ 且可用於治療疾病之新穎及改良之藥物之開發仍持續有所需求。

【發明內容】

【0012】 頃發現，本文所述之化合物、及其醫藥上可接受之組成物為 ROR γ 之有效調節劑(參見例如，表 3)。此

類化合物包括具下式 I 者：



或其醫藥上可接受之鹽，其中各 Cy¹、Cy²、L²、R¹、R⁷、R⁸、與 X 如本文之界定及說明。

【0013】 所提供之化合物可單獨使用(即，呈單一療法)或與治療本文所述任何適應症有效之一或多種其他治療劑組合使用。

【圖式簡單說明】

【0014】 第 1 圖描繪(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-130.1) HCl 鹽之粉末 X 射線繞射圖。

【0015】 第 2 圖描繪(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-130.1)游離鹼之粉末 X 射線繞射圖。

【0016】 第 3 圖描繪第 I 型(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-11.1)之粉末 X 射線繞射圖。

【0017】 第 4 圖描繪第 II 型(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯

基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-11.1)之粉末 X 射線繞射圖。

【0018】 第 5 圖描繪第 III 型(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-11.1)之粉末 X 射線繞射圖。

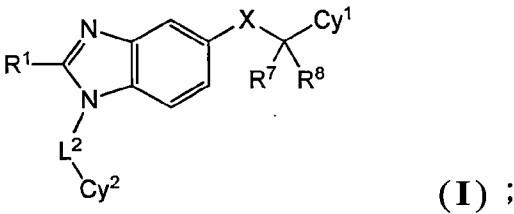
【0019】 第 6 圖描繪(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-131.1) HCl 鹽之粉末 X 射線繞射圖。

【0020】 第 7 圖描繪(R)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-132.1)游離鹼之粉末 X 射線繞射圖。

【實施方式】

1. 化合物之一般說明

【0021】 於特定具體實例中，本揭示內容提供下式 I 之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中

X 為 -C(O)NH- 或 -NHC(O)-；

R¹ 為 (C₁-C₄) 烷基 -C(=O)OR^c、鹵基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-

C₄)烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷氧基、-NR^dR^e、單環雜環基、或單環環烷基，其中該(C₁-C₄)烷基視需要經-OR^c取代，該單環雜環基視需要經(C₁-C₄)烷基或=O 取代，及該單環環烷基視需要經-C(=O)OR^c、-CN、或一或多個鹵基取代；

L² 為 CH₂、CHMe、或環丙基；

Cy¹ 為芳基、雜芳基、雜環基、或環烷基，各者視需要經獨立地選自 R⁵ 之 1 至 3 個基團取代；

Cy² 為芳基、雜芳基、或雜環基，各者視需要經獨立地選自 R⁶ 之 1 至 3 個基團取代；

R⁵ 與 R⁶ 係各自獨立地選自鹵基、-CN、-OR^c、-NR^dR^e、-S(O)_kR^b、-NR^cS(O)₂R^c、-S(O)₂NR^dR^e、-C(=O)OR^c、-OC(=O)OR^c、-OC(=O)R^c、-OC(=S)OR^c、-C(=S)OR^c、-OC(=S)R^c、-C(=O)NR^dR^e、-NR^cC(=O)R^c、-C(=S)NR^dR^e、-NR^cC(=S)R^c、-NR^cC(=O)OR^c、-OC(=O)NR^dR^e、-NR^c(C=S)OR^c、-OC(=S)NR^dR^e、-NR^cC(=O)NR^dR^e、-NR^c(C=S)NR^dR^e、-C(=S)R^c、-C(=O)R^c、側氧基、(C₁-C₆)烷基、環烷基、-(CH₂)₁₋₄-環烷基、雜環基、-(CH₂)₁₋₄-雜環基、芳基、-NHC(=O)-雜環基、-NHC(=O)-環烷基、-(CH₂)₁₋₄-芳基、雜芳基與-(CH₂)₁₋₄-雜芳基，其中存在 R⁵ 與 R⁶ 各個所述(C₁-C₆)烷基、環烷基、-(CH₂)₁₋₄-環烷基、雜環基、-(CH₂)₁₋₄-雜環基、芳基、-(CH₂)₁₋₄-芳基、雜芳基與-(CH₂)₁₋₄-雜芳基取代基中之該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基部分進一步視需要經一或多個鹵基、OR^c、-NO₂、-CN、-NR^cC(=O)R^c、-NR^dR^e、-S(O)_kR^b、-C(=O)OR^c、-C(=O)NR^dR^e、-C(=O)R^c、(C₁-C₃)烷基、鹵基

(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基、或鹵基(C₁-C₃)烷氧基取代；

R⁷ 與 R⁸ 各自獨立地為氫、OR^c、-C(=O)OR^c、單環雜環基、鹵苯基、或(C₁-C₃)烷基，其中該(C₁-C₃)烷基視需要經 OR^c、-NR^dR^e、-O(C₁-C₃)烷基-C(=O)OR^c、-C(=O)OR^c、-C(=O)NR^dR^e、或鹵苯基取代；

k 為 0、1 或 2；

各 R^b 係獨立地選自氫與視需要經 OH、-O(C₁-C₃)烷基、-C(O)O(C₁-C₃)烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₃)烷基、或-C(O)N((C₁-C₃)烷基)₂ 取代之(C₁-C₃)烷基；

各 R^c 係獨立地選自氫與視需要經一或多個鹵基取代之(C₁-C₃)烷基；及

各 R^d 與 R^e 係獨立地選自氫與(C₁-C₃)烷基。

2. 化合物及界定

【0022】 本文所用之“鹵基”與“鹵素”等詞係指選自氟(氟基、-F)、氯(氯基、-Cl)、溴(溴基、-Br)、與碘(碘基、-I)之原子。

【0023】 單獨使用或為較大部分體(moiety)例如“鹵烷基”一部分之“烷基”，除非另行指明，否則意指具有 1 至 10 個碳原子之飽和單價直鏈或支鏈烴基團，包括，舉例而言，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等。“單價”意指連接於該分子其餘部分之一點。

【0024】 “鹵烷基”或“鹵環烷基”等詞包括單鹵烷基、多鹵烷基、與全鹵烷基，其中鹵素係獨立地選自氟、氯、與溴。

【0025】 “環烷基”一詞係指具有，除非另行指明，否則為 3 至 10 個碳環原子之環狀烴。單環環烷基包括，惟不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、與環辛基。應理解的是，於指明時，環烷基或環脂族基之視需要取代基可出現於任何可取代位置，包括，例如，連接該環烷基或環脂族基之位置。

【0026】 單獨使用或於如“芳烷基”、“芳烷氧基”、或“芳基氧烷基”中為較大部分體一部分之“芳基”一詞係指具有，除非另行指明，否則總共 6 至 10 個環員之芳族碳環系。“芳基”一詞可與“芳基環”、“芳基”、“芳基部分”或“芳基基團”等詞互換使用。於特定具體實例中，“芳基”係指包括，惟不限於，苯基(縮寫為“Ph”)、萘基等之芳族環系。應理解的是，於指明時，芳基之視需要取代基可出現於任何可取代位置，包括，例如，連接該芳基之位置。

【0027】 單獨使用或於如“雜芳基烷基”、“雜芳基烷氧基”、或“雜芳基胺烷基”中為較大部分體一部分之“雜芳基”一詞係指含有選自 N、O、與 S 之 1 至 4 個雜原子之 5 至 12 員芳族基團。“雜芳基”一詞可與“雜芳基環”、“雜芳基”、或“雜芳族”等詞互換使用。雜芳基可為單環或雙環。單環雜芳基包括，舉例而言，噻吩基、呋喃基、吡咯基、

咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基。

【0028】 雙環雜芳基包括其中單環雜芳基環與一或多個芳基或雜芳基環稠合之基團。非限制性實例包括吡啶基、苯并噁唑基、苯并側氧雜二氮雜環戊烯基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹啉基、喹噁啉基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡吡基、噁吟基、蔡啶基、與噻啶基。應理解的是，於指明時，雜芳基之視需要取代基可出現於任何可取代位置，包括，例如，連接該雜芳基之位置。

【0029】 “雜環基”一詞意指含有獨立地選自 N、O、與 S 之 1 至 4 個雜原子之 4 至 12 員飽和或部分不飽和雜環。“雜環”、“雜環基”、“雜環基環”、“雜環狀基”、“雜環狀部分體”、與“雜環基團”等詞於本文中可互換使用。雜環基環可連接於產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處之其側基。雜環基可為單環或雙環。單環飽和或部分不飽和雜環基之實例包括，惟不限於，四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、哌啶基、噁唑啶基、哌吡基、二氧雜環己烯基、二氧雜環戊烯基、嗎啉基、二氫呋喃基、二氫吡喃基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫嘧啶基、與四氫嘧啶基。雙環雜環基包括，例如，與另一不飽和雜環基團、環烷基、或芳族或雜芳基環稠合之不飽和雜環基團，例如舉例而言，苯并二氧雜環戊烯基、二氫

苯并二氧雜環己烯基、6,7-二氫-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基、1,2-二氫喹啉基、二氫苯并呋喃基、四氫奈啶、吲哚啉酮、二氫吡咯并三唑、喹啉酮、二氧雜螺癸烷。應理解的是，於指明時，雜環基之視需要取代基可出現於任何可取代位置，包括，例如，連接該雜環基之位置。

【0030】 本文所用之“個體”與“病患”等詞可互換使用，意指需要治療之哺乳動物，例如陪伴動物(例如，狗、貓等)、農畜(例如，牛、豬、馬、綿羊、山羊等)與實驗動物(例如，大鼠、小鼠、天竺鼠等)。通常，個體為需要治療之人類。

【0031】 所揭示化合物之某些可呈各種立體異構物型存在。立體異構物係僅於其空間排列不同之化合物。鏡像異構物為其鏡像不可重疊之立體異構物對，最常見者為由於其含有作為掌性中心之經不對稱取代之碳原子。“鏡像異構物”意指具有互為鏡像且不可重疊之分子對者。非鏡像異構物係含二或多個經不對稱取代之碳原子之立體異構物。結構式中符號“*”表示掌性碳中心之存在。“R”與“S”表示一或多個掌性碳原子周圍取代基之組態。因此，“R*”與“S*”表示一或多個掌性碳原子周圍取代基之相對組態。

【0032】 於所述基團開頭或終端之本文所用之連字號(“-”)表示所述基團連接於所界定基團之點。舉例而言， $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 環烷基意指該基團係經由磺醯基而連接。

【0033】 “消旋物”或“消旋混合物”意指等莫耳量之二鏡像異構物之化合物，其中此類混合物未展現光學活性，亦即，不旋轉偏振光平面。

【0034】 “幾何異構物”意指異構物與碳-碳雙鍵、環烷基環、或橋接雙環系關聯之取代基原子之位向不同之異構物。於碳-碳雙鍵每一側之原子(H 以外)可為 E (取代基在碳-碳雙鍵之相對側)或 Z (取代基之位向在同側)組態，“R”、“S”、“S*”、“R*”、“E”、“Z”、“順”與“反”指示相對於核心分子之組態。於所揭示化合物以結構命名或敘述而未指示幾何異構物型時，應被理解為該名稱或結構涵蓋不含其他幾何異構物之一幾何異構物、幾何異構物之混合物、或所有幾何異構物之混合物。

【0035】 本文中之化合物可利用以鏡像異構物富集之混合物鏡像特異性合成或解析，製備為個別鏡像異構物。習知解析技術包括使用光學活性酸形成鏡像異構物對各異構物之游離鹼鹽(隨後該游離鹼之分級結晶及再生)；使用光學活性胺形成鏡像異構物對各鏡像異構物之酸型鹽(隨後該游離酸之分級結晶及再生)；使用光學純酸、胺或醇形成鏡像異構物對之各鏡像異構物之酯或鹽胺(隨後該掌性助劑的層析分離及移除)；或使用各種熟知層析方法解析起始物質或者最終產物之鏡像異構物混合物。

【0036】 當所揭示化合物之立體化學以結構命名或敘述時，該經命名或敘述之立體異構物相對於所有其餘立體異構物為至少 60%、70%、80%、90%、99%或 99.9%以

重量計純度。相對於所有其餘立體異構物之以重量百分比計之純度係一立體異構物之重量與其餘立體異構物重量之比率。當單一鏡像異構物係以結構命名或敘述時，該經敘述或命名之鏡像異構物係至少 60%、70%、80%、90%、99% 或 99.9% 以重量計之光學純度。以重量計之百分比光學純度係該鏡像異構物與該鏡像異構物重量加上其餘光學異構物之比率。

【0037】 當所揭示化合物之立體化學以結構命名或敘述，且該經命名或敘述之結構涵蓋一個以上之立體異構物(例如，於非鏡像異構物對中)時，應理解的是，其係包括所涵蓋立體異構物之一或所涵蓋立體異構物之任何混合物。進一步應理解的是，該經命名或敘述之立體異構物之立體異構物純度相對於所有其餘立體異構物為至少 60%、70%、80%、90%、99% 或 99.9% 以重量計之純度。此情形下之立體異構物純度係經由該名稱或結構所涵蓋立體異構物混合物總重除以所有立體異構物混合物總重而測定。

【0038】 當所揭示化合物以結構命名或敘述而未指示立體化學，且該化合物具有一個掌性中心時，應理解的是，該名稱或結構涵蓋無對應光學異構物之化合物之一鏡像異構物、該化合物之消旋混合物、或相對於其對應之光學異構物富集於一鏡像異構物之混合物。

【0039】 當所揭示化合物以結構命名或敘述而未指示立體化學且例如，該化合物具有一個以上掌性中心(例如，至少兩個掌性中心)時，應理解的是，該名稱或結構涵

蓋不含其他立體異構物之一立體異構物、立體異構物之混合物、或其中相對於其他立體異構物富集於一或多個立體異構物之立體異構物混合物。舉例而言，該名稱或結構可涵蓋不含其他非鏡像異構物之一立體異構物、立體異構物之混合物、或其中相對於其他非鏡像異構物富集於一或多個非鏡像異構物之立體異構物混合物。

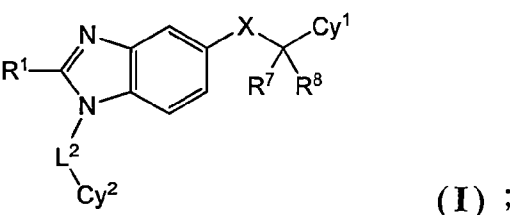
【0040】 本文中之化合物可呈醫藥上可接受之鹽型存在。供藥物用途時，本發明化合物之鹽係指無毒之“醫藥上可接受之鹽”。醫藥上可接受之鹽型包括醫藥上可接受之酸性/陰離子或鹼性/陽離子鹽。

【0041】 醫藥上可接受之鹼性/陽離子鹽包括，鈉、鉀、鈣、鎂、二乙醇胺、正甲基-D-葡萄糖胺、L-離胺酸、L-精胺酸、鉍、乙醇胺、哌啶與三乙醇胺之鹽。

【0042】 醫藥上可接受之酸性/陰離子性鹽包括，例如，乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯肼酸鹽、己基間苯二酚鹽、氫溴酸鹽、氫氯酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、與甲磺酸鹽。

3. 例示化合物之說明

【0043】 於第 1 具體實例中，本揭示內容提供下式 I 之化合物：

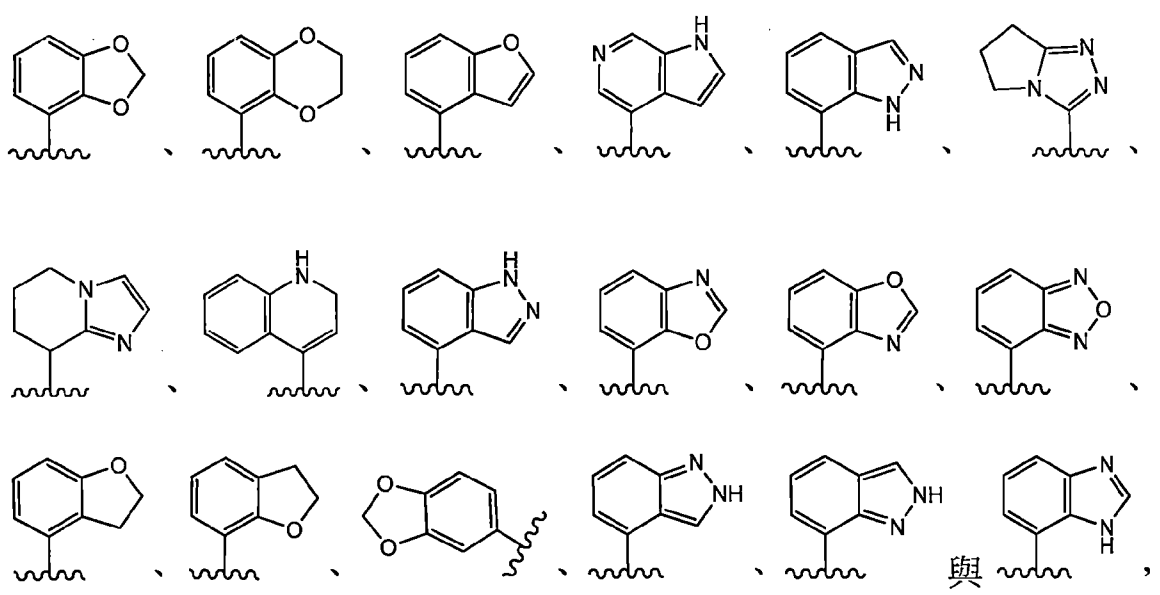


或其醫藥上可接受之鹽，其中諸變數如上文所述。

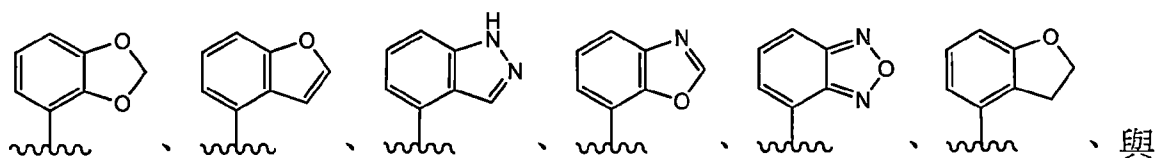
【0044】 於第 2 具體實例中，式 I 中之 Cy² 為雜芳基或雜環基，各者視需要經獨立地選自 R⁶ 之 1 至 3 個基團取代，其中其餘變數如上文式 I 所述。

【0045】 於第 3 具體實例中，式 I 中之 Cy² 為雙環雜環基或雙環雜芳基，各者視需要經獨立地選自 R⁶ 之 1 至 3 個基團取代，其中其餘變數如上文式 I 及第 2 具體實例所述。

【0046】 於第 4 具體實例中，式 I 中之 Cy² 係選自：

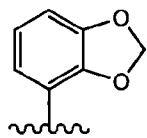


【0047】 於第 5 具體實例中，式 I 中之 Cy² 係選自：



，各者視需要經獨立地選自 R^6 之 1 至 3 個基團取代，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 2、第 3、或第 4 具體實例所述。

【0048】 於第 6 具體實例中，式 **I** 中之 Cy^2 為視需要經獨立地選自 R^6 之 1 至 3 個基團取代之



，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 1、第 2、第 3、第 4、或第 5 具體實例所述。

【0049】 於第 7 具體實例中，式 **I** 中之 Cy^2 為視需要經獨立地選自 R^6 之 1 至 3 個基團取代之單環雜芳基，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 2 具體實例所述。

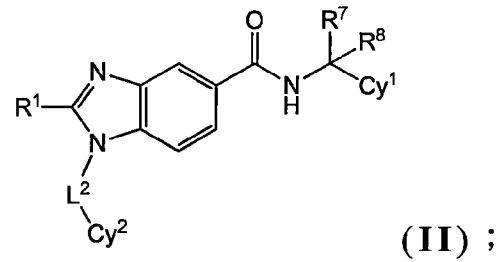
【0050】 於第 8 具體實例中，式 **I** 中之 Cy^2 為吡啶基或嘧啶基，各者視需要經獨立地選自 R^6 之 1 至 3 個基團取代，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 2 或第 7 具體實例所述。

【0051】 於第 9 具體實例中，式 **I** 中之 Cy^2 為視需要經獨立地選自 R^6 之 1 至 3 個基團取代之苯基，其中其餘變數如上文式 **I** 所述。

【0052】 於第 10 具體實例中，式 **I** 中之 L^2 為 CH_2 或 $CHMe$ ，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 1、第 2、第 3、第

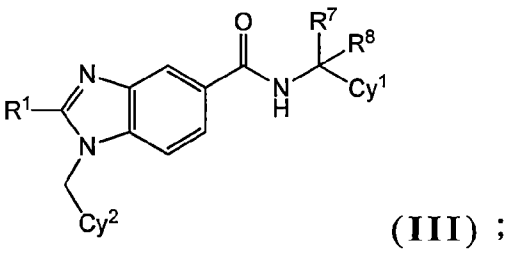
4、第 5、第 6、第 7、第 8、或第 9 具體實例所述。

【0053】 於第 11 具體實例中，該式 I 化合物為式 II：



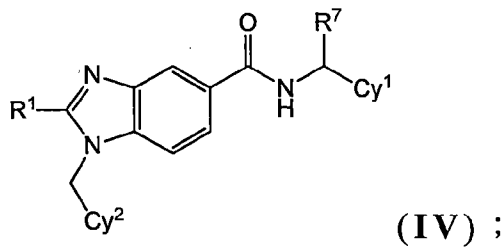
或其醫藥上可接受之鹽，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、或第 10 具體實例所述。

【0054】 於第 12 具體實例中，式 I 化合物為式 III：



或其醫藥上可接受之鹽，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、或第 11 具體實例所述。

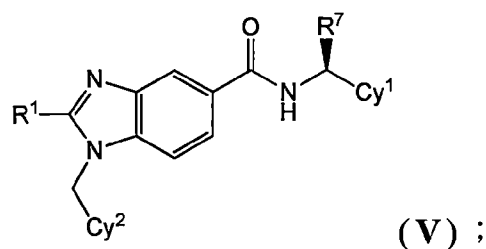
【0055】 於第 13 具體實例中，式 I 化合物為式 IV：



或其醫藥上可接受之鹽，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、

第 11、或第 12 具體實例所述。

【0056】 於第 14 具體實例中，式 I 化合物為式 V：



或其醫藥上可接受之鹽，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、或第 13 具體實例所述。

【0057】 於第 15 具體實例中，式 I 至 V 中之 Cy^1 係選自芳基、單環雜芳基、與單環雜環基，各者視需要經獨立地選自 R^5 之 1 至 3 個基團取代，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、或第 14 具體實例所述。

【0058】 於第 16 具體實例中，式 I 至 V 中之 Cy^1 係選自苯基、吡啶基、與哌啶基，各者視需要經獨立地選自 R^5 之 1 至 3 個基團取代，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、或第 15 具體實例所述。

【0059】 於第 17 具體實例中，式 I 至 V 中之 Cy^1 係視需要經獨立地選自 R^5 之 1 至 3 個基團取代之苯基或吡啶基，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、或第 16 具體實例所述。

【0060】 於第 18 具體實例中，式 I 至 V 中之 R^7 為氫、 OR^c 、或視需要經 OR^c 或 NR^dR^e 取代之 (C_1-C_3) 烷基；及 R^8 存在時為氫，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、或第 17 具體實例所述。

【0061】 於第 19 具體實例中，式 I 至 V 中之 R^7 為氫或視需要經 OR^c 取代之 (C_1-C_3) 烷基；及 R^8 存在時為氫，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、或第 18 具體實例所述。

【0062】 於第 20 具體實例中，式 I 至 V 中之 R^7 為氫或 $-(C_1-C_3)$ 烷基-OH；及 R^8 存在時為氫，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、或第 19 具體實例所述。

【0063】 於第 21 具體實例中，式 I 至 V 中之 R^1 係選自 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、環丁基、四氫呋喃基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-N((C_1-C_3)$ 烷基) $_2$ 、 $-(C_1-C_3)$ 烷基-O- (C_1-C_2) 烷基、 $-C(O)O(C_1-C_2)$ 烷基、與環丙基，其中該環丁基與環丙基各自視需要經 $C(=O)OMe$ 、 $-CN$ 、或 1 至 3 個鹵基取代，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、或第 20

具體實例所述。

【0064】 於第 22 具體實例中，式 **I** 至 **V** 中之 R^1 係選自 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、環丁基、與環丙基，其中該環丁基與環丙基各自視需要經 1 至 3 個鹵基取代，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、或第 21 具體實例所述。

【0065】 於第 23 具體實例中，式 **I** 至 **V** 中之 R^1 為鹵基 (C_1-C_4) 烷基、環丁基、或環丙基，其中該環丁基與環丙基視需要經 1 至 3 個鹵基取代，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21 或第 22 具體實例所述。

【0066】 於第 24 具體實例中，式 **I** 至 **V** 中之 R^1 為 CF_3 、 CHF_2 、環丁基、或環丙基，其中該環丁基與環丙基視需要經 1 至 2 個氟基取代，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、或第 23 具體實例所述。

【0067】 於第 25 具體實例中，式 **I** 至 **V** 中之 R^1 為 $-C(=O)OR^c$ 、 (C_1-C_4) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-NR^dR^e$ 、單環雜環基、或單環環烷基，其中其餘變數如上文式 **I** 及

第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、或第 24 具體實例所述。

【0068】 於第 26 具體實例中，式 **I** 至 **V** 中之 R^1 為環丁基、四氫呋喃基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-N((C_1-C_3) \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_2) \text{ 烷基}$ 、或環丙基，其中該環丁基與環丙基各自視需要經 $C(=O)OMe$ 、 $-CN$ 、或 1 至 3 個鹵基取代，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、或第 25 具體實例所述。

【0069】 於第 27 具體實例中，式 **I** 至 **V** 中之 R^1 係選自 (C_1-C_4) 烷氧基、環丁基、與環丙基，其中該環丁基與環丙基各自視需要經 1 至 3 個鹵基取代，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、或第 26 具體實例所述。

【0070】 於第 28 具體實例中，式 **I** 至 **V** 中之 R^5 係選自鹵基、 $-CN$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-NR^cS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^dR^e$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)NR^dR^e$ 、 $-NR^cC(=O)R^c$ 、 $-NR^cC(=O)OR^c$ 、 $-OC(=S)NR^dR^e$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-SO_2R^b$ 、與視需要經 1 至 3 個鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 1、

第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、或第 27 具體實例所述。

【0071】 於第 29 具體實例中，式 I 至 V 中之 R^5 係選自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$ 與 $-\text{SO}_2\text{R}^b$ ，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27、或第 28 具體實例所述。

【0072】 於第 30 具體實例中，式 I 至 V 中之 R^5 係選自 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$ 與 $-\text{SO}_2\text{R}^b$ ，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27、第 28、或第 29 具體實例所述。

【0073】 於第 31 具體實例中，式 I 至 V 中之 R^5 為 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}$ 、與 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、

第 25、第 26、第 27、第 28、第 29、或第 30 具體實例所述。

【0074】 於第 32 具體實例中，式 I 至 V 中之 R^5 為 $-SO_2(C_1-C_3)$ 烷基或 $-SO_2NH(C_1-C_3)$ 烷基，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27、第 28、第 29、第 30、或第 31 具體實例所述。

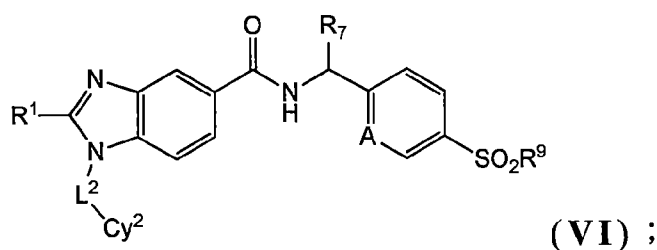
【0075】 於第 33 具體實例中，式 I 至 V 中之 R^6 係選自鹵基、 $-CN$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-NR^cS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^dR^e$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-OC(=O)OR^c$ 、 $-OC(=O)R^c$ 、 $-C(=O)NR^dR^e$ 、 $-NR^cC(=O)R^c$ 、 $-C(=S)NR^dR^e$ 、 $-NR^cC(=S)R^c$ 、 $-NR^cC(=O)OR^c$ 、 $-OC(=O)NR^dR^e$ 、 $-NR^c(C=S)OR^c$ 、 $-OC(=S)NR^dR^e$ 、 $-NR^cC(=O)NR^dR^e$ 、 $-NR^c(C=S)NR^dR^e$ 、 $-C(=S)R^c$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-SO_2R^b$ 、與視需要經 1 至 3 個鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27、第 28、第 29、第 30、第 31、或第 22 具體實例。

【0076】 於第 34 具體實例中，式 I 至 V 中之 R^6 係選自鹵基、 $-CN$ 、 $-OR^c$ 、 (C_1-C_4) 烷基與視需要經 1 至 3 個鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、

第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27、第 28、第 29、第 30、第 31、第 22、或第 23 具體實例所述。

【0077】 於第 35 具體實例中，式 I 至 V 中之 R^6 係選自鹵基、 $-CN$ 、 $-OR^c$ 、與 (C_1-C_3) 烷基；及 R^c 為 (C_1-C_3) 烷基，其中其餘變數如上文式 I 及第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27、第 28、第 29、第 30、第 31、第 22、第 23、或第 24 具體實例所述。

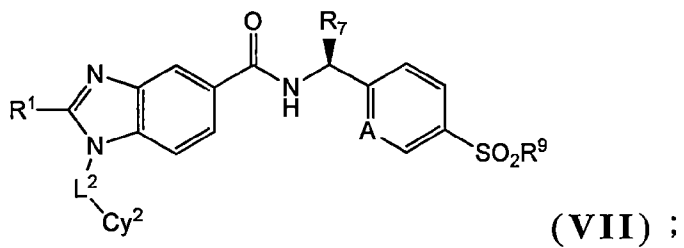
【0078】 於第 36 具體實例中，式 I 化合物為式 VI：



或其醫藥上可接受之鹽，其中 A 為 N 或 CH； R^1 為 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、或視需要經 1 至 3 個鹵基取代之環烷基； L^2 為 CH_2 或 $CHMe$ ； Cy^2 為雙環雜環基或雙環雜芳基，各者視需要經獨立地選自鹵基、 (C_1-C_4) 烷基、與 (C_1-C_4) 烷氧基之 1 至 3 個基團取代，其中該 (C_1-C_4) 烷基與 (C_1-C_4) 烷氧基視需要經 1 至 3 個鹵基取代； R^7 為氫或 $-CH_2OH$ ；

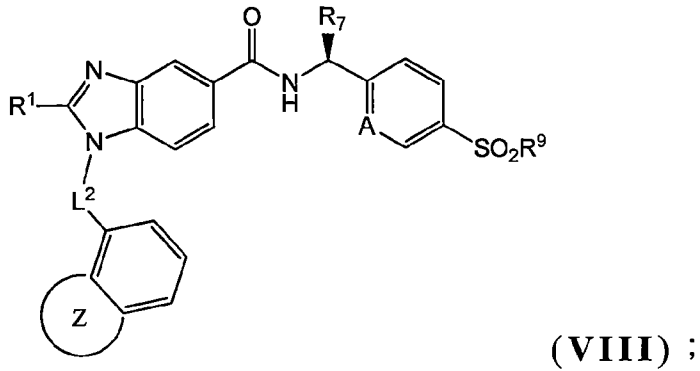
及 R⁹ 為 -NH(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基、或經 OH 取代之 (C₁-C₄)烷基。

【0079】 於第 37 具體實例中，式 I 化合物為式 VII：



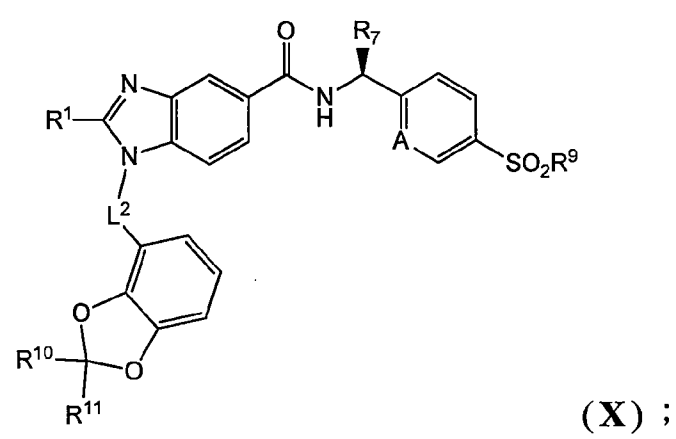
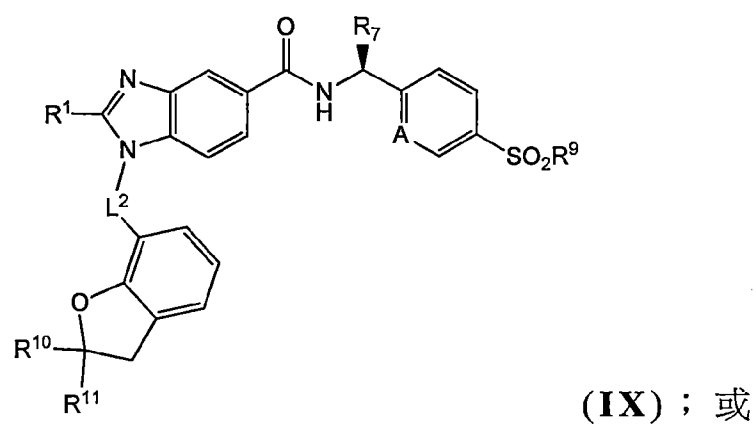
或其醫藥上可接受之鹽，其中其餘變數如上文式 I 及第 36 具體實例所述。

【0080】 於第 38 具體實例中，式 I 化合物為式 VIII：



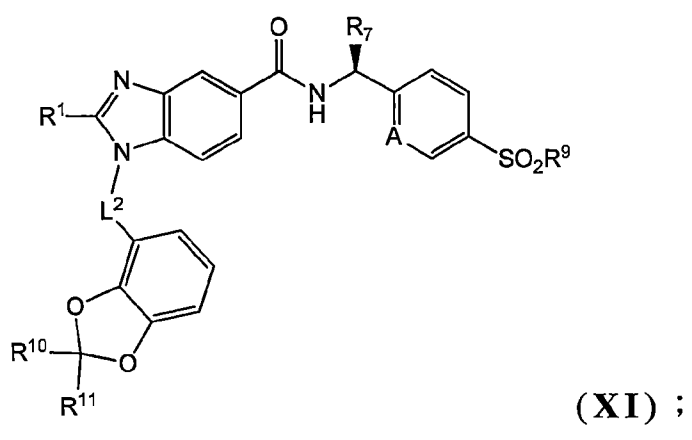
或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為具有選自氧或氮之一或多個雜原子之 5 或 6 員雜環基環，其中 Z 視需要經 (C₁-C₄) 烷基或 1 至 3 個鹵基取代，及其中其餘變數如上文式 I 及第 36 或第 37 具體實例所述。

【0081】 於第 39 具體實例中，式 I 化合物為式 IX 或 X：



或其醫藥上可接受之鹽，其中 R¹⁰ 與 R¹¹ 各自獨立地為氫、(C₁-C₃)烷基、或鹵基，其中其餘變數如上文式 I 及第 36、第 37、或第 38 具體實例所述。

【0082】 於第 40 具體實例中，式 I 化合物為式 XI：



或其醫藥上可接受之鹽，其中 R¹⁰ 與 R¹¹ 各自獨立地為氫或鹵基，其中其餘變數如上文式 I 及第 36、第 37、第 38、

或第 39 具體實例所述。

【0083】 於第 41 具體實例中，式 **IX** 至 **XI** 中之 R^{10} 與 R^{11} 各自為鹵基，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 36、第 37、第 38、第 39、或第 40 具體實例所述。

【0084】 於第 42 具體實例中，式 **IX** 至 **XI** 中之 R^{10} 與 R^{11} 各自為氟基，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 36、第 37、第 38、第 39、第 40、或第 41 具體實例所述。

【0085】 於第 43 具體實例中，式 **VI** 至 **XI** 中之 R^1 為鹵基(C_1 - C_4)烷基、環丙基、或環丁基，其中該環丙基與環丁基各自視需要經 1 至 3 個鹵基取代，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 36、第 37、第 38、第 39、第 40、第 41、或第 42 具體實例所述。

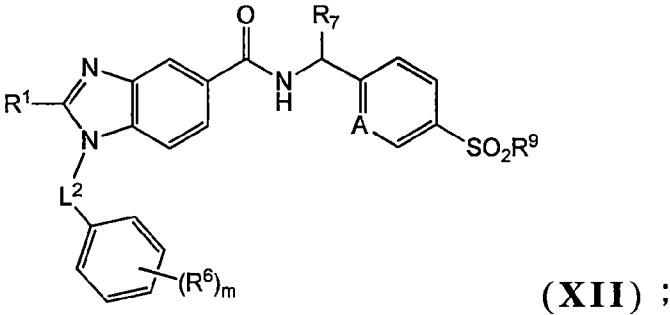
【0086】 於第 44 具體實例中，式 **VI** 至 **XI** 中之 R^1 為 CF_3 、 CHF_2 、或環丁基，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 36、第 37、第 38、第 39、第 40、第 41、第 42、或第 43 具體實例所述。

【0087】 於第 45 具體實例中，式 **VI** 至 **XI** 中之 R^9 為(C_1 - C_3)烷基，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 36、第 37、第 38、第 39、第 40、第 41、第 42、第 43、或第 44 具體實例所述。

【0088】 於第 46 具體實例中，式 **VI** 至 **XI** 中之 L^2 為 CH_2 ，其中其餘變數如上文式 **I** 及第 36、第 37、第 38、第 39、第 40、第 41、第 42、第 43、第 44、或第 45 具體實例所述。

【0089】 於第 46 具體實例中，式 VI 至 XI 中之 R^7 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；及 A 為 N，其中其餘變數如上文式 I 及第 36、第 37、第 38、第 39、第 40、第 41、第 42、第 43、第 44、第 45、或第 46 具體實例所述。

【0090】 於第 47 具體實例中，式 I 化合物為式 XII：



或其醫藥上可接受之鹽，其中

A 為 N 或 CH；

R^1 為 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、鹵基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、視需要經 1 至 3 個鹵基取代之環丁基、或視需要經 1 至 3 個鹵基取代之環丙基；

L^2 為 CH_2 或 CHMe ；

各 R^6 係獨立地選自鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^c$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基與經鹵基取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基；

m 為 1 或 2；

R^7 為 氫 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；及

R^9 為 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、或經 OH 取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基。

【0091】 於第 48 具體實例中，式 I 化合物係選自表 1 中之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【 0092】 表 1

化 合 物 編 號	名 稱
I-1	N-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺
I-2	N-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺
I-3	N-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(4-((2-羥乙基)磺醯基)苯基)乙醯胺
I-4	N-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(4-((2-甲氧乙基)磺醯基)苯基)乙醯胺
I-5	N-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(4-(N-甲基胺磺醯基)苯基)乙醯胺
I-6	2-(4-氟苯基)-N-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙醯胺
I-7	2-(4-(2-((1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-側氧乙基)苯基)乙酸乙酯
I-8	2-(4-(2-((1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-側氧乙基)苯基)乙酸
I-9	N-(2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺
I-10	N-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(1-(甲

- 基磺醯基)哌啶-4-基)乙醯胺
- I-11.1 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-11.2 (S)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-12 (R)-2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-13 (R)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-14 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(1,1-二氟乙基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-15 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((R)-1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-((R)-四氫呋喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-16 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-乙基-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-17 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-18 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(1-氟環丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-19 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(1-氟環丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-20.1 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲

- 基)-N-(2-羥基-1-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙基)-2-(三
氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-20.2 (S)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲
基)-N-(2-羥基-1-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙基)-2-(三
氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-21 (R)-2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊
烯-4-基)甲基)-N-(2-羥基-1-(4-(甲基磺醯基)苯基)
乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-22 (R)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊
烯-4-基)甲基)-N-(2-羥基-1-(4-(甲基磺醯基)苯基)
乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-23.1 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲
基)-2-(二氟甲基)-N-(2-羥基-1-(4-(甲基磺醯基)苯
基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-23.2 (S)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲
基)-2-(二氟甲基)-N-(2-羥基-1-(4-(甲基磺醯基)苯
基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-24 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲
基)-2-(1-氟環丙基)-N-(2-羥基-1-(4-(甲基磺醯基)
苯基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-25 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲
基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯
并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-26 2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-
4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪
唑-5-甲醯胺
- I-27 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲
基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(1-氟環丙基)-1H-
苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-28 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲
基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(甲氧甲基)-1H-苯
并[d]咪唑-5-甲醯胺

- I-29 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-乙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-30 2-(第三丁基)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-31 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-32 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-33 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-34 2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(甲基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-35 2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(N-甲基胺磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-36 2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-37 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-38 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(1,1-二氟乙基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-39.1^a (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(四氫呋喃-2-基)-

	1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-39.2 ^b	(S)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(四氫呋喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-40	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(1-氟環丙基)-N-(4-(甲基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-41	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(1-氟環丙基)-N-(4-((2-羥乙基)磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-42	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(1-氟環丙基)-N-(4-(N-甲基胺磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-43	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(1-氟環丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-44	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(4-((2-羥乙基)磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-45	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-((2-羥乙基)磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-46	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(N-甲基胺磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-47	2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-((2-羥乙基)磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-48	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(甲基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

I-49.1 與 I-49.2°	(S)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(1-甲氧乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺與(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(1-甲氧乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-50	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(4-(甲基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-51	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-胺磺醯基苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-52	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(丙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-53	2-((4-((1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺)甲基)苄基)磺醯基)乙酸甲酯
I-54	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(2-甲氧丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-55	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-56	2-((1S,2R)-2-氰基環丙基)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-57	2-((1R,2R)-2-氰基環丙基)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-58	(1R,2R)-2-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-5-((4-(乙基磺醯基)苄基)胺甲磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)環丙烷-1-羧酸甲酯

- I-59 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-甲氧乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-60 (R)-2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-甲氧乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-61 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-甲氧乙基)-2-(1-氟環丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-62 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-甲氧乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-63 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-64 2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-65 2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-66 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(1,1-二氟乙基)-N-((5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-67 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-(1-氟環丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-68 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(1-氟環丙基)-N-((5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-69 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-(1-氟環

- 丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-70 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-71 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-72 2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-73 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(1-氟環丙基)-N-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-74 2-((4-((1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺)甲基)哌啶-1-基)磺醯基)乙酸甲酯
- I-75 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((1-((2-(甲胺基)-2-側氧乙基)磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-76 2-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺)-2-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯
- I-77 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((1-(N-甲基胺磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-78 N-((1-((2-胺基-2-側氧乙基)磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-79 2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((1-((2-(甲胺基)-2-側氧乙基)磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

- I-80 (R)-1-((2,3-二氫苯并呋喃-7-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-81 (R)-1-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-82 1-(3,5-二甲氧苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-83 1-(3-氟基-4-甲氧苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-84 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-85 1-(4-氟苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-86 1-((6,7-二氫-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-87 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((2-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-88 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(3-甲氧苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-89 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((2-甲氧吡啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-90 1-(3-氟苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-91 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((2-側氧基-1,2-二氫噻啉-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-92 1-(1-(3-氟苄基)環丙基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-93.1 (S)-1-(1-(3-氟苄基)乙基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)

	-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
I-93.2	(R)-1-(1-(3-氟苄基)乙基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
I-94	1-(5-氟基-2-氟苄基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
I-95	1-(苯并呋喃-4-基甲基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
I-96	1-((2,3-二氢苯并呋喃-7-基)甲基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
I-97	1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
I-98	1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基甲基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
I-99	3-((5-((4-(乙基磺酰基)苄基)胺甲酰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯
I-100	1-((1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
I-101	(R)-2-环丙基-1-((2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺酰基)苄基)-2-羟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
I-102	(R)-2-环丙基-1-((2,3-二氢苯并呋喃-7-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺酰基)苄基)-2-羟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
I-103	2-环丙基-1-(3,5-二甲氧苄基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
I-104	2-环丙基-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
I-105	2-环丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

- I-106 2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-107 (*R*)-3-((2-環丙基-5-((4-(乙基磺醯基)苄基)胺甲醯基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯
- I-108 (*R*)-2-((2-環丙基-5-((4-(乙基磺醯基)苄基)胺甲醯基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯
- I-109 2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-110 2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-111 2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-112 1-(3-氟苄基)-2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-113 2-環丙基-1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-114 2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-115 2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-116 (*S*)-2-環丙基-1-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)乙基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-117 2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-118 2-環丙基-1-((2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-

	甲醯胺
I-119	2-環丙基-1-(2,3-二甲氧基苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-120	2-(4-((1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺基)甲基)環己基)乙酸
I-121	N-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)甲基)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-122	(R)-N-(1-(4-氰苯基)-2-羥乙基)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-123	(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)-2-氟苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-124	1-(3,5-二甲氧基苄基)-N-(4-((2-羥乙基)磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-125.1	(S)-1-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)乙基)-2-乙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-125.2	(R)-1-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)乙基)-2-乙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-126	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)-2-羥苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-127	2-((4-((1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺)甲基)哌啶-1-基)磺醯基)乙酸甲酯
I-128	1-(3,5-二甲氧基苄基)-N-((5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-129	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲

- 基)-N-((4-側氧基-1,4-二氫喹啉-7-基)甲基)-2-(三
氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲
基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-
I-130.1 (三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

(S)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲
基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-
I-130.2 (三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲
基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-
I-131.1 基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

(S)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲
基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-
I-131.2 基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

(R)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊
烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-
I-132.1 羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

(S)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊
烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-
I-132.2 羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

(R)-2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊
烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-
I-133.1 羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

(S)-2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊
烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-
I-133.2 羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲
基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-
I-134.1 (1-氟環丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

(S)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲
基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-
I-134.2 (1-氟環丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

- I-135 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(2-羥基-1-(5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-136 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(2-氟-3-甲氧苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-137 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-甲基-1H-吡啶-7-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-138 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-139 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((2-甲基-2H-吡啶-7-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-140 1-((1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-141 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-142 1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-143 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((2-甲基-2H-吡啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-144 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫吡啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-145 4-((5-((4-(乙基磺醯基)苄基)胺甲醯基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯
- I-146 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-147 1-(苯并[d]氧雜氮雜環戊烯-4-基甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲

	醯胺
I-148	2-環丙基-1-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-149	(<i>R</i>)-2-環丙基-1-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)乙基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-150	1-苄基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-151	1-(苯并[c][1,2,5]氧雜二氮雜環戊烯-4-基甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-152	1-(苯并[d]氧雜氮雜環戊烯-7-基甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-153	2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(3-羥基-5-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-154	2-環丙基-1-(2,3-二羥基苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-155	N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-156	(<i>S</i>)-2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-157	(<i>R</i>)-2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-158	N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-159	(<i>R</i>)-2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(5-氟

- 嘧啶-2-基)吡咯啉-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-160 (R)-2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-161 2-((1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺基)甲基)-5-(乙基磺醯基)吡啶 1-氧化物
- I-162 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二甲胺基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-163 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((1-((2-羥乙基)磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-164.1 與 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(2-羥基-1-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺與 (S)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(2-羥基-1-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-164.2°
- I-165 (S)-3-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺基)-3-(4-(乙基磺醯基)苄基)丙酸
- I-166 (R)-2-(2-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺基)-2-(4-(乙基磺醯基)苄基)乙氧基)乙酸
- I-167 (S)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苄基)-3-(甲胺基)-3-側氧基丙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
- I-168 (S)-N-(3-胺基-1-(4-(乙基磺醯基)苄基)-3-側氧基丙基)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

I-169	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(4-((2-(甲胺基)-2-側氧基乙基)磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-170	N-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙醯胺
I-170.1 與 I-170.2 ^c	(S)-N-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙醯胺與 (R)-N-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙醯胺
I-171	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((4-甲基-1-(甲基磺醯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-172	1-((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺
I-173	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-5-((4-(乙基磺醯基)苄基)胺甲醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-羧酸甲酯
I-174	1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-1,3-二羥基丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺

^a 該化合物係以 (R)-四氫呋喃-2-羧酸製備，惟產物立體中心之完整性未確立。

^b 該化合物係以 (S)-四氫呋喃-2-羧酸製備，惟產物立體中心之完整性未確立。

^c 該等異構物係以掌性管柱層析法分離。異構物之立體化學組態未確定。

【0093】 進一步提供 (*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (I-130.1) 之鹽酸鹽結晶型。參見下文實施例 3。

【0094】 態樣中，(*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶之特徵在於選自 11.20° 、 12.60° 、 17.86° 、 19.04° 、 21.12° 、與 21.71° 之 2θ 角之至少三個 X 射線粉末繞射峰。替代地，(*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶之特徵在於選自 11.20° 、 12.60° 、 17.86° 、 19.04° 、 21.12° 、與 21.71° 之 2θ 角之至少四個 X 射線粉末繞射峰。於另一替代方案中，(*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶之特徵在於選自 11.20° 、 12.60° 、 17.86° 、 19.04° 、 21.12° 、與 21.71° 之 2θ 角之至少五個 X 射線粉末繞射峰。於又另一替代方案中，(*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶之特徵在於 11.20° 、 12.60° 、 17.86° 、 19.04° 、 21.12° 、與 21.71° 之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，(*R*)-1-

((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶之特徵在於選自表 2 之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶之特徵在於實質上類似於第 1 圖之 X 射線粉末繞射圖。

【0095】 表 2

2-θ	d 值	強度	相對強度(%)
7.31	12.08	235	12
7.75	11.4	433	22.1
8.95	9.87	386	19.7
10.86	8.14	304	15.5
11.2	7.879	1960	100
12.1	7.31	947	48.3
12.60	7.02	1590	81.2
13.43	6.63	576	29.4
14.79	5.98	634	32.4
15.42	5.74	964	49.2
17.39	5.10	349	17.8
17.90	4.96	1201	61.3
18.4	4.82	414	21.1
19.04	4.66	1887	96.3
19.44	4.56	959	48.9

20.27	4.38	282	14.4
20.60	4.31	532	27.1
21.19	4.19	1018	51.9
21.71	4.09	1456	74.3
22.79	3.90	693	35.4
23.14	3.84	529	27.0
23.90	3.72	725	37.0
24.86	3.58	614	31.3
25.11	3.54	511	26.1
25.67	3.47	511	26.1
26.46	3.37	307	15.6
26.71	3.33	464	23.7
27.59	3.23	270	13.8
28.26	3.16	604	30.8
29.55	3.02	398	20.3
30.86	2.90	285	14.5
31.34	2.85	49	2.5
32.90	2.72	182	9.3
33.62	2.66	138	7.0
33.68	2.67	137	7.0
33.83	2.65	138	7.0
33.81	2.65	119	6.0
34.84	2.57	57	2.9
38.75	2.32	118	6.0

【0096】 於一態樣中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]

二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶之特徵在於選自 11.20° 、 12.60° 、 17.86° 、 19.04° 、 21.19° 、與 21.71° 之 2θ 角之至少三個 X 射線粉末繞射峰。

替代地，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶之特徵在於選自 11.20° 、 12.60° 、 17.86° 、 19.04° 、 21.19° 、與 21.71° 之 2θ 角之至少四個 X 射線粉末繞射峰。於另一替代方案中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶之特徵在於選自 11.20° 、 12.60° 、 17.86° 、 19.04° 、 21.19° 、與 21.71° 之 2θ 角之至少五個 X 射線粉末繞射峰。於又另一替代方案中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶之特徵在於選自 11.20° 、 12.60° 、 17.86° 、 19.04° 、 21.19° 、與 21.71° 之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶之特徵在於選自表 2-1 之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。

【0097】 表 2-1

2-0	d 值	強度	相對強度(%)
7.31	12.08	235	12.0
7.75	11.40	433	22.1
8.95	9.87	386	19.7
10.86	8.14	304	15.5
11.20	7.89	1960	100
12.10	7.31	947	48.3
12.60	7.02	1590	81.2
13.34	6.63	576	29.4
14.79	5.98	634	32.4
15.42	5.74	964	49.2
17.39	5.10	349	17.8
17.86	4.96	1201	61.3
18.40	4.82	414	21.1
19.04	4.66	1887	96.3
19.44	4.56	959	48.9
20.27	4.38	282	14.4
20.60	4.31	532	27.1
21.19	4.19	1018	51.9
21.71	4.09	1456	74.3
22.79	3.90	693	35.4
23.14	3.84	529	27.0
23.90	3.72	725	37.0
24.86	3.58	614	31.3
25.11	3.54	511	26.1

25.67	3.47	511	26.1
26.46	3.37	307	15.6
26.71	3.33	464	23.7
27.59	3.23	270	13.8
28.26	3.16	604	30.8
29.55	3.02	398	20.3
30.86	2.90	285	14.5
31.34	2.85	49	2.5
32.90	2.72	182	9.3
33.62	2.66	138	7.0
33.68	2.66	137	7.0
33.83	2.65	138	7.0
33.81	2.65	119	6.0
34.84	2.57	57	2.9
38.75	2.32	118	6.0

【0098】 於一態樣中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 HCl 鹽結晶為重量計至少 50%純度、重量計至少 75%純度、重量計至少 80%純度、重量計至少 90%純度、重量計至少 95%純度、或重量計至少 98%純度。

【0099】 進一步提供(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-

130.1)之游離鹼結晶型。參見下文實施例 3。

【0100】 於一態樣中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之游離鹼結晶型之特徵在於選自 17.25° 、 18.89° 、 19.33° 、 20.49° 、 21.97° 、與 23.73° 之 2θ 角之至少三個 X 射線粉末繞射峰。替代地，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之游離鹼結晶型之特徵在於選自 17.25° 、 18.89° 、 19.33° 、 20.49° 、 21.97° 、與 23.73° 之 2θ 角之至少四個 X 射線粉末繞射峰。於另一替代方案中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之游離鹼結晶型之特徵在於選自 17.25° 、 18.89° 、 19.33° 、 20.49° 、 21.97° 、與 23.73° 之 2θ 角之至少五個 X 射線粉末繞射峰。於又另一替代方案中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之游離鹼結晶型之特徵在於 17.25° 、 18.89° 、 19.33° 、 20.49° 、 21.97° 、與 23.73° 之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之游離鹼結晶型之特徵在於

選自表 2a 之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲磺胺之游離鹼結晶型之特徵在於實質上類似於第 2 圖之 X 射線粉末繞射圖。

【0101】 表 2a

2-θ	d 值	強度	相對強度 (%)
7.55	11.70	197	4.1
8.56	10.33	408	8.4
10.81	8.18	1733	35.7
13.78	6.42	599	12.3
15.47	5.72	2115	43.6
15.94	5.56	398	8.2
17.25	5.14	3538	72.9
17.81	4.98	621	12.8
18.48	4.80	1280	26.4
18.89	4.69	2407	49.6
19.33	4.59	3149	64.9
19.51	4.55	1838	37.9
20.06	4.42	1841	37.9
20.49	4.33	2492	51.3
21.37	4.15	1160	23.9
21.97	4.04	4853	100
23.27	3.82	358	7.4
23.73	3.75	4074	83.9

24.00	3.70	714	14.7
24.61	3.61	1852	38.2
25.35	3.51	1043	21.5
25.64	3.47	667	13.7
25.84	3.45	772	15.9
26.54	3.36	277	5.7
26.95	3.31	943	19.4
27.10	3.29	264	5.4
27.74	3.21	306	6.3
27.90	3.20	570	11.7
28.28	3.15	238	4.9
29.69	3.01	294	6.1
29.93	2.98	305	6.3
30.28	2.95	976	20.1
30.90	2.89	146	3
31.37	2.85	360	7.4
31.88	2.80	516	10.6
32.39	2.76	114	2.3
33.51	2.67	61.4	1.3
34.22	2.62	356	7.3
34.78	2.58	783	16.1
35.79	2.51	247	5.1
36.17	2.48	299	6.2
37.05	2.42	260	5.4
37.39	2.40	187	3.8
37.85	2.38	61.6	1.3

38.60	2.33	181	3.7
39.13	2.30	173	3.6
39.73	2.27	205	4.2

【0102】 於一態樣中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之游離鹼結晶型為重量計至少 50%純度、重量計至少 75%純度、重量計至少 80%純度、重量計至少 90%純度、重量計至少 95%純度、或重量計至少 98%純度。

【0103】 進一步提供(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 I (I-11.1)。參見下文實施例 2。

【0104】 於一態樣中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 I 之特徵在於選自 15.52°、17.30°、19.39°、21.68°、23.32°、與 23.82°之 2θ 角之至少三個 X 射線粉末繞射峰。替代地，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 I 之特徵在於選自 15.52°、17.30°、19.39°、21.68°、23.32°、與 23.82°之 2θ 角之至少四個 X 射線粉末繞射峰。於另一替代方案中，

(*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 I 之特徵在於選自 15.52°、17.30°、19.39°、21.68°、23.32°、與 23.82°之 2 θ 角之至少五個 X 射線粉末繞射峰。於又另一替代方案中，(*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 I 之特徵在於 15.52°、17.30°、19.39°、21.68°、23.32°、與 23.82°之 2 θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，(*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 I 之特徵在於選自表 2b 之 2 θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，(*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 I 之特徵在於實質上類似於第 3 圖之 X 射線粉末繞射圖。

【0105】 表 2b

2-0	相對強度(%)
3.92	26.88
8.69	7.61
10.94	27.24
11.54	3.51
13.94	29.53
15.52	50.94
16.04	2.49
17.30	100.00
18.01	7.41
18.49	24.12
18.99	7.41
19.11	19.74
19.39	46.72
19.59	17.66
20.07	29.29
20.85	23.01
21.45	19.91
21.68	60.81
21.88	10.16
22.09	8.61
22.82	6.22
23.32	39.18
23.82	37.88
24.22	20.39

24.86	29.02
25.17	16.01
25.55	5.45
26.59	4.17
27.10	7.44
27.41	9.68
28.02	18.93
29.29	4.98
29.63	3.95
29.95	18.31
30.44	4.74
31.07	20.50
32.00	4.22
33.93	10.91
34.57	4.98
34.92	7.18
35.93	2.79
36.85	4.56
37.60	6.58
38.26	6.78
38.59	5.34
38.85	2.44
39.21	2.45
39.88	1.63
41.67	2.22
42.29	3.29

42.58	2.65
43.97	1.59
44.95	2.20
46.16	3.31
47.35	1.26
47.99	5.28
48.68	3.52
49.67	1.37
52.34	2.43
54.12	0.61
56.58	1.12

【0106】 於一態樣中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 I 為重量計至少 50%純度、重量計至少 75%純度、重量計至少 80%純度、重量計至少 90%純度、重量計至少 95%純度、或重量計至少 98%純度。

【0107】 進一步提供(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-11.1)結晶型 II。參見下文實施例 2。

【0108】 於一態樣中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 II

之特徵在於選自 13.18° 、 14.46° 、 16.47° 、 17.97° 、 19.80° 、與 26.52° 之 2θ 角之至少三個 X 射線粉末繞射峰。替代地，*(R)*-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 II 之特徵在於選自 13.18° 、 14.46° 、 16.47° 、 17.97° 、 19.80° 、與 26.52° 之 2θ 角之至少四個 X 射線粉末繞射峰。於另一替代方案中，*(R)*-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 II 之特徵在於選自 13.18° 、 14.46° 、 16.47° 、 17.97° 、 19.80° 、與 26.52° 之 2θ 角之至少五個 X 射線粉末繞射峰。於又另一替代方案中，*(R)*-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 II 之特徵在於 13.18° 、 14.46° 、 16.47° 、 17.97° 、 19.80° 、與 26.52° 之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，*(R)*-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 II 之特徵在於選自表 2c 之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，*(R)*-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 II 之特徵在於實質上類似於第 4 圖之 X 射線粉末繞射圖。

【0109】 表 2c

2-θ	相對強度(%)
6.61	34.38
8.58	7.82
9.69	10.60
9.88	12.74
11.64	2.61
13.18	34.62
14.46	69.36
16.47	48.21
16.84	29.84
17.45	8.77
17.97	100.00
18.32	28.19
18.97	6.41
19.36	19.02
19.80	98.44
20.24	22.84
20.56	10.60
21.21	7.35
21.74	15.98
22.84	5.81
23.21	5.27
23.57	5.57
23.96	5.24
24.89	0.99
25.47	24.01

25.78	32.32
26.52	61.94
26.96	12.84
27.29	9.18
27.70	6.09
28.31	5.59
29.49	5.66
31.00	2.23
31.92	12.31
32.97	3.25
33.29	5.23
33.91	0.92
34.45	2.32
34.92	6.63
35.86	1.37
36.30	0.99
38.44	0.31
39.91	0.50
41.11	3.30
41.90	2.17
42.31	3.38
43.11	3.55
43.61	0.98
44.37	1.88
46.39	1.44
48.54	0.71

【0110】 於一態樣中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 II 為重量計至少 50%純度、重量計至少 75%純度、重量計至少 80%純度、重量計至少 90%純度、重量計至少 95%純度、或重量計至少 98%純度。

【0111】 進一步提供(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 III。參見下文實施例 2。

【0112】 於一態樣中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 III 之特徵在於選自 6.62° 、 14.48° 、 16.53° 、 17.96° 、 19.89° 、與 26.53° 之 2θ 角之至少三個 X 射線粉末繞射峰。替代地，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 III 之特徵在於選自 6.62° 、 14.48° 、 16.53° 、 17.96° 、 19.89° 、與 26.53° 之 2θ 角之至少四個 X 射線粉末繞射峰。於另一替代方案中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 III 之特徵在於選自 6.62° 、 14.48° 、 16.53° 、 17.96° 、 19.89° 、與 26.53° 之 2θ 角之至少

五個 X 射線粉末繞射峰。於又另一替代方案中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 III 之特徵在於 6.62°、14.48°、16.53°、17.96°、19.89°、與 26.53°之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 III 之特徵在於選自表 2d 之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 III 之特徵在於實質上類似於第 5 圖之 X 射線粉末繞射圖。

【0113】 表 2d

2-θ	相對強度(%)
5.44	1.17
6.62	52.21
8.54	16.72
9.68	11.14
9.90	10.29
10.52	2.38
11.01	2.30
11.58	1.62

12.33	1.67
13.23	34.69
13.56	1.54
13.78	1.82
14.48	74.59
14.57	4.82
16.53	39.88
16.93	30.23
17.07	14.59
17.53	12.30
17.96	100.00
18.36	25.05
19.02	7.37
19.36	18.85
19.89	84.77
20.27	33.31
20.61	17.14
21.19	14.50
21.74	31.45
22.35	2.94
22.91	5.82
23.26	7.72
23.61	7.76

23.96	12.80
24.79	2.30
25.42	29.67
25.76	35.78
26.53	55.30
26.92	22.87
27.28	12.20
27.68	7.61
28.23	5.41
29.68	6.84
31.18	1.92
31.73	4.74
32.02	12.59
33.03	7.60
33.37	4.33
33.97	1.63
34.94	11.41
35.76	2.60
36.28	1.64
36.90	1.08
38.40	1.53
40.18	1.64
41.14	4.85

41.94	3.51
42.33	3.68
43.31	5.00
43.96	1.80
44.38	3.09
44.91	1.28
46.46	1.94
47.38	0.58
48.55	1.12
54.94	0.73

【0114】 於一態樣中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型 III 為重量計至少 50%純度、重量計至少 75%純度、重量計至少 80%純度、重量計至少 90%純度、重量計至少 95 純度 %、或重量計至少 98%純度。

【0115】 進一步提供 (R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (I-131.1)之 HCl 鹽結晶型。參見下文實施例 4。

【0116】 於一態樣中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之

HCl 鹽結晶型之特徵在於選自 7.67° 、 12.60° 、 13.35° 、 15.39° 、 18.86° 、與 25.38° 之 2θ 角之至少三個 X 射線粉末繞射峰。替代地，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶型之特徵在於選自 7.67° 、 12.60° 、 13.35° 、 15.39° 、 18.86° 、與 25.38° 之 2θ 角之至少四個 X 射線粉末繞射峰。於另一替代方案中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶型之特徵在於選自 7.67° 、 12.60° 、 13.35° 、 15.39° 、 18.86° 、與 25.38° 之 2θ 角之至少五個 X 射線粉末繞射峰。於又另一替代方案中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶型之特徵在於 7.67° 、 12.60° 、 13.35° 、 15.39° 、 18.86° 、與 25.38° 之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之 HCl 鹽結晶型之特徵在於選自表 2e 之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 HCl 鹽結晶型之特徵在於

實質上類似於第 6 圖之 X 射線粉末繞射圖。

【0117】 表 2e

2- θ	d 值	強度	相對強度 (%)
6.28	14.06	121	4.1
7.67	11.52	962	32.2
8.81	10.03	265	8.8
10.86	8.14	269	9
11.01	8.03	135	4.5
11.98	7.38	216	7.2
12.60	7.02	2992	100
13.35	6.63	1883	62.9
14.67	6.03	581	19.4
15.39	5.75	1714	57.3
16.73	5.29	132	4.4
17.70	5.01	583	19.5
18.32	4.84	738	24.7
18.86	4.70	962	32.2
19.45	4.56	552	18.4
20.37	4.36	326	10.9
21.33	4.16	276	9.2
21.66	4.10	821	27.4
22.45	3.96	268	8.9
22.66	3.92	423	14.1
23.15	3.84	451	15.1
23.81	3.73	509	17
24.73	3.60	641	21.4

25.38	3.51	1014	33.9
26.27	3.39	406	13.6
26.65	3.34	262	8.7
27.46	3.25	274	9.2
28.11	3.17	429	14.3
29.24	3.05	114	3.8
30.90	2.89	324	10.8
32.21	2.78	106	3.5
32.95	2.72	211	7.1
34.10	2.63	77.6	2.6
34.63	2.59	138	4.6
35.67	2.51	70.1	2.3
38.81	2.32	90.9	3
39.69	2.27	48.9	1.6

【0118】 於一態樣中，(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 HCl 鹽結晶型為重量計至少 50%純度、重量計至少 75%純度、重量計至少 80%純度、重量計至少 90%純度、重量計至少 95%純度、或重量計至少 98%純度。

【0119】 進一步提供(R)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (I-132.1)之結晶型。參見下文實施例 5。

【0120】 於一態樣中，(R)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型之特徵在於選自 12.23° 、 14.00° 、 15.78° 、 16.41° 、 17.77° 、與 19.70° 之 2θ 角之至少三個 X 射線粉末繞射峰。替代地，(R)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型之特徵在於選自 12.23° 、 14.00° 、 15.78° 、 16.41° 、 17.77° 、與 19.70° 之 2θ 角之至少四個 X 射線粉末繞射峰。於另一替代方案中，(R)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型之特徵在於選自 12.23° 、 14.00° 、 15.78° 、 16.41° 、 17.77° 、與 19.70° 之 2θ 角之至少五個 X 射線粉末繞射峰。於又另一替代方案中，(R)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型之特徵在於 12.23° 、 14.00° 、 15.78° 、 16.41° 、 17.77° 、與 19.70° 之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，(R)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型之特徵在於選自表 2f 之 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰。於又另一具體實例中，(R)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲

基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并
[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型之特徵在於實質上類似於第 7 圖
之 X 射線粉末繞射圖。

【0121】 表 2f

2-θ	d 值	強度	相對強度 (%)
7.74	11.41	260	22.5
8.11	10.90	137	11.8
8.75	10.09	74	6.4
10.25	8.62	145	12.5
10.53	8.40	234	20.2
11.95	7.40	240	20.8
12.23	7.23	735	63.6
13.57	6.52	558	48.3
14.00	6.32	635	54.9
15.78	5.61	738	63.8
16.41	5.40	924	79.9
17.77	4.99	1156	100
18.64	4.76	472	40.8
19.70	4.50	853	73.8
20.59	4.31	511	44.2
21.27	4.17	602	52.1
22.08	4.02	352	30.5
23.56	3.77	284	24.6
24.90	3.57	156	13.5
26.32	3.38	113	9.8
29.02	3.07	142	12.2
29.54	3.02	129	11.1

【0122】 於一態樣中，(R)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺結晶型為重量計至少 50%純度、重量計至少 75%純度、重量計至少 80%純度、重量計至少 90%純度、重量計至少 95%純度、或重量計至少 98%純度。

【0123】 除非另行指明，否則本文所界定結晶型之 XRPD 圖譜/賦值(assignment)不應被理解為係絕對的，而可有 ± 0.2 度之不同。

【0124】 於實施例中提供諸化合物之具體實例。彼等化合物之醫藥上可接受之鹽以及中性形式均涵蓋於本文中。

【0125】 於特定具體實例中，本揭示內容提供治療具有由 ROR γ 傳介疾患病患(例如人類)之方法，該方法包括給藥該病患有效量之本文所述之任何化合物、或其醫藥上可接受鹽或組成物之步驟。

4. 用途、調配與給藥

醫藥上可接受之組成物

【0126】 根據另一具體實例，本揭示內容提供使用包含式 I 化合物與醫藥上可接受之載劑、佐劑、或載體之組成物治療具有由 ROR γ 所傳介疾患之個體(例如人類)之方法。

【0127】 “醫藥上可接受之載劑”一詞係指不破壞與其調配之化合物之藥理活性之無毒載劑、佐劑、或載體。

可用於本揭示內容組成物中之醫藥上可接受之載劑、佐劑、或載體包括，惟不限於，適合醫藥應用之有機或無機載劑、賦形劑或稀釋劑。

【0128】 本文所述之組成物可經口、非經腸、經由吸入性噴霧劑、局部、經直腸、經鼻、頰、陰道或經由植入式藥盒給藥。本文所用之“非經腸”一詞包括皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、脊髓腔內、肝內、損傷區內與顱內注射或輸注技術。本文包括化合物之液體劑型、注射用製劑、固體分散型、與局部或經皮給藥之劑型。

【0129】 所提供可結合載劑物質以產生單一劑型組成物化合物之量，將視擬治療病患與特定給藥模式而不同。

【0130】 亦應理解的是，任何特定病患之具體劑量與治療方案將取決於包括年齡、體重、總體健康、性別、飲食、給藥時間、排出速率、藥物組合、治療醫師之判斷、及擬治療特定疾病之嚴重度等各種因素。所提供化合物在組成物中之量亦將取決於組成物中之特定化合物。

化合物及醫藥上可接受組成物之用途

【0131】 本文所述之化合物與組成物通常係用於調節 $ROR\gamma$ 。因此，於若干具體實例中，本揭示內容提供治療由 $ROR\gamma$ 傳介之發炎性、代謝性與自體免疫性疾病或疾患之方法，該方法包括給藥所提供之化合物或組成物。更具體而言，本文所述之化合物與組成物具 $ROR\gamma$ 之反向促效劑或拮抗劑之作用。

【0132】 本文所用之“處理”“治療”與“處置”諸詞係

指如本文所述疾病或疾患或其一或多種病徵之逆轉、減輕、延緩發病或抑制進展。於若干具體實例中，治療可於已形成一或多種病徵後給藥，即治療性處理。於其他具體實例中，治療可於無病徵情況下給藥。舉例而言，治療可對敏感性個體於病徵發作前給藥(例如，按照病徵史及/或按照遺傳或其他感受性因子)，即預防性處理。治療亦可在病徵已消除後繼續，例如以防止或延緩其復發。

【0133】 $ROR\gamma$ 之調節(或調節 $ROR\gamma$)意指由一或多種本文所述化合物之給藥發生 $ROR\gamma$ 活性之變化或改變。調節可為 $ROR\gamma$ 活性或功能強度之向上調節(增加)或向下調節(減少)。例示之活性與功能包括例如結合特徵、酵素活性、細胞受體活化、轉錄活性、與訊息傳遞。於一態樣中，本文所述之化合物抑制 $ROR\gamma$ 。於另外態樣中，本文所述之化合物作為 $ROR\gamma$ 之促效劑、拮抗劑、或反向促效劑。

【0134】 於另一態樣中，本文所述之化合物與組成物可用於降低於個體中之 IL-17 量。因此，於若干具體實例中，本文提供降低個體中 IL-17 量之方法，該方法包括給藥有效量之所提供化合物或組成物。於此類方法中亦可使用揭示於 WO 2014/179564、WO 2015/116904、WO 2016/061160、PCT/US2016/045318、PCT/US2016/062422、與美國專利公開案 Nos. US 2016-0122318 與 US 2016-0122345 中之 $ROR\gamma$ 調節劑。

【0135】 於另一態樣中，本文所述之化合物與組成物可用於抑制個體中 IL-17 之合成。因此，於若干具體實

例中，本文提供抑制個體中 IL-17 合成之方法，該方法包括給藥有效量之所提供化合物或組成物。於此類方法中亦可使用揭示於 WO 2014/179564、WO 2015/116904、WO 2016/061160、PCT/US2016/045318、PCT/US2016/062422、與美國專利公開案 Nos. US 2016-0122318 與 US 2016-0122345 中之 ROR γ 調節劑。

【0136】 根據本文方法可治療之疾病與症狀包括，惟不限於，由 ROR γ 傳介之發炎性、代謝性與自體免疫性疾病或疾患。此等疾病與症狀包括，舉例而言，氣喘、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、支氣管炎、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、痤瘡、風疹塊、蕁麻疹、血管性水腫、囊狀纖維化症、同種異體移植物排斥、多發性硬化症、巴洛氏(Balo's)同心圓形硬化症、巴洛病(Balo disease)、同心性軸周性白質腦炎、同心性軸周性腦炎、硬皮症、侷限性硬皮症、CREST 症候群、關節炎、類風濕性關節炎、青少年期類風濕性關節炎、反應性關節炎、萊特氏症候群(Reiter's syndrome)、骨關節炎、僵直性脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、橋本氏病(Hashimoto's disease)、胰臟炎、自體免疫性糖尿病、第 1 型糖尿病、自體免疫性眼睛疾病、潰瘍性結腸炎、克隆氏症(Crohn's disease)、局部性腸炎、發炎性腸道疾病(IBD)、發炎性腸道症候群(IBS)、蕭格倫氏症候群(Sjögren's syndrome)、視神經炎、肥胖症、肝脂肪變性、脂肪組織相關發炎、胰島素抗性、第 2 型糖尿病、視神經脊髓炎、重症肌無力症、老年黃斑

部病變、乾眼症、眼色素層炎、格林-巴利症候群(Guillain-barré syndrome)、牛皮癬、斑塊狀牛皮癬、點滴狀牛皮癬、皮褶性牛皮癬、膿疱狀牛皮癬、紅皮狀牛皮癬、牛皮癬性表皮增生、表皮增生、牛皮癬性關節炎(PsA)、抗類固醇氣喘、葛瑞夫茲氏症(Graves' disease)、鞏膜炎、子宮內膜異位症、阻塞型睡眠呼吸中止症候群(OSAS)、貝賽特氏症(Behcet's disease)、皮膚肌炎、多發性肌炎、移植物抗宿主病、慢性移植物抗宿主病、急性移植物抗宿主病、原發性膽汁性肝硬化、肝纖維化、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、類肉瘤病、原發性硬化性膽管炎、自體免疫性甲狀腺病、自體免疫多內分泌症候群第 1 型、自體免疫多內分泌症候群第 2 型、腹瀉疾病、麩質過敏症、神經脊髓炎、青少年期自發性關節炎、全身性硬化症、心肌梗塞、肺部高血壓、骨關節炎、皮膚萊什曼病、鼻竇鼻腔息肉病、及癌症包括惟不限於肺癌、胃癌、乳癌與結腸癌。於一態樣中，根據本文方法可治療之例示性癌症類型亦包括攝護腺癌(例如，轉移性去勢抗性攝護腺癌腫瘤)。於另一態樣中，根據本文方法可治療之例示性癌症類型包括例如，惡性腫瘤、血管增生性青光眼、嬰兒型血管瘤、多發性骨髓瘤、急性骨髓母細胞性白血病、慢性肉瘤、慢性骨髓性白血病、轉移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、血管增生、惡病體質、結腸直腸癌(例如，家族性結腸直腸癌、遺傳性非息肉性結腸直腸癌、與胃腸道基質腫瘤)、肺癌(例如，非小細胞肺癌、小細胞肺癌與惡性間皮瘤)、間皮瘤、胰臟癌(例如，胰管癌)、

胃癌(例如，乳突狀腺癌、黏蛋白腺癌與腺鱗狀癌)、乳癌(例如，侵襲性乳腺導管癌、乳腺導管原位癌、發炎性乳癌與轉移性乳癌)、卵巢癌(例如，卵巢上皮細胞癌、睪丸外生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、與卵巢低惡性腫瘤)、激素依賴型攝護腺癌、非激素依賴型攝護腺癌、肝癌(例如，原發性肝癌與肝外膽管癌)、甲狀腺癌(例如，甲狀腺髓質癌)、腎臟癌(例如，腎細胞癌、與腎臟與泌尿道中之移行細胞癌)、子宮癌、子宮內膜癌、腦瘤(例如，松果體星狀細胞瘤、毛髮細胞性星狀細胞瘤、瀰漫性星狀細胞瘤與退行性星狀細胞瘤)、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、血癌、腦垂體腺瘤、神經膠質瘤、聽神經鞘瘤、視網膜胚細胞瘤、頭頸癌、頭頸鱗狀細胞癌、咽癌、喉癌、舌癌、胸腺瘤、食道癌、十二指腸癌、結腸直腸癌、直腸癌、肝腫瘤、胰臟內分泌腫瘤、膽管癌、膽囊癌、陰莖癌、泌尿道癌、睪丸腫瘤、陰門癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、子宮肉瘤、陰道癌、皮膚癌、蕈狀黴菌病、基底細胞瘤、軟組織肉瘤、惡性淋巴瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、骨髓發育不良症候群、急性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、惡性骨髓瘤、成年型 T 細胞白血病、慢性骨髓增生性疾病、胰臟內分泌腫瘤、纖維組織細胞瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、未知之原發性癌、癌症驅動之骨髓系細胞形成、腫瘤生長與轉移。

【0137】 由 IL-17 表現傳介且可使用本文所述化合物治療之疾病與疾患亦包括，例如，肺氣腫、肺纖維化症、

自發性肺纖維化症、腹膜後纖維變性、巨細胞動脈炎、巨細胞心肌炎、動脈硬化症、肝炎、慢性活動型肝炎、酒精性肝炎、酒精性肝纖維化、酒精性肝硬化、病毒性肝炎、B 型肝炎病毒性肝病、自體免疫性肝炎、軟骨炎症、骨骼退化、青少年期關節炎、少關節型青少年期類風濕性關節炎、多關節型青少年期類風濕性關節炎、全身發病型青少年期類風濕性關節炎、脊椎關節炎、青少年期僵直性脊椎炎、青少年期腸病性關節炎、青少年期反應性關節炎、青少年期萊特氏症候群、血清陰性接骨點病變及關節病變 (SEA) 症候群、青少年期皮膚肌炎、青少年期牛皮癬性關節炎、青少年期硬皮症、青少年期全身性紅斑性狼瘡、青少年期血管炎、少關節型類風濕性關節炎、多關節型類風濕性關節炎、全身發病型類風濕性關節炎、腸病性關節炎、血管炎、白血球破碎性血管炎、肌炎、青少年期肌炎、多發性肌炎、自體免疫性肌炎、骨關節炎、結節性多動脈炎、動脈炎、高安氏動脈炎 (Takayasu's arteritis)、顱動脈炎、睪丸自體免疫性巨細胞動脈炎、風濕性多肌痛、風濕熱、硬化症、原發性膽管纖維硬化、原發性膽汁性肝硬化、硬化性膽管炎、原發性硬化性膽管炎、接骨點炎、接骨點病變、皮膚炎、疱疹性皮膚炎、黃體激素皮膚炎、異位性濕疹、接觸性濕疹、濕疹、動脈粥狀硬化症、史迪爾氏症 (Still's disease)、艾迪森氏病 (Addison's disease)、雷諾氏現象 (Raynaud's phenomenon)、紅皮狀牛皮癬、非傳染性眼色素層炎、周邊性眼色素層炎、德雷斯勒氏症候群 (Dressler's

syndrome)、嗜酸性食道炎、嗜酸性筋膜炎、結節性紅斑、實驗性過敏性腦脊髓炎、伊凡氏症候群(Evans syndrome)、纖維性肺泡炎、小柳原田症候群(Vogt-koyanagi-harada syndrome)、黏膜性萊什曼病、川崎氏(Kawasaki)症或症候群、橋本氏(Hashimoto's)腦炎、橋本氏甲狀腺炎、血小板減少性紫癜、免疫性血小板減少性紫癜[亦稱為免疫性血小板減少症、自發性免疫性血小板減少症、自發性血小板減少性栓塞性紫癜病、原發性免疫性血小板減少症、自發性血小板減少性紫癜(ITP)、原發性免疫性血小板減少性紫癜、或自體免疫性血小板減少性紫癜]、無伽瑪球蛋白血症、腎發炎、間質性腎發炎、腎臟病、慢性腎臟病、腎衰竭、急性腎衰竭、末期腎臟病、急性腎損傷、順鉑(cisplatin)誘發之急性腎衰竭、敗血症誘發之急性腎衰竭、抗腎絲球基底膜性(GBM)腎炎、抗腎小管基底膜性(TBM)腎炎、抗磷脂質症候群(APS)、腎炎、腎毒性腎炎、腎絲球性腎炎、急性腎絲球性腎炎、抗嗜中性白血球細胞質自體抗體(ANCA)相關血管炎、顯微多血管炎、肉芽腫性多血管炎(GPA)、華格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、肌萎縮側索硬化症、狼瘡性腎炎、過敏性濕疹、移植物排斥、放射學陰性之脊椎關節病變(non-radiographic spondyloarthropathy)、眼科疾患、器官同種異體移植排斥、肺纖維變性、腎功能衰竭、糖尿病併發症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病性視網膜炎、糖尿病微血管病變、胰島炎、結核病、侵襲性葡萄球菌病、侵襲性金黃色葡萄球菌感染、白內障

手術後發炎、過敏性結膜炎、禿頭症、斑禿、慢性風疹塊、過敏性氣喘、嗜中性球性氣喘、牙周病、牙周炎(periodontitis)、牙齦炎、齒齦病、心肌病變、舒張性心肌病變、心肌梗塞、心肌炎、慢性心衰竭、先天性心臟傳導阻滯、柯薩奇心肌炎、後心肌梗塞症候群、心包膜切開後症候群、心內膜炎、亞急性細菌性心內膜炎(SBE)、血管狹窄、血管再狹窄、再灌注障礙、自體免疫性胰臟炎、急性胰臟炎、慢性胰臟炎、氣喘、支氣管性氣喘、急性呼吸窘迫症候群、成人呼吸窘迫症候群、發炎性骨病、發炎性肺部疾病、腦缺血發作、短暫性腦缺血發作、全身性發炎反應症候群、青光眼、眼眶蜂窩組織炎、突發性眼眶發炎、手術後發炎、創傷後發炎、過敏性發炎、腸炎、黏膜炎、攝護腺發炎、前列腺炎、慢性骨盆疼痛症候群、睪丸發炎、慢性睪丸發炎、睪丸炎、睪丸炎傳介之不孕症、肝功能失調、肝損傷、肝毒性、肺炎、腦膜炎、膀胱炎、間質性膀胱炎、咽喉炎、胃黏膜損傷、慢性肺炎、肺梗塞、矽肺病、類肉瘤病、肺類肉瘤病、自體免疫性血管性水腫、自體免疫性自主神經機能障礙、自體免疫性肝炎、自體免疫性高脂血症、自體免疫性免疫缺失、自體免疫性內耳病(AIED)、自體免疫性心肌炎、自體免疫性卵巢炎、自體免疫性再生不良性貧血、自體免疫性貧血、自體免疫性溶血性貧血、溶血性貧血、自體免疫性視網膜病變、自體免疫性血小板減少性紫癜(ATP)、自體免疫性甲狀腺病、自體免疫性風疹塊、古巴士德氏症候群(goodpasture's syndrome)、鼻竇炎、

慢性肥厚性鼻炎、慢性發炎去髓鞘型多發性神經病變、混合結締組織疾病、未分化結締組織疾病(UCTD)、認知障礙、阿茲海默症之認知障礙、巴金森氏症、脊髓性肌萎縮症、脊髓性小腦萎縮症、進行性核上麻痺症、費雪氏症候群(fisher syndrome)、盤狀狼瘡、中樞神經系統狼瘡、視神經脊髓炎[NMO，亦稱為德維克氏病(Devic's disease)或德維克氏症候群]、腦脊髓炎、急性瀰漫性腦脊髓炎(ADEM)、橫貫性脊髓炎、急性壞死性出血性白質腦炎、多發性系統萎縮症、亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's disease)、腦血管性失智症、瀰漫性路易氏體病、澱粉樣變性症、腦血管疾病、腦梗塞、短暫性腦缺血發作、顱內出血、脊髓之血管疾病、脊髓梗塞、藍伯-伊頓氏症候群(Lambert-eaton syndrome)、肌肉萎縮症、代謝性肌病變、發炎性肌病變、查加斯氏病(Chagas disease)、慢性發炎去髓鞘型多發性神經病變(CIDP)、慢性復發性多發性骨髓炎(CRMO)、查格-施特勞斯二氏症候群(Churg-strauss syndrome)、柯剛氏症候群(Cogan's syndrome)、冷凝集素病、自發性混合型冷凝球蛋白血症、脫髓鞘性神經病變、包涵體肌炎、腦炎、類天疱瘡、大疱性類天疱瘡、天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉性天疱瘡、疤痕性類天疱瘡、眼睛疤痕性類天疱瘡、良性黏膜類天疱瘡、卡斯特雷曼氏症(Castleman disease)(亦稱為巨大或血管濾泡性淋巴結增生、類淋巴缺陷瘤、與血管濾泡性淋巴結增生)、深部紅斑性狼瘡、慢性甲狀腺炎、自體免疫性胃炎、敗血症、燒傷、軸突與神經元神經病變、疼痛、

神經病變、周邊神經病變、慢性疼痛、視神經炎、視神經病變、創傷性視神經病變、缺血性腦損傷、深部靜脈血栓症、嗜中性白血球減少症、自體免疫性嗜中性白血球減少症、血小板減少症、異常免疫反應、放射性皮膚炎、骨質疏鬆症、寄生蟲感染、肝吸蟲病、隱孢子蟲屬 (*Cryptosporidium*) 感染、肺炎鏈球菌帶菌 (*Streptococcus pneumoniae* carriage)、慢性肺炎球菌帶菌、與致病性淋巴細胞活性相關或由其引起之免疫性疾病、亨諾-舒恩萊二氏紫癍病 (Henoch-schonlein purpura)、妊娠疱疹、低伽瑪球蛋白血症、IgA 腎病變、IgG4 相關硬化性疾病、免疫調節脂蛋白、藍伯-伊頓氏症候群、扁平苔癬、硬化性苔癬、木樣結膜炎、線性 IgA 疾病 (LAD)、慢性萊姆病 (Lyme disease)、梅尼爾氏症 (Meniere's disease)、顯微多血管炎、混合結締組織疾病 (MCTD)、莫倫氏潰瘍 (Mooren's ulcer)、木柵-哈伯曼二氏病 (Mucha-Habermann disease)、發作性睡病、反覆發作性風濕症、鏈球菌相關之兒童自體免疫神經精神性疾患 (PANDAS)、副腫瘤性小腦變性、陣發性夜間血紅素尿 (PNH)、帕里-羅伯格氏症候群 (Parry-Romberg syndrome)、帕森尼奇-特納氏症候群 (Parsonnage-Turner syndrome)、平坦部炎、靜脈周圍性腦脊髓炎、惡性貧血、POEMS 症候群、第 1 型自體免疫多腺症候群、第 2 型自體免疫多腺症候群、第 3 型自體免疫多腺症候群、壞疽性膿皮症、純紅血球再生不良、反射性交感神經失養症、復發性多發軟骨炎、不寧腿症候群、施密特氏症候群 (Schmidt syndrome)、精子自

體免疫、僵硬人症候群、蘇薩克氏症候群 (Susac's syndrome)、交感性眼炎、妥洛沙-韓特症候群 (Tolosa-Hunt syndrome)、水疱性皮膚病、及白斑症。

【0138】 亦包括與個體晝夜節律之調節有關之疾病或疾患，並包括例如重度憂鬱症、季節性憂鬱症、創傷後壓力疾患 (PTSD)、躁鬱症、自閉症、癲癇症、阿茲海默症以及其他與改變睡眠及/或晝夜節律相關之中樞神經系統 (CNS) 障礙。

【0139】 進一步包括於嗜中性白血球中由 IL-17 表現，包括 STAT3 傳介之 IL-17 表現，所傳介之疾病與疾患，包括例如角膜真菌感染；角膜真菌感染風險；角膜潰瘍；真菌性角膜炎產生之角膜潰瘍；真菌感染產生之角膜潰瘍；角膜真菌感染與相關發炎；角膜炎；真菌性角膜炎；角膜發炎；角膜疾病；眼睛疾病；真菌傳介之角膜感染、角膜潰瘍、角膜發炎，或眼睛之潰瘍、發炎或感染；細菌傳介之角膜感染、角膜潰瘍、角膜發炎，或眼睛之潰瘍、發炎或感染；微生物疾病；細菌感染；真菌感染；麴菌屬 (*Aspergillus*) 角膜炎；新月形黴菌屬 (*Fusarium*) 角膜炎；皮膚 T 細胞淋巴瘤；肺部發炎；急性腎缺血再灌注損傷；炭疽病，包括皮膚性炭疽病、吸入性炭疽病、胃腸性炭疽病與注射性炭疽病；麴菌病，包括肺麴菌病、慢性肺麴菌病 (CPA)、慢性麴菌病、慢性空洞性肺麴菌病 (CCPA)、過敏性肺支氣管麴菌病 (ABPA)、過敏性麴菌屬鼻竇炎、麴菌瘤、侵襲性麴菌病、慢性壞死性麴菌病與皮膚麴菌病；及組織

漿菌病，包括全身性組織漿菌病。於獨特具體實例中，傳介上述疾病或疾患之真菌或真菌感染包括一或多種之麴菌屬、新月形黴菌屬、鏈隔孢菌屬(*Alternaria*)、念珠菌屬(*Candida*)、彎孢菌屬(*Curvularia*)、或組織孢漿菌屬(*Histoplasma*)。

【0140】 本文所述之化合物亦可用於治療或降低胎兒異常皮質發育或精神異常例如泛自閉症障礙(ASD)、思覺失調症、及/或憂鬱症之風險。本文所述之化合物亦可用於治療具有與例如病毒或細菌感染之感染關聯，或與於懷孕期間暴露於發炎性或環境毒素關聯之高度發炎性症狀之懷孕女性。於獨特具體實例中，以本文揭示之化合物治療懷孕女性子宮內之胎兒以降低胎兒發展精神異常之風險，減少懷孕女性之發炎，降低胎兒異常皮質發育之風險，及/或減少懷孕女性後代精神異常之病徵。

【0141】 於一具體實例中，以式 I 化合物與醫藥上可接受之載劑、佐劑、或載體治療人類病患，其中該化合物係以治療或改善上文詳述之一或多種疾病與症狀之量存在。於一替代具體實例中，利用式 I 化合物治療或改善之疾病與症狀包括，例如病患之氣喘、異位性皮膚炎、痤瘡、克隆氏症、局部性腸炎、潰瘍性結腸炎、蕭格倫氏症候群、眼色素層炎、貝賽特氏症、皮膚肌炎、多發性硬化症、僵直性脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、硬皮症、牛皮癬、牛皮癬性關節炎(PsA)、抗類固醇氣喘及類風濕性關節炎。

【0142】 本揭示內容進一步係有關用於治療或改善

本文所述疾病或疾患之組合療法。於若干具體實例中，該組合療法包括給藥至少一種結構式 I 所示化合物結合一或多種用於治療或改善 $ROR\gamma$ 傳介之發炎性、代謝性與自體免疫性疾病或疾患之製劑。於若干具體實例中，該組合療法包括給藥至少一種結構式 I 所示化合物結合一或多種製劑用於治療之疾病包括氣喘、慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、支氣管炎、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、痤瘡、囊狀纖維化症、同種異體移植物排斥、多發性硬化症、硬皮症、關節炎、類風濕性關節炎、青少年期類風濕性關節炎、骨關節炎、僵直性脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡 (SLE)、橋本氏病、胰臟炎、自體免疫性糖尿病、第 1 型糖尿病、自體免疫性眼睛疾病、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、局部性腸炎、發炎性腸道疾病 (IBD)、發炎性腸道症候群 (IBS)、蕭格倫氏症候群、視神經炎、肥胖症、脂肪肝變性、脂肪組織相關發炎、胰島素抗性、第 2 型糖尿病、視神經脊髓炎、重症肌無力症、老年黃斑部病變、乾眼症、眼色素層炎、格林-巴利症候群、牛皮癬、牛皮癬性關節炎 (PsA)、抗類固醇氣喘、葛瑞夫茲氏症、鞏膜炎、重度憂鬱症、季節性憂鬱症、PTSD、躁鬱症、自閉症、癲癇症、阿茲海默症 (Alzheimer's)、與改變睡眠及/或晝夜節律相關之 CNS 障礙、子宮內膜異位症、阻塞型睡眠呼吸中止症候群 (OSAS)、貝賽特氏症、皮膚肌炎、多發性肌炎、移植物抗宿主病、原發性膽汁性肝硬化、肝纖維化、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)、類肉瘤病、原發性硬化性膽管炎、自體

免疫性甲狀腺病、自體免疫多內分泌症候群第 1 型、自體免疫多內分泌症候群第 2 型、腹瀉疾病、神經脊髓炎、青少年期自發性關節炎、全身性硬化症、心肌梗塞、肺部高血壓、骨關節炎、皮膚萊什曼病、鼻竇鼻腔息肉病、及癌症，包括惟不限於肺癌、胃癌、乳癌與結腸癌。

【0143】 本文化合物亦可單獨使用或與用於治療本文揭示之疾病或疾患之免疫療法組合使用。

【0144】 組合療法包括，例如，本文所述化合物與一或多種其他製劑之共同給藥、本文所述化合物與一或多種其他製劑之連續給藥、含本文所述化合物與一或多種其他製劑之組成物之給藥、或含本文所述化合物與一或多種其他製劑之分開組成物之同時給藥。

【0145】 本揭示內容進一步提供罹患上述疾患或疾病之一之個體(例如人類)之治療方法。

【0146】 於一態樣中，揭示於 WO 2014/179564、WO 2015/116904、WO 2016/061160、PCT/US2016/045318、PCT/US2016/062422、及美國專利公開案 Nos. US 2016-0122318 與 US 2016-0122345 中之 ROR γ 調節劑亦可用於本文揭示之方法中，以治療或改善本文詳述之一或多種疾病及/或疾患及/或症狀之個體。於一具體實例中，個體係用揭示於 WO 2014/179564、WO 2015/116904、WO 2016/061160、PCT/US2016/045318、PCT/US2016/062422、與美國專利公開案 Nos. US 2016-0122318 或 US 2016-0122345 中之一或多種 ROR γ 調節劑及醫藥上可接受之載

劑、佐劑、或載體治療，其中該 $ROR\gamma$ 調節劑係以治療或改善選自下述疾病或疾患之量存在：角膜真菌感染；角膜真菌感染之風險；角膜潰瘍；真菌性角膜炎產生之角膜潰瘍；真菌感染產生之角膜潰瘍；角膜真菌感染與相關發炎；角膜炎；真菌性角膜炎；角膜發炎；角膜疾病；眼睛疾病；真菌傳介之角膜感染、角膜潰瘍、角膜發炎，或眼睛之潰瘍、發炎或感染；細菌傳介之角膜感染、角膜潰瘍、角膜發炎，或眼睛之潰瘍、發炎或感染；微生物疾病；細菌感染；真菌感染；麴菌屬角膜炎；新月形黴菌屬角膜炎；皮膚 T 細胞淋巴瘤；肺部發炎；急性腎缺血再灌注損傷；炭疽病，包括皮膚性炭疽病、吸入性炭疽病、胃腸性炭疽病與注射性炭疽病；麴菌病，包括肺麴菌病、慢性肺麴菌病 (CPA)、慢性麴菌病、慢性空洞性肺麴菌病 (CCPA)、過敏性肺支氣管麴菌病 (ABPA)、過敏性麴菌屬鼻竇炎、麴菌瘤、侵襲性麴菌病、慢性壞死性麴菌病與皮膚麴菌病；組織漿菌病，包括全身性組織漿菌病；及攝護腺癌。於若干具體實例中，一或多種揭示於 WO 2014/179564、WO 2015/116904、WO 2016/061160、PCT/US2016/045318、PCT/US2016/ 062422、及美國專利公開案 Nos. US 2016-0122318 與 US 2016-0122345 中之 $ROR\gamma$ 調節劑係結合一或多種附加製劑給藥以治療該疾病或疾患。

【0147】 本揭示內容進一步有關使用所提供化合物生產用於治療及/或預防及/或改善本文提及之疾病與疾患之醫藥組成物之用途。

【0148】 本文所述之化合物或組成物可使用有效治療或減輕本文所述之一或多種疾病與症狀嚴重度之任何量及任何給藥途徑給藥。所需之確切量將隨個體不同而改變，其取決於個體之物種、年齡與一般狀況、感染之嚴重度、特定製劑，其給藥模式等。所提供化合物較佳為調配為容易給藥且劑量均勻之單位劑型。本文所用之“單位劑型”表示法係指適用於擬治療病患之製劑之物理分立單元。然而，應理解的是，本揭示內容化合物與組成物之總日劑量須由主治醫師在合理之醫學判斷範圍內決定。任何特定病患或生物體之具體有效劑量將取決於各種因素，包括擬治療疾患與該疾患之嚴重度；所使用特定化合物之活性；所使用之特定組成物；病患之年齡、體重、一般健康狀況、性別與飲食；所使用特定化合物之給藥時間、給藥途徑、與排出速率；治療持續時間；與所使用特定化合物組合或同時使用之藥物，及醫學技藝中悉知之類似因素。

【0149】 視所治療感染之嚴重度，本揭示內容之醫藥上可接受之組成物可經口、直腸、非經腸、經腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由粉劑、霜劑、軟膏、或滴劑)、頰、呈口腔或鼻腔噴霧劑等，給藥人類或其他動物。於特定具體實例中，所提供化合物可以個體體重之每天約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg，較佳為約 1 mg/kg 至約 25 mg/kg 之劑量經口或非經腸給藥，一天一或多次，以獲得期望之治療效果。

【0150】 於其他具體實例中，所提供化合物係局部

給藥。

【0151】 於包含如上述之附加治療劑之彼等組成物中，所提供化合物以及可與載劑物料結合以產生單一劑型之附加治療劑二者之量可視治療之宿主與特定之給藥模式而不同。

【0152】 於包含附加治療劑之彼等組成物中，該附加治療劑與所提供化合物可協同作用。因此，於此類組成物中，附加治療劑之量將小於僅使用該治療劑之單一療法中所需之量。

【0153】 存在本揭示內容組成物中之附加治療劑之量，將不超過包含該治療劑為惟一活性劑之組成物中通常給藥之量。

【實施方式】

實施例

【0154】 如下文實施例所述，於特定例示具體實例中，諸化合物係根據下述一般程序製備。應理解的是，該等一般方法雖係敘述本文特定化合物之合成，惟如本文所述，下述一般方法及通常熟習此項技藝者已知之及其他方法可施用於所有化合物及各個彼等化合物之子類(subclasses)與形式(species)。

合成之一般說明

【0155】 本文所述之化合物可根據下述反應方案與實施例或其修飾法，使用容易可得之起始物質、試劑及習知合成程序容易地製備。許多該等反應亦可於微波(MW)條

件下或使用習知加熱或利用例如固相試劑/清除劑或流動化學等其他技術進行。彼等反應中，亦可使用其本身為一般熟習此項技藝者已知，惟未更詳細述及之變體 (Variants)。再者，依照下述反應方案與實施例，對於一般熟習此項技藝人士者，製備本文所述化合物之其他方法將顯而易見。於合成之中間體與終產物含潛在之反應性官能基，例如可能干擾所需反應之胺基、羥基、硫醇與羧酸等基團之情形下，可能以使用保護型中間體為有利。選擇、採用及隨後去除保護基之方法為熟習此項技藝者所悉知。於下文討論中，除非另行指示，否則諸變數具有上文指示之意義。彼等實驗細節中所用縮寫列於下文，另外之縮寫應為熟習合成技術人士所已知。此外，適當之合成方法可參考以下參考文獻中所述：March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1985；Greene And Wuts, *Protective Groups In Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1991；與 Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 4th Edition, VCH Publishers Inc., 1989。

【0156】 一般而言，反應方案中之試劑係使用等莫耳量；然而，於特定情形下，可能需要使用過量試劑以驅動反應完成。當過量試劑可利用蒸發或萃取容易去除時，情況尤其如此。於反應混合物中用於中和 HCl 之鹼通常使用微量至顯著過量(1.05 至 5 當量)。

【0157】 於呈現 NMR 數據之情形下，係於 Varian

400 (400 MHz)或 300 (300 MHz)上獲得光譜，並記述為始於四甲基矽烷之低磁場 ppm (ppm downfield from tetramethylsilane)，附帶說明指出質子數、多重性與偶合常數以及氘化溶劑。

【0158】 茲藉由下述實施例說明本發明，其中可能使用下述縮寫。

縮 寫	含 義
ACN、MeCN、CH ₃ CN	乙 腈
AIBN	偶 氮 雙 異 丁 腈
aq	水 溶 液
Boc	第三丁氧羰基或 t-丁氧羰基
brine	鹽 水
c-Bu	環 丁 基
Cbz	苄 氧 羰 基
CeCl ₃	氯化銻
Cs ₂ CO ₃	碳酸銫
CuI	碘化亞銅
c-Pr	環 丙 基
DCM 或 CH ₂ Cl ₂	二 氯 甲 烷
DIEA、I-Pr ₂ NEt	二 異 丙 基 乙 胺
DMF	二 甲 基 甲 醯 胺
DMS/Me ₂ S	二 甲 硫 醚
DMSO	二 甲 亞 砜
EDCI、EDC	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽
EtI	碘 乙 烷

Et	乙 基
Et ₂ O	乙 醚
Et ₃ SiH	三 乙 基 矽 烷
Et ₃ N	三 乙 胺
EtOAc、EA、AcOEt	乙 酸 乙 酯
EtOH	乙 醇
FeCl ₃	氯 化 鐵
h、hr	小 時
HATU	O-(7- 氮 雜 苯 并 三 唑 -1- 基)- N,N,N',N'-四 甲 脒 鎘 -六 氟 磷 酸 鹽
HBTU	O-苯 并 三 唑 -1-基 -N,N,N',N'-四 甲 脒 鎘 -六 氟 磷 酸 鹽
HCl	鹽 酸
H ₂ O	水
H ₂ O ₂	過 氧 化 氫
HOAc	乙 酸
HOBt	N-羥 基 苯 并 三 唑
HPLC	高 效 液 相 層 析 法
I-BuOCOCl	異 丁 氧 羰 基 氯
ICl	氯 化 碘
K ₂ CO ₃	碳 酸 鉀
K ₃ PO ₄	磷 酸 三 鉀
LC-MS	液 相 層 析 -質 譜 法
LDA	二 異 丙 基 胺 化 鋰
LiCl	氯 化 鋰
LiOH	氫 氧 化 鋰
MCPBA、m-CPBA	間 氯 過 氧 苯 甲 酸

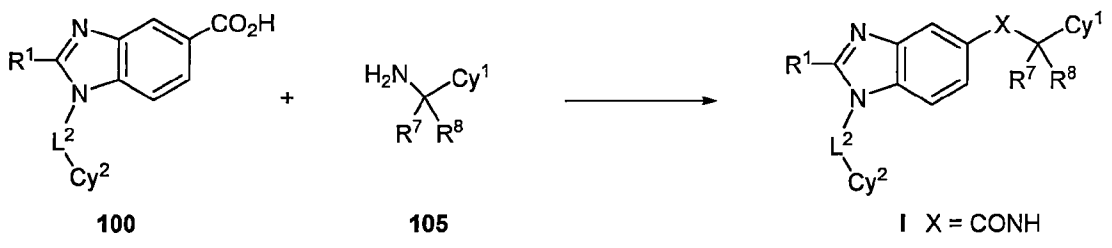
MeOH	甲 醇
MeI	碘 甲 烷
Me	甲 基
mg	毫 克
MgSO ₄	硫 酸 鎂 (無 水)
mIn	分 鐘
mL	毫 升
mmol	毫 莫 耳
mp、m.p.	熔 點
MS	質 譜 法
MW、uwave	微 波
NaBH ₄	硼 氫 化 鈉
NaBH ₃ CN	氰 基 硼 氫 化 鈉
NaH	氫 化 鈉
NaHCO ₃	碳 酸 氫 鈉
NaOH	氫 氧 化 鈉
NaOMe	甲 醇 鈉
Na ₂ S ₂ O ₃	硫 代 硫 酸 鈉
Na ₂ S ₂ O ₅	二 硫 磺 酸 鈉
Na ₂ SO ₄	硫 酸 鈉
NH ₄ OH	氫 氧 化 銨
(NH ₄) ₂ CO ₃	碳 酸 銨
NH ₄ Cl	氯 化 銨
Na ₂ CO ₃	碳 酸 鈉
NaH	氫 化 鈉
NBS	N-溴 琥 珀 醯 亞 胺
<i>n</i> -BuLi	正 丁 基 鋰

NMM	N-甲基-嗎啉
NMP	N-甲基-吡咯啉-2-酮
OTf	三氟甲磺酸鹽
OTs	甲苯磺酸鹽
oxone	過一硫酸氫鉀複合鹽
PdCl ₂ dppf	[1,1-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鉀(II)
Pd ₂ (dba) ₃	參(二亞苺基丙酮)二鉀(0)
PE	石油醚
rt	室溫
sat.、satd	飽和
SFC	超臨界流體層析法
<i>t</i> -BuOK	第三丁醇鉀
<i>t</i> -BuLi	第三丁基鋰
<i>t</i> -BuOOH	過氧化第三丁基
TBAF	氟化四丁銨
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
Ti(OEt) ₄	四乙醇鈦
μmol	微莫耳
Zn	鋅
Zn(CN) ₂	氰化鋅

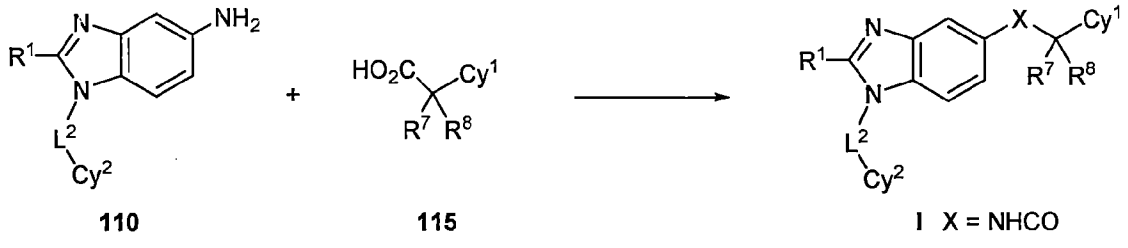
式 I 化合物之製備

【0159】 式 I 化合物係根據下文概述之一般程序製備。

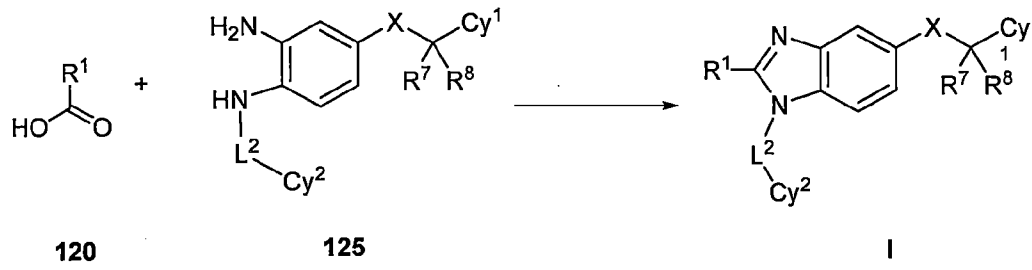
【0160】 第 1 製程中，X = CONH 之式 I 化合物係使用肽鍵形成試劑例如 EDC 與 HOBt、PyBOP 或 HATU，以式 100 之苯并咪唑羧酸與式 105 之胺製備；替代地，使用 100 之酸氯化物。



【0161】 第 2 製程中，X = NHCO 之式 I 化合物係使用肽鍵形成試劑例如 EDC 與 HOBt、PyBOP 或 HATU，以式 110 之胺基苯并咪唑與式 115 之羧酸製備。替代地，使用 115 之酸氯化物。

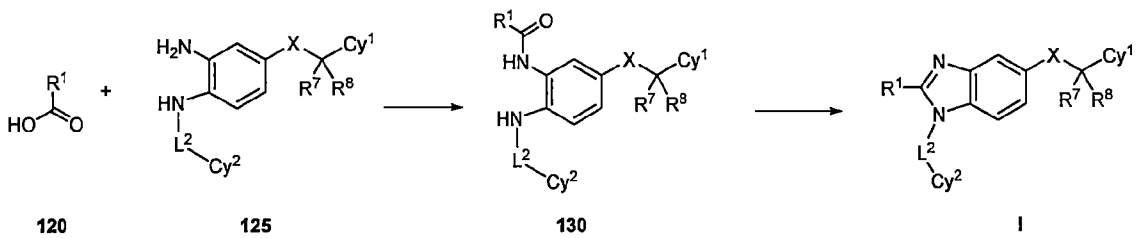


【0162】 第 3 製程中，式 I 化合物係經由使式 125 之二胺與式 120 之羧酸加熱製備。式 125 之羧酸可購買或利用文獻方法製備。

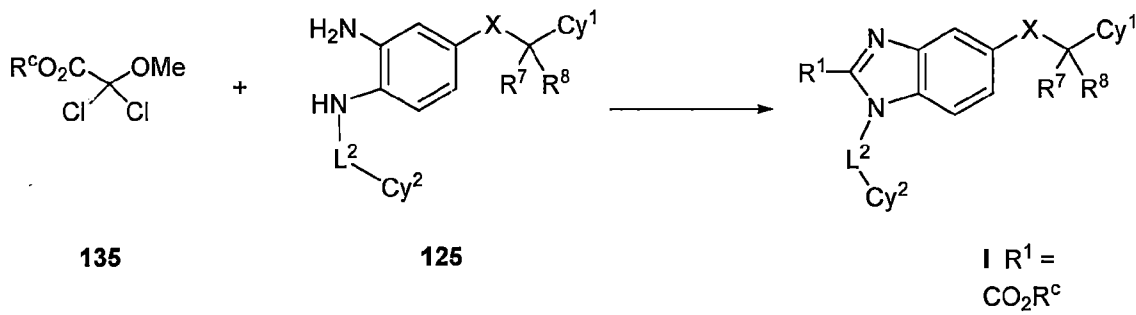


【0163】 第 3 製程之替代方案中，式 I 化合物係由式

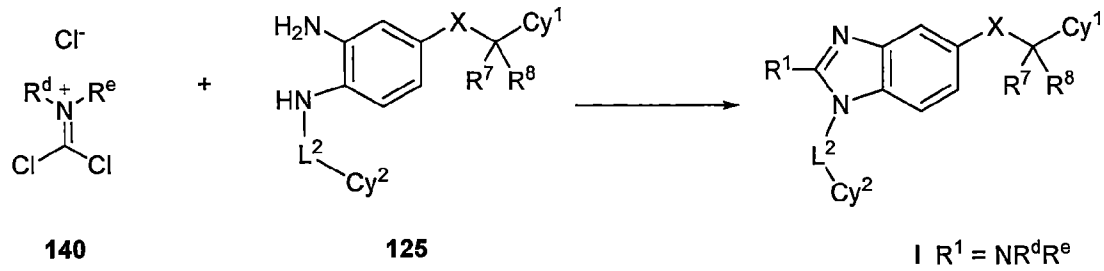
125 之二胺以兩個步驟製備。第 1 個步驟中，使用肽鍵形成試劑例如 EDC 與 HOBt 或 HATU，使 **120** 之羧酸與式 **125** 之二胺反應，得到式 **130** 之單醯胺。替代地，使用 **120** 之醯氯。第 2 個步驟中，係使式 **130** 之單醯胺與酸例如 HOAc 或 TFA 加熱，得到式 **I** 化合物。



【0164】 第 4 製程中，使式 **125** 之二胺與式 **135** 之 α, α -二氯酯反應，得到 R^1 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ 之式 **I** 化合物。

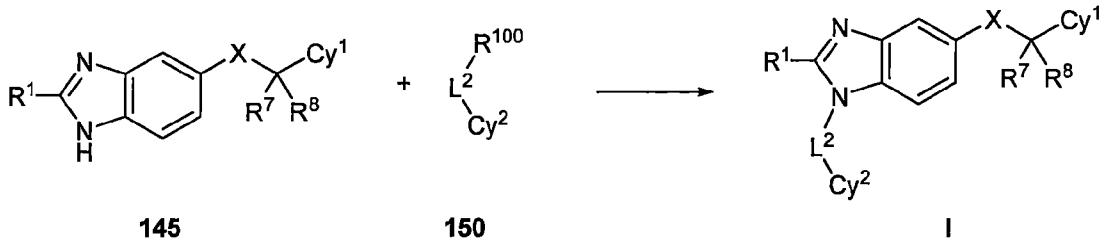


【0165】 第 5 製程中，使式 **125** 之二胺與式 **140** 之二氯亞銨鹽反應，得到 R^1 為 NR^dR^e 之式 **I** 化合物。



【0166】 第 6 製程中，式 **I** 化合物係於有機或無機鹼存在下，利用式 **145** 之苯并咪唑與式 **150** 之化合物反應製

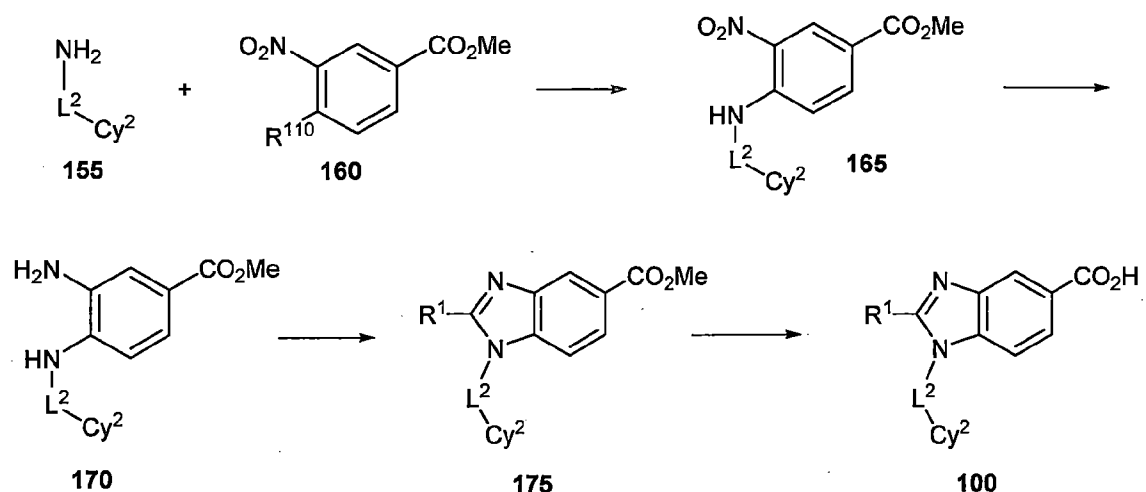
備， R^{100} 為脫離基例如碘化物、溴化物、氯化物、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽或三氟甲磺酸鹽。



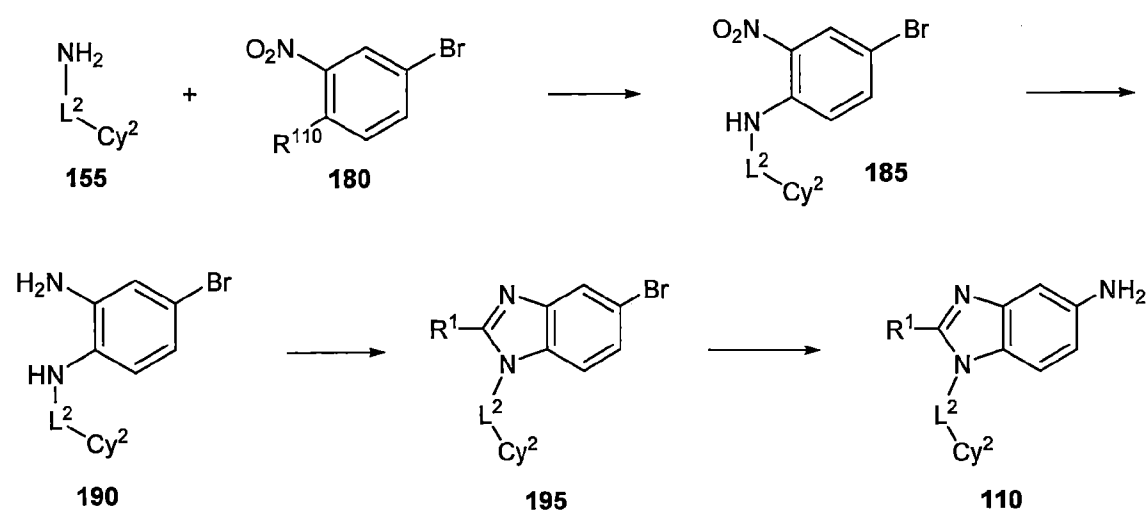
【0167】 第 7 製程中，式 **I** 化合物係以另一式 **I** 化合物製備。此製程之非限制性實例包括：(1)以 BBr_3 或 Me_3SiI 處理 R^5 或 R^6 為 OMe 之式 **I** 化合物，得到 R^5 或 R^6 為 OH 之式 **I** 化合物；(2)使 Cy^1 或 Cy^2 為具游離 NH 之氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啉基之式 **I** 化合物與烷化劑例如 (C_1-C_6) 烷基鹵化物或鹵基 (C_1-C_6) 烷基三氟甲磺酸鹽反應得到式 **I** 化合物，其中 R^5 或 R^6 為附接於該氮雜環丁烷、吡咯啉或哌啉環之 N 之 (C_1-C_6) 烷基或鹵基 (C_1-C_6) 烷基；(3)使 Cy^1 或 Cy^2 為具游離 NH 之氮雜環丁烷基、吡咯啉基或哌啉基之式 **I** 化合物與雜芳基鹵化物例如視需要經取代之 2-氯吡啶、2-氯嘧啶或 4-氯嘧啶得到式 **I** 化合物反應，其中 R^5 或 R^6 為附接於該氮雜環丁烷、吡咯啉或哌啉環之 N 之例如視需要經取代之吡啶基或嘧啶基之雜芳基；(4)以過氧酸，例如 m -CPBA，氧化 Cy^1 或 Cy^2 為吡啶環之式 **I** 化合物，成為對應之式 **I** 吡啶 N -氧化物；(5)以氫化物還原劑例如 $NaBH_4$ 、 $NaBH_4/CaCl_2$ 或 $LiBH_4$ 還原 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 為 $-C(=O)OR^c$ 、或經 $-C(=O)OR^c$ 取代之 (C_1-C_2) 烷基之式 **I** 化合物，得到 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 為經 OH 取代之 (C_1-C_3) 烷基之

式 **I** 化合物；(6)以鹼金屬氫氧化物水解 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 為 $-C(=O)OR^e$ 、或經 (C_1-C_3) 烷基取代之 $-C(=O)OR^e$ 及 R^e 為 (C_1-C_3) 烷基之式 **I** 化合物，得到 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 為 $-C(=O)OH$ 、或經 (C_1-C_3) 烷基取代之 $-C(=O)OH$ 之式 **I** 化合物；(7)於肽偶合條件下，使 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 為 $-C(=O)OH$ 、或經 (C_1-C_3) 烷基取代之 $-C(=O)OH$ 之式 **I** 化合物與胺 R^dR^eNH 反應，得到 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 為 $-C(=O)NR^dR^e$ 、或經 (C_1-C_3) 烷基取代之 $-C(=O)NR^dR^e$ 之式 **I** 化合物；(8)以過氧酸，例如 *m*-CPBA，氧化 Cy^1 及/或 Cy^2 係經為 $-SR^b$ 之 R^5 或 R^6 取代之式 **I** 化合物，得到 R^5 及/或 R^6 為 $-S(O)_kR^b$ ，其中 k 為 1 或 2 之式 **I** 化合物。

【0168】 第 8 製程中，以四個步驟製備為式 **I** 化合物前體之式 **100** 之苯并咪唑羧酸。於有機鹼，例如 $I-PR_2Net$ ，存在下，使式 **155** 之胺與式 **160** 中 R^{110} 為 F 或 Cl 之鹵硝酯反應，得到式 **165** 之硝基苯胺。舉例而言，使用 NH_4Cl 存在下之鋅粉、鐵粉之 $HOAc$ 溶液、 $SnCl_2$ 、或鈀碳存在下之 H_2 還原 **165** 之硝基，得到式 **170** 之二胺酯。使用第 3 製程敘述之程序，將二胺酯 **170** 轉化為苯并咪唑酯 **175**。最後，使用鹼金屬氫氧化物，使 **175** 中之酯水解，得到 **100**。

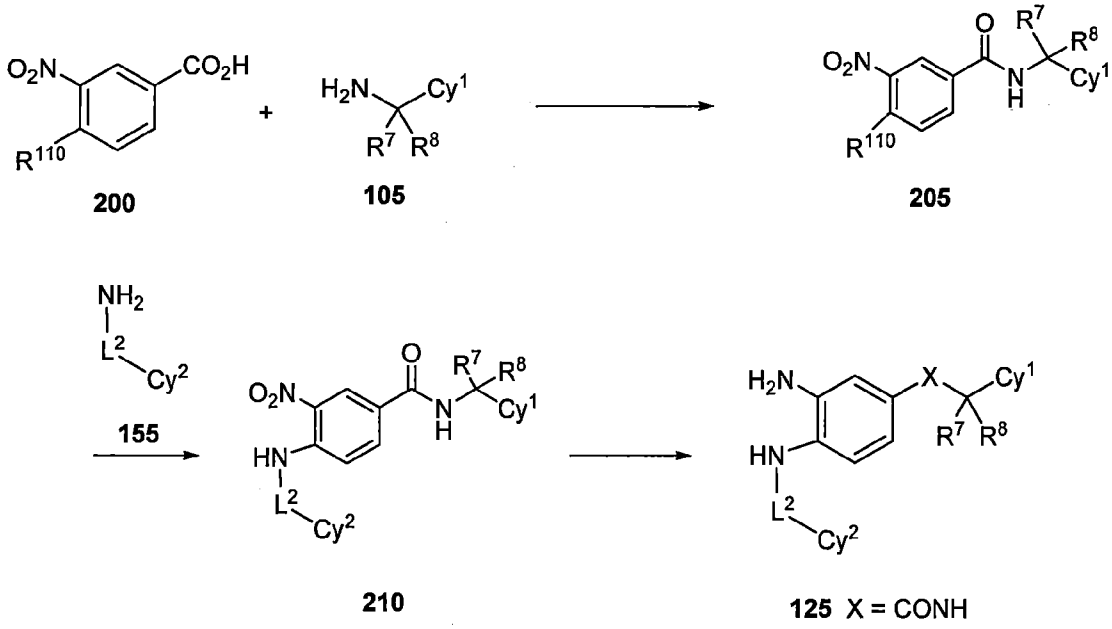


【0169】 第 9 製程中，以四個步驟製備為式 **I** 化合物前體之式 **110** 之胺基苯并咪唑。使胺 **155** 與其中 R^{110} 為 F 或 Cl 之硝基苯 **180** 反應，得到硝基苯胺 **185**。使用，例如， SnCl_2 還原 **185**，得到二胺 **190**。使用第 3 製程敘述之程序將二胺 **190** 轉化為溴苯并咪唑 **195**。使用例如 NaN_3 、 CuI ，將溴苯并咪唑 **195** 轉化為胺基苯并咪唑 **110**。

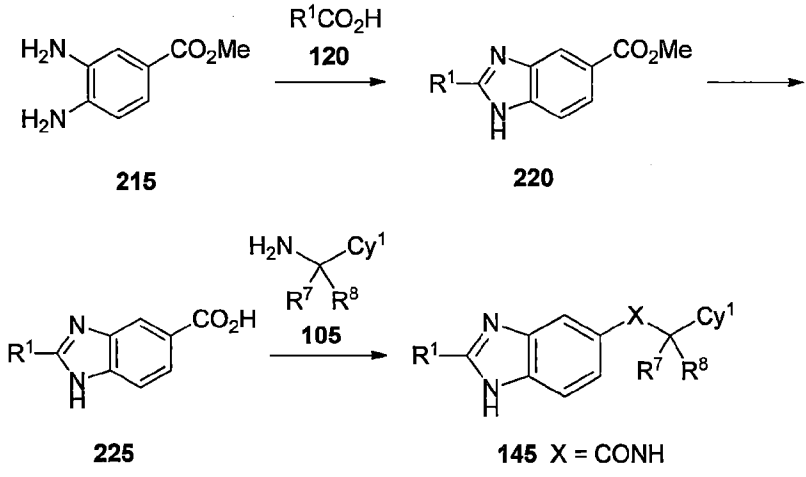


【0170】 第 10 製程中，以三個步驟製備為式 **I** 化合物前體之式 **125** 之二胺。於肽偶合條件下，經由例如 HATU、HBTU 或 EDC 之傳介，使式 **200** 之苯甲酸與式 **105** 之胺反應，得到式 **205** 之醯胺。**205** 與式 **155** 之胺反應，得到式

210 之硝基苯胺，使用，例如， SnCl_2 ，將其還原，得到二胺 **125**。



【0171】 第 11 製程中，以三個步驟製備為式 **I** 化合物前體之式 **145** 之苯并咪唑。如第 3 製程所述，使二胺酯 **215** 與式 **120** 之羧酸反應，得到式 **220** 之苯并咪唑酯。以鹼金屬氫氧化物處理酯 **220**，得到式 **225** 之酸，於肽偶合條件下，經由例如 HATU、HBTU 或 EDC 之傳介，使其與式 **105** 之胺反應，得到式 **145** 之醯胺。



【0172】 例示之 LC-MS 方法包括：

【0173】 方法 1

HPLC 系統	Waters ACQUITY
管柱：	Waters ACQUITY CSH™ C18 1.7 uM
保護管柱：	Waters Assy. Frit, 0.2uM, 2.1 mm.
管柱溫度：	40℃
移動相：A：	TFA：水(1：1000, v:v)
B：	TFA：ACN (1：1000, v:v)
梯度程序：	
時間(分鐘)	B%
0	5
1.9	95
2.20	95
2.21	5
流速：	0.65 mL/分鐘
質譜儀參數	
質譜儀	Waters SQD
游離法	正離子電灑游離(ESI)
模式	掃描(每 0.2 秒 100-1400 m/z)
ES 毛細管電壓：	3.5 kv
ES 錐電壓：	25 v
離子源溫度：	120℃
溶媒揮散溫度：	500℃
溶媒揮散氣體流速：	氮 設定 650 (L/hr)

錐氣體流速： 氮 設定 50 (L/hr)

【0174】 方法 2

10-80AB_2MIN

管柱	Xtimate C18 2.1*30mm,3um	
移動相	A:水 (4L)+TFA(1.5mL)	
	B:乙 腈 (4L)+TFA(0.75mL)	
	時間 (分鐘)	B %
	0	10
	0.9	80
	1.5	80
	1.51	10
	2	10
流速	1.2mL/min	
波長	UV 220nm	
烘箱溫度	50℃	

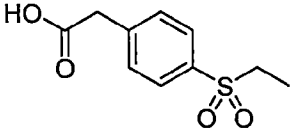
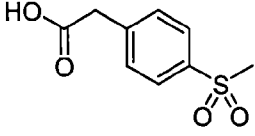
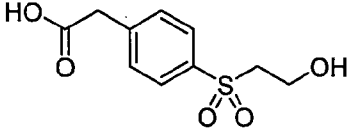
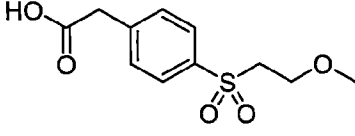
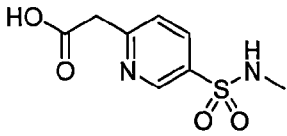
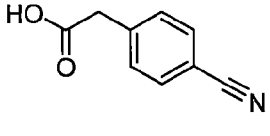
【0175】 方法 3

5-95AB_1.5MIN

管 柱	MERCK,RP-18e 25-2mm	
移 動 相	A:水 (4L)+TFA(1.5mL)	
	B:乙 腈 (4L)+TFA(0.75mL)	
	時 間 (分 鐘)	B %
	0	5
	0.7	95
	1.1	95
	1.11	5
	1.5	5
流 速	1.5mL/min	
波 長	UV 220nm	
烘 箱 溫 度	50℃	
MS 游 離 法	ESI	

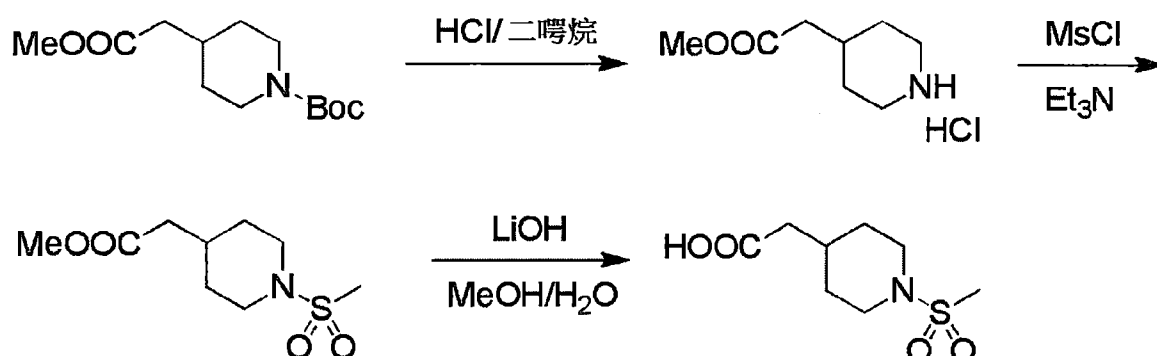
式 I 化合物前體之製備

【0176】 購買羧酸 AC1-AC6：

 AC1 (Enamine)	 AC2 (Alfa Aesar)	 AC3 (Enamine)
 AC4 (Enamine)	 AC5 (UORSY)	 AC6 (CombiBlocks)

製備例 1

2-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙酸 (AC7)



【0177】 步驟 1

【0178】 於 4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg, 0.39 mmol)之無水 CH₂Cl₂(3 mL)混合物中，逐滴添加 HCl/二噁烷(1 mL, 4 N)。此混合物於 10℃ 攪拌 2 小時。TLC 顯示起始物質耗盡。減壓濃縮混合物，得到呈白色固體之粗 2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯 HCl 鹽(75 mg, 99%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。

【0179】 步驟 2

【0180】 於粗 2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯 HCl 鹽(34 mg, 0.18 mmol)之無水 CH₂Cl₂ (2 mL)混合物中，添加 Et₃N (88 mg, 0.88 mmol)。N₂ 下，於 0℃ 攪拌此混合物 10 分鐘。添加 MsCl (30 mg, 0.26 mmol)，於 0℃ 攪拌此混合物 2 小時。TLC (石油醚 / EtOAc = 1/2)顯示觀察到新斑點。以 H₂O(10 mL)淬滅混合物，並以 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。合併之有機層以 H₂O (10 mL)與鹽水(10 mL)洗滌，以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮，得到呈白色固體之粗 2-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(41 mg, 99%)，不需進一步純化，

直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 3.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.85 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H)

【0181】 步驟 3

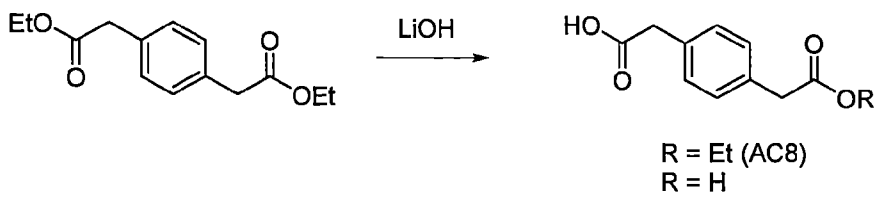
【0182】 於粗 2-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(20 mg, 0.085 mmol)之 MeOH/H₂O/CH₂Cl₂ (2 mL, v/v/v = 1/1/1)混合物中，添加 LiOH·H₂O (18 mg, 0.43 mmol)。於室溫攪拌該混合物 4 小時。TLC (石油醚 / EtOAc = 1/5)顯示起始物質耗盡。減壓濃縮混合物。殘留物以 2 N HCl 溶液(5 mL)中和並以 CH₂Cl₂(3×5 mL)萃取。合併之有機層以 H₂O(5 mL)與鹽水(5 mL)洗滌，以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮，得到呈白色固體之粗 2-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙酸(15 mg, 80%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 3.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.42-1.30 (m, 2H)

製備例 2

2-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)乙酸(AC8)

與

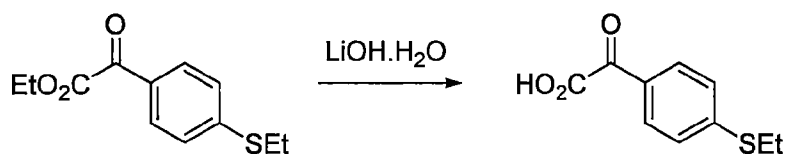
2,2'-(1,4-伸苯基)二乙酸(AC9)



【0183】 於 2,2'-(1,4-伸苯基)二乙酸二乙酯(950 mg, 3.8 mmol)之 3 : 1 : 1 EtOH/THF/H₂O(50 mL)攪拌溶液中，添加 LiOH.H₂O(200 mg, 4.7 mmol)。攪拌此混合物過夜及濃縮。該水性殘留物以水(10 mL)稀釋，以醚(60 mL)洗滌並以濃 HCl 酸化，其酸性溶液以醚(2×50 mL)萃取。合併彼等醚萃取物，以鹽水(10 mL)洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，得到白色固體。¹H NMR 指示其為所需單酯(AC8, R = Et)與二酸(AC9, R = H)之~2 : 1 混合物，不需進一步純化即可使用。

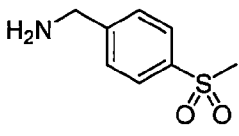
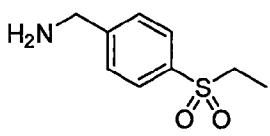
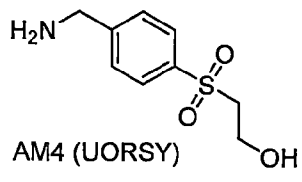
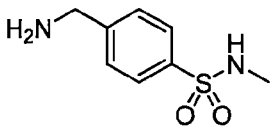
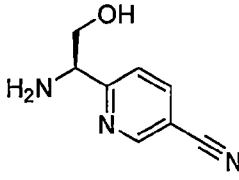
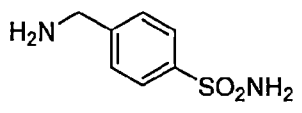
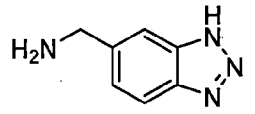
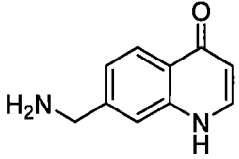
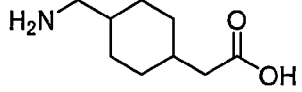
製備例 3

2-(4-(乙硫基)苯基)-2-側氧基乙酸(AC10)



【0184】 遵循類似於針對 AC8 所述之程序，以 2-(4-(乙硫基)苯基)-2-側氧基乙酸乙酯(Matrix Scientific)製備標題化合物。

【0185】 購買下述胺類。

 AM1 (Acros)	 AM2 (Enamine)	 AM4 (UORSY)
 AM12 (Enamine)	 AM13 (NetChem)	 AM13 (Oakwood)
 AM23 (Accela ChemBio)	 AM24 (Enamine)	 AM30

製備例 4

(4-(丙基磺基)苯基)甲胺 (AM3)



【0186】 步驟 1

【0187】 於 4-氟苄腈 (1.1 g, 9 mmol) 之無水 DMF (20 mL) 混合物中，添加丙烷-1-硫醇鈉 (1 g, 10 mmol)。此混合物於 0℃ 攪拌 2 小時。以水 (20 mL) 稀釋混合物，以 EtOAc (3 × 20 mL) 萃取。合併之有機層以水 (3 × 20 mL) 洗滌，以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮，得到呈無色油狀物之粗 4-(丙硫基)苄腈 (1.6 g, 100%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 4.0 Hz, 3H)。

【0188】 步驟 2

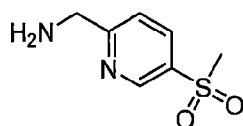
【0189】 於粗 4-(丙硫基)苳腈(1 g, 5.6 mmol)之 MeOH (10 mL)與 H₂O(2 mL)混合物中，添加 oxone (6.9 g, 11.2 mmol)。此混合物於 16℃ 攪拌 2 小時。TLC (石油醚/EtOAc = 1/1)顯示反應完全。直接凍乾混合物。接著使混合物溶於 CH₂Cl₂(30 mL)中，予以過濾。減壓濃縮濾液，得到呈白色固體之粗 4-(丙基磺醯基)苳腈(500 mg, 42%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0190】 步驟 3

【0191】 0℃，N₂ 下，於粗 4-(丙基磺醯基)苳腈(100 mg, 0.48 mmol)之無水 THF(5 mL)混合物中，添加 LiAlH₄(0.95 mL, 0.95 mmol, 1 M in THF)。此混合物於室溫攪拌 2 小時。TLC (EtOAc)顯示反應完全。0℃ 下，以水(0.04 mL)與 NaOH 水溶液(0.04 mL, 10%)淬滅混合物。過濾此混合物，減壓濃縮濾液。殘留物利用製備型 TLC(EtOAc)純化，得到呈黃色油狀物之(4-(丙基磺醯基)苳基)甲胺(25 mg, 24%)。

製備例 5

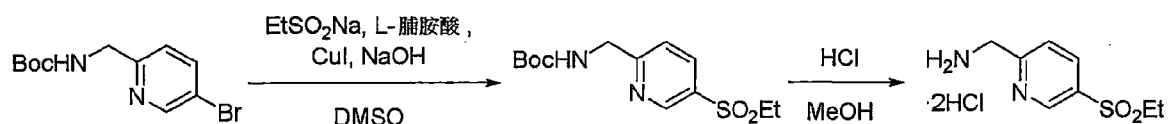
(5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲胺(AM4)



【0192】 此化合物係遵循類似於針對 AM5 所述之程序製備。

製備例 6

(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)甲胺(AM5)



【0193】 步驟 1

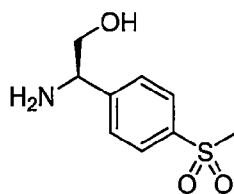
【0194】 於配備攪拌棒之經火焰烘乾之燒瓶中，添加((5-溴吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(2.92 g, 10.2 mmol)、乙亞磺酸鈉鹽(2.36 g, 20.3 mmol)、L-脯胺酸(234 mg, 2.03 mmol)、碘化銅(I)(194 mg, 1.02 mmol)與氫氧化鈉(81.3 mg, 2.03 mmol)。以 N₂ 吹洗該燒瓶，接著添加 DMSO(35 mL)。將反應混合物加熱至 110 °C 並攪拌 15 小時。然後冷卻燒瓶至室溫，使混合物分配於 EtOAc (150 mL) 與飽和 NH₄Cl 水溶液(150 mL)之間。分離有機相，以鹽水(50 mL)洗滌，以無水 MgSO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物利用矽膠層析法純化(以 35% EtOAc 之己烷類溶液溶洗，梯度 60%)，得到 1.81 g((5-溴吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(59%)。於 1 分鐘層析譜中，LC-MS t_R = 0.74 分鐘，MS (ESI) m/z 301.4 [M + H]⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.02 (dd, J = 0.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 0.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 5.49 (寬 s, 1H), 4.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0195】 步驟 2

【0196】 0°C 下，於((5-溴吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(1.81 g, 6.03 mmol)之 MeOH (40 mL)溶液中，逐滴添加乙醯氯(4.30 mL, 60.3 mmol)5 分鐘。令此溶液升溫至室溫並攪拌 3 小時。減壓濃縮混合物，得到 1.64 g(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)甲胺雙鹽酸鹽(~100%)。於 1 分鐘層析譜中，LC-MS t_R = 0.25 分鐘，MS (ESI) m/z 201.2 $[M + H]^+$ 。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

製備例 7

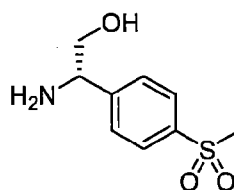
(R)-2-胺基-2-(4-(甲基磺基)苯基)乙醇(AM7.1)



【0197】 此化合物係使用類似於針對 AM8.1 所述程序，於步驟 1 中以 MeI 替換 EtBr 製備。

製備例 8

(S)-2-胺基-2-(4-(甲基磺基)苯基)乙醇(AM7.2)

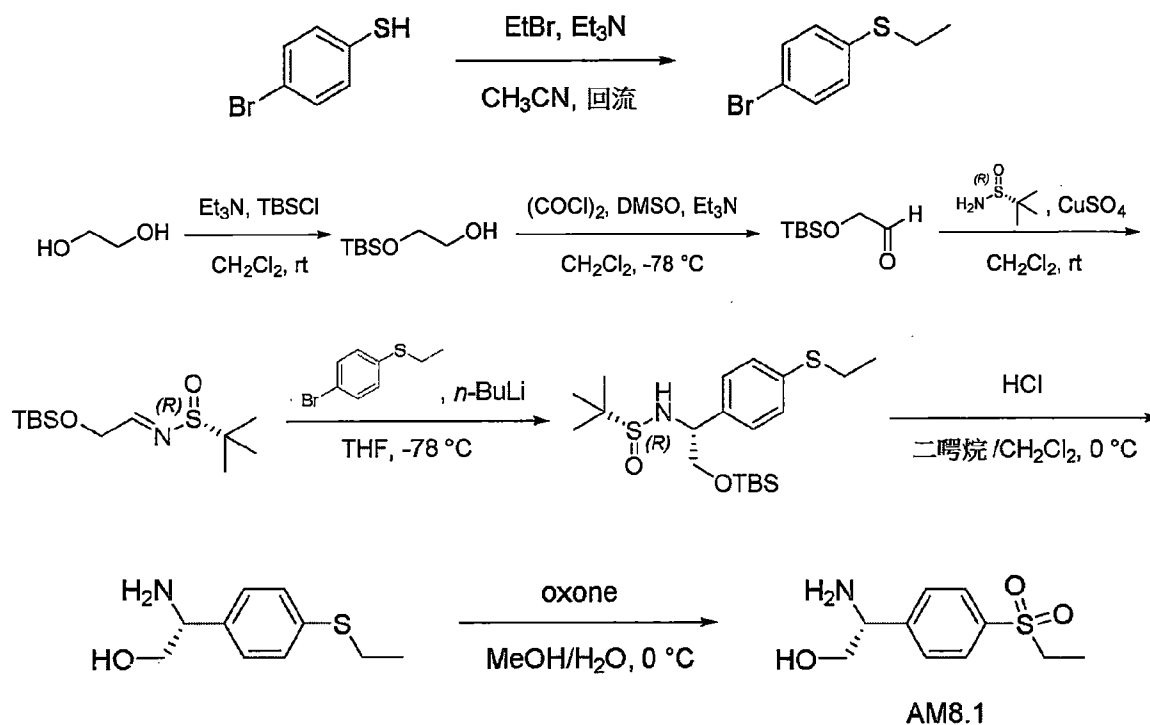


【0198】 此化合物係遵循類似於針對 AM8.1 所述程

序，於步驟 1 中以碘甲烷代替 EtBr 及於步驟 4 中使用 (*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺製備。

製備例 9

(*R*)-2-胺基-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醇 (AM8.1)



【0199】 步驟 1：(4-溴苯基)(乙基)硫烷

【0200】 回流攪拌 4-溴苯硫醇(50 g, 0.26 mol)、溴乙烷(58 g, 0.53 mol)與三乙胺(78 g, 0.78 mol)於乙腈(1 L)中之混合物 17 小時。冷卻此混合物至室溫及過濾。真空濃縮濾液。殘留物利用矽膠層析法純化(以石油醚溶洗)，得到呈油狀物之(4-溴苯基)(乙基)硫烷(55 g, 96%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40-7.42 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 2H), 7.18-7.20 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 2H), 2.91-2.96 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.30-1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0201】 步驟 2：2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙

醇

【0202】 室溫下，於乙烷-1,2-二醇(110 g, 1.77 mol)之無水 CH_2Cl_2 (1.1 L)溶液中，添加三乙胺(215.2 g, 296 mL, 2.13 mol)。冷卻此混合物至 0°C ，然後歷時 1 小時逐滴添加溶於 CH_2Cl_2 (300 mL)中之第三丁基氯二甲基矽烷(267.1 g, 1.77 mol)。此混合物於室溫攪拌過夜。以飽和 NH_4Cl 水溶液(400 mL)淬滅反應混合物並予以分離。水相以 MTBE (2×400 mL)萃取。真空濃縮合併之有機層，使殘留物再溶於 MTBE (400 mL)中。其 MTBE 層以水(2×500 mL)與鹽水(500 mL)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及真空濃縮，得到呈輕微油狀物之 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙醇(280 g, 90%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.64-3.66 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)

【0203】 步驟 3：2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙醇
醛

【0204】 於冷卻至 -30°C 之 CH_2Cl_2 (1.8 L)溶液中，逐滴添加草醯氯(79.2 g, 52.8 mL, 624 mmol)。冷卻此混合物至 -78°C ，接著逐滴添加 DMSO(62.5 g, 88.5 mL, 1.25 mmol)。添加後，於 -78°C 攪拌此混合物 30 分鐘。 -78°C 下，緩緩添加溶於 CH_2Cl_2 (200 mL)中之 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙醇(100 g, 567 mmol)溶液。於 -78°C 攪拌反應混合物 1 小時。 -78°C 下，逐滴添加三乙胺(287 g, 395 mL, 2.84 mmol)。此混合物於 -78°C 攪拌 30 分鐘，然後於室溫過夜。

以水(1 L)、1 N HCl(2×1 L)、飽和 NaHCO₃ 水溶液(1 L)與鹽水(1 L)洗滌反應混合物。有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及真空濃縮，得到呈褐色油狀物之 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙醛(98.5 g, 99.8%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.70 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。

【0205】 步驟 4: (*R,E*)-*N*-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0206】 室溫下，攪拌 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙醛(93.5 g, 0.54 mol)、(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(78.8 g, 0.65 mol)與硫酸酮(II)(215 g, 1.35 mol)於無水 CH₂Cl₂ (1.5 L)中之混合物 16 小時。以 H₂O (800 mL)淬滅此混合物並予以分離。水相以萃取 CH₂Cl₂(2× 1 L)。合併之有機層以水(1 L)與鹽水(1 L)洗滌，以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及真空濃縮。殘留物利用矽膠層析法純化(以石油醚: EtOAc = 8 : 1 溶洗)，得到呈黃色油狀物之(*R,E*)-*N*-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(38.5 g, 26%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.96-7.97 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.44-4.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 1.11 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

【0207】 步驟 5: (*R*)-*N*-((*R*)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-(4-(乙硫基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0208】 -78℃ 下，於(4-溴苯基)(乙基)硫烷(28.9 g,

133.1 mmol)之無水 THF (500 mL)溶液中，逐滴添加正丁基鋰(73 mL, 181.5 mmol, 2.5 M 己烷類溶液)。此混合物於 -78°C 攪拌 30 分鐘。 -78°C 下，於混合物中添加 (*R,E*)-*N*-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(33.5 g, 121 mmol)之無水 THF(100 mL)溶液。此混合物於 -78°C 攪拌 2 小時，然後令其升溫至室溫並攪拌 2 小時。以鹽水(200 mL)淬滅混合物並以 EtOAc(3×300 mL)萃取。合併之有機層以水(200 mL)與鹽水(200 mL)洗滌，以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及真空濃縮。殘留物利用矽膠層析法純化(以石油醚：EtOAc = 15：1 溶洗)三次，得到呈黃色油狀物之 (*R*)-*N*-((*R*)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-(4-(乙硫基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(22 g, 44%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.21-7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.18-7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.42-4.45 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.21 (brs, 1H), 3.69-3.73 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.51-3.56 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.87-2.92 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.25-1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。 LC-MS 方法 3 t_R = 1.010 分鐘 MS (ESI) *m/z* 437.9 [M+Na]⁺。於 12 分鐘層析譜(AD-H_5_5_40_2.3 5 ML)中，Isomer SFC t_R = 3.607 與 4.014 分鐘，ee = 90.85%。

【0209】 步驟 6: (*R*)-2-胺基-2-(4-(乙硫基)苯基)乙醇

【0210】 0°C 下，於 (*R*)-*N*-((*R*)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-(4-(乙硫基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(22 g, 52.9 mmol)之 CH₂Cl₂(250 mL)溶液中，添加

HCl(26.5 mL, 4 N 之二噁烷溶液)。此混合物於室溫攪拌 2 小時。LC-MS 顯示無起始物質殘留。減壓濃縮混合物，得到呈褐色固體之粗(*R*)-2-胺基-2-(4-(乙硫基)苯基)乙醇 HCl 鹽(12.3 g, 100%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。於 0-30AB_2 分鐘層析譜(Xtimate 3um, C18, 2.1*30mm)中，LC-MS $t_R = 1.226$ 分鐘，MS (ESI) m/z 180.9 $[M-OH]^+$ 。

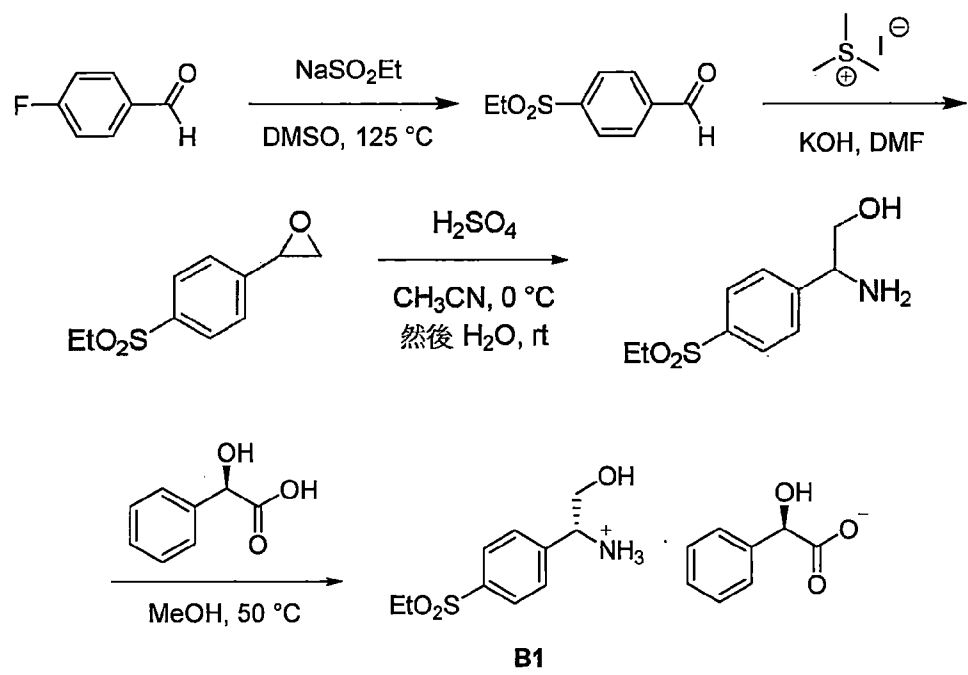
【0211】 步驟 7: (*R*)-2-胺基-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醇

【0212】 0℃ 下，於(*R*)-2-胺基-2-(4-(乙硫基)苯基)乙醇(15.2 g, 65.0 mmol)之甲醇(200 mL)混合物中，逐滴添加 oxone 試劑(80.0 g, 130.0 mmol)之水(200 mL)溶液。此混合物於室溫攪拌 1.5 小時；LC-MS 顯示無起始物質殘留。過濾混合物，減壓去除甲醇。以 EtOAc (2×80 mL)萃取水相，接著，於 0℃ 下，分數次以固體碳酸鈉將水層鹼化至 pH = 8 至 9，然後冷凍乾燥此溶液(含 Na₂CO₃)。使該固體溶於 CH₂Cl₂: MeOH(3: 1, 600 mL)中，並攪拌 30 分鐘，過濾，然後減壓濃縮。殘留物利用矽膠層析法純化(以 CH₂Cl₂: MeOH = 1: 0 至 4: 1 溶洗)，得到呈白色固體之(*R*)-2-胺基-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醇(11.5 g, 77%)。於 0-30CD_POS 層析譜(Xtimate ODS 2.1*30mm, 3um)中，LC-MS $t_R = 0.738$ 分鐘，MS (ESI) m/z 230.1 $[M+H]^+$ 。於 30 分鐘層析譜(CD-PH_10-80_B_08 ML)中，Isomer SFC $t_R = 6.99$ 分鐘，ee = 97.42%。¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 7.82-7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.54-7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.33-4.35

(t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.19-3.25 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.03-1.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

製備例 10

AM8.1 之替代製法：



【0213】 步驟 1：4-(乙基磺醯基)苯甲醛

【0214】 於 4-氟苯甲醛(24.6 g, 198 mmol)之二甲亞
 磺(60 mL)溶液中，添加乙烷亞磺酸鈉(46 g, 396 mmol)。所
 得混合物於 125℃ 攪拌 20 小時。冷卻至室溫後，以 350 mL
 H₂O 研製反應混合物。過濾產物，以兩份 10-mL EtOH 洗
 滌，真空乾燥，得到呈淡黃色固體之 4-(乙基磺醯基)苯甲
 醛(31.2 g, 80%產率)。於 2 分鐘層析譜中，**LC-MS** $t_R = 1.19$
 分鐘，**MS** (ESI) m/z 199.1 $[M+H]^+$ 。 **¹H NMR** (CDCl₃) δ 10.14
 (s, 1H), 8.09 (s, 4H), 3.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J =$
 7.2 Hz, 3H)。

【0215】 步驟 2：2-(4-(乙基磺醯基)苯基)環氧乙烷

【0216】 室溫下，於 4-(乙基磺醯基)苯甲醛(10 g, 50.5 mmol)之 DMF (85 mL)溶液中，添加碘化三甲 (11.9 g, 58.1 mmol)，隨後添加氫氧化鉀粉末(5.66 g, 101 mmol)。於室溫攪拌反應混合物 20 分鐘，然後以 H₂O(50 mL)淬滅。以 1 N HCl 溶液(55 mL)小心地中和該混合物，以 EtOAc(3×100 mL)萃取。合併之有機相以鹽水洗滌，以無水 Na₂SO₄ 乾燥，使其通過矽膠墊(以 EtOAc 溶洗)。減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之粗 2-(4-(乙基磺醯基)苯基)環氧乙烷，不需進一步純化，直接用於下一步驟。於 2 分鐘層析譜中，**LC-MS** t_R = 1.13 分鐘，**MS** (ESI) m/z 213.2 [M+H]⁺。

【0217】 步驟 3：2-胺基-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙烷-1-醇

【0218】 0℃ 下，於粗 2-(4-(乙基磺醯基)苯基)環氧乙烷(50.5 mmol)之 CH₃CN (200 mL)溶液中，緩緩添加濃硫酸(5.4 mL, 101 mmol)。令混合物於室溫攪拌 1.5 小時。**LC-MS** 顯示起始物質耗盡。添加 H₂O(15 mL)於反應混合物。於室溫持續攪拌 8 小時，接著於 45℃ 攪拌 10 小時。冷卻至室溫後，經由添加 1 N NaOH 溶液(90 mL)將反應混合物之 pH 調到 3 至 4。以 EtOAc(100 mL)萃取此混合物。接著以 H₂O(2×30 mL)萃取有機相。然後以 1 N NaOH 溶液(110 mL)將合併之水層鹼化至 pH = 9 並以 1-丁醇(5×60 mL)萃取。合併之有機層(由 1-丁醇萃取物組成)以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮。以高度真空乾燥，得到呈米白色固體之粗 2-胺基-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙烷-1-醇(4 g, 35%)

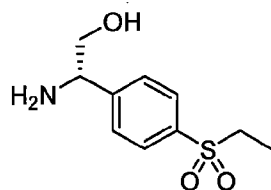
產率，3 個步驟)。中間產物 4-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-甲基-4,5-二氫嘔啶：於 2 分鐘層析譜中，LC-MS $t_R = 0.77$, 0.81 分鐘，MS (ESI) m/z 254.26 $[M + H]^+$ 。2-胺基-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙烷-1-醇：於 2 分鐘層析譜中，LC-MS $t_R = 0.61$ 分鐘，MS (ESI) m/z 230.21 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD): δ 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0219】 步驟 4：2-胺基-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙烷-1-醇單苯乙醇酸鹽

【0220】 50°C 下，於 2-胺基-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙烷-1-醇 (238 mg, 1.0 mmol) 之 MeOH (3 mL) 溶液中，添加 (*R*)-苯乙醇酸 (76 mg, 0.5 mmol) 之 MeOH (1 mL) 溶液。令所得溶液緩緩冷卻至室溫。攪拌 1 天後，真空過濾收集所得結晶，以高度真空乾燥，得到呈白色結晶之單苯乙醇酸鹽，107 mg (28% 產率)，92.5% ee。 1H NMR (CD_3OD): δ 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.42-4.42 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

製備例 11

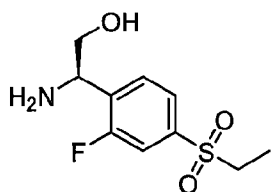
(*S*)-2-胺基-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醇 (AM8.2)



【0221】 此化合物係遵循類似於針對 AM8.1 所述程序，於步驟 4 中使用 (S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺製備。

製備例 12

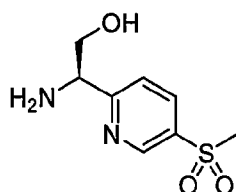
(R)-2-胺基-2-(4-(乙基磺醯基)-2-氟苯基)乙烷-1-醇
(AM9.1)



【0222】 此化合物係遵循類似於針對 AM8.1 所述程序，於步驟 5 中使用 (4-溴-3-氟苯基)(乙基)硫烷製備。

製備例 13

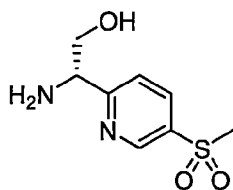
(R)-2-胺基-2-(5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)乙醇 (AM10.1)



【0223】 此化合物係使用類似於針對 AM11.1 所述程序，於步驟 1 中使用 NaSMe 製備。

製備例 14

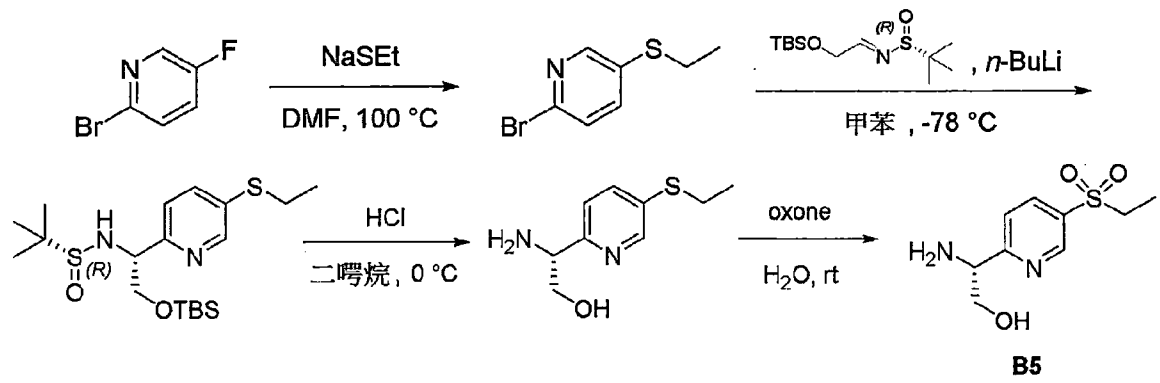
(S)-2-胺基-2-(5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)乙醇 (AM10.2)



【0224】 此化合物係遵循類似於針對 AM11.1 所述程序，於步驟 1 中使用 NaSMe 及於步驟 2 中使用 (S,E)-N-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺製備。

製備例 15

(R)-2-胺基-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醇 (AM11.1)



【0225】 步驟 1：2-溴-5-(乙硫基)吡啶

【0226】 於 2-溴-5-氟吡啶 (6.28 g, 35.66 mmol) 之無水 DMF (60 mL) 混合物中，添加乙硫醇鈉 (3 g, 35.66 mmol)。此混合物於 100 °C 攪拌 3 小時。TLC (石油醚 / EtOAc 10/1) 顯示，起始物質未完全耗盡。於混合物中添加追加之乙硫醇鈉 (0.9 g, 9.56 mmol)。此混合物於 100 °C 攪拌 12 小時。以 H₂O (150 mL) 淬滅混合物並以 EtOAc (3 × 150 mL) 萃取。合併之有機層以鹽水 (400 mL) 洗滌，以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物利用矽膠層析法純化 (以石油醚 / EtOAc 80/1 溶洗)，得到呈無色油狀物之 2-溴-5-(乙硫基)

吡啶 (7.0 g, 90%)。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.717$ 分鐘，MS (ESI) m/z 217.6 $[M+H]^+$ 。

【0227】 步驟 2：(R)-N-((R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(乙硫基)吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0228】 於 -78°C ，內溫不超過 -50°C 下，逐滴添加 *n*-BuLi (10.6 mL, 26.48 mmol, 2.5 M 己烷類溶液)於甲苯 (60 mL)溶液中。接著，於 -78°C ，內溫不超過 -65°C 下，添加 2-溴-5-(乙硫基)吡啶 (3.85 g, 17.65 mmol)之甲苯 (10 mL)溶液於反應混合物。此混合物於 -78°C 攪拌 1 小時。於 -78°C ，內溫不超過 -60°C 下，添加 (R,E)-N-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (4.90 g, 17.65 mmol)之甲苯 (10 mL)溶液於反應混合物。此混合物於 -78°C 再攪拌 2 小時。 -78°C 下，以鹽水 (150 mL)淬滅混合物並以 EtOAc (3×150 mL)萃取。合併之有機層以鹽水 (400 mL)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物利用矽膠層析法純化 (以石油醚/EtOAc 10/1 至 3/1 溶洗)，得到呈淡黃色油狀物之 (R)-N-((R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(乙硫基)吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (3.0 g, 41%)。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.014$ 分鐘，MS (ESI) m/z 417.2 $[M+H]^+$ 。

【0229】 步驟 3：(R)-2-胺基-2-(5-(乙硫基)吡啶-2-基)乙醇

【0230】 使用類似於製備例 9 步驟 6 中之程序製備。

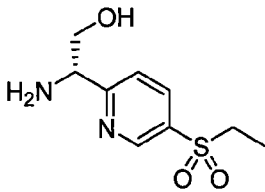
【0231】 步驟 4：(R)-2-胺基-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醇

【0232】 使用類似於製備例 9 步驟 7 中之程序製備。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.08 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

製備例 16

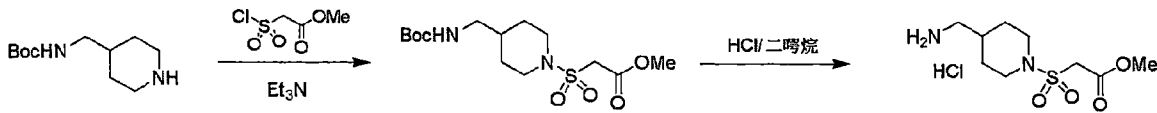
(S)-2-胺基-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醇(AM11.2)



【0233】 此化合物係使用類似於針對 AM11.1 所述程序，於步驟 2 中使用(S,E)-N-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺製備。

製備例 17

2-((4-(胺甲基)哌啶-1-基)磺醯基)乙酸甲酯(AM13)



【0234】 步驟 1

【0235】 於(哌啶-4-基甲基)胺甲酸第三丁酯(100 mg, 0.469 mmol)之 CH₂Cl₂(2 mL)混合物中，添加 2-(氯磺醯基)乙酸甲酯(89 mg, 0.516 mmol)與 Et₃N (95 mg, 0.938

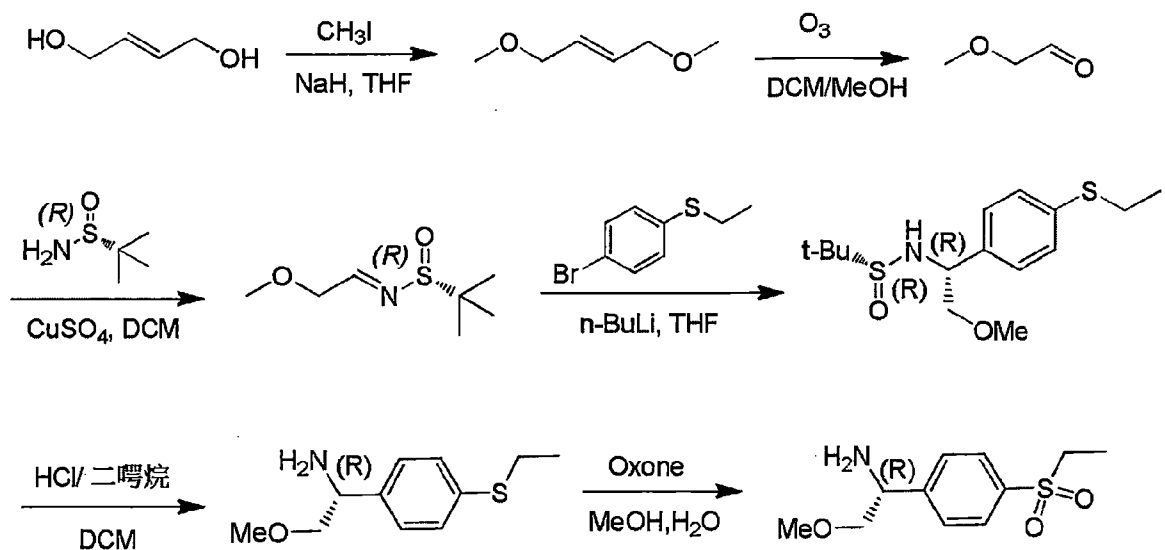
mmol)。此混合物於室溫攪拌 16 小時。TLC(石油醚/EtOAc = 1/1)顯示觀察到新斑點，TLC(CH₂Cl₂ / MeOH = 10/1)顯示起始物質完全耗盡。以 H₂O(20 mL)淬滅混合物並以 CH₂Cl₂(3×20 mL)萃取。合併之有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物利用製備型 TLC 純化(使用石油醚/EtOAc = 1/1)，得到呈白色固體之 2-((4-(((第三丁氧羰基)胺基)甲基)哌啶-1-基)磺醯基)乙酸甲酯(100 mg, 61%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.70-4.59 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (dt, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.70-1.53 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.38-1.24 (m, 2H)。

【0236】 步驟 2

【0237】 添加 HCl/二噁烷(3 mL, 4 M)於 2-((4-(((第三丁氧羰基)胺基)甲基)哌啶-1-基)磺醯基)乙酸甲酯(60 mg, 0.33 mmol)之二噁烷(1 mL)溶液，接著於室溫攪拌 2 小時。TLC(石油醚/EtOAc = 1/1)顯示反應完全。減壓濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之粗 2-((4-(胺甲基)哌啶-1-基)磺醯基)乙酸甲酯 HCl 鹽(36 mg, 73%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。

製備例 18

(*R*)-1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-甲氧基乙烷-1-胺(AM16)



【0238】 步驟 1

【0239】 N_2 下，使用冰水浴，於 NaH (87 g, 2179.08 mmol, 60% 於礦物油中) 之無水 THF (600 mL)，經由滴液漏斗歷時 20 分鐘逐滴添加於無水 THF (200 mL) 中之 (*E*)-丁-2-烯-1,4-二醇 (80 g, 907.95 mmol)。此反應混合物於 0 至 5 °C 攪拌 1 小時。接著歷時 30 分鐘逐滴添加 CH_3I (758 g, 5340.28 mmol)。所得混合物於 16~19 °C 攪拌 16 小時。TLC (石油醚：EtOAc = 5：1) 顯示起始物質耗盡。以冰水浴冷卻反應，以水 (100 mL) 淬滅並以 EtOAc (1.5 L) 稀釋。以鹽水 (3×500 mL) 洗滌此混合物，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，得到呈無色油狀物之 (*E*)-1,4-二甲氧基丁-2-烯 (94.9 g 粗產物，90% 純度，90%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.71 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.33 (s, 6H)。

【0240】 步驟 2

【0241】 -78 °C 下，以臭氧使 (*E*)-1,4-二甲氧基丁-2-烯

(86.9 g, 748.28 mmol)之無水 CH_2Cl_2 (1 L)與無水 MeOH (0.5 L)溶液起泡。於 -78°C 攪拌反應混合物 1 小時後，反應混合物變成藍色。利用使氫氣通過反應混合物起泡去除過量臭氧。TLC(石油醚： EtOAc = 5 : 1)顯示起始物質耗盡。該 2-甲氧基乙醛(於 CH_2Cl_2 與 MeOH 中之粗產物，100%)不需進一步純化，直接用於下一步驟。

【0242】 步驟 3

【0243】 N_2 下，於上述 2-甲氧基乙醛(於 CH_2Cl_2 與 MeOH 中之粗產物，748.28 mmol)溶液中，添加(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(109 g, 897.93 mmol)於無水 CH_2Cl_2 (500 mL)中與 CuSO_4 (179 g, 1127.42 mmol)於無水 CH_2Cl_2 (1.5 L)中之溶液。於 $18\sim 20^\circ\text{C}$ 攪拌反應混合物 20 小時。TLC(石油醚： EtOAc = 5 : 1)顯示反應完全。過濾反應混合物，濾餅以 CH_2Cl_2 (3×1.5 L)洗滌。減壓濃縮合併之有機層，於矽膠利用管柱層析法純化(以石油醚： EtOAc = 20 : 1 至 3 : 1 溶洗)，得到呈褐色油狀物之(*R,E*)-*N*-(2-甲氧亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(47 g, 92%純度，35%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.08 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。

【0244】 步驟 4

【0245】 -78°C ， N_2 下，於(4-溴苯基)(乙基)硫烷(51.2 g, 235.8 mmol)之無水 THF (1 L)溶液中，經由滴液漏斗歷時 30 分鐘逐滴添加 *n*-BuLi (128.6 mL, 321.55 mmol, 2.5 M 之己烷溶液)。添加後，於 -78°C 攪拌反應混合物 30 分鐘。

然後經由滴液漏斗歷時 30 分鐘逐滴添加 (*R,E*)-*N*-(2-甲氧基亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (38 g, 214.37 mmol) 之無水 THF (300 mL) 溶液。於 -78°C 攪拌反應混合物 1 小時。TLC (石油醚 : EtOAc = 2 : 1) 顯示起始物質耗盡。以飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) 淬滅此混合物。於混合物中添加 EtOAc (1.2 L)，以鹽水 (3×500 mL) 洗滌，以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮，於矽膠利用管柱層析法純化 (以石油醚 : EtOAc = 10 : 1 至 2 : 3 溶洗)，得到 (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(乙硫基)苯基)-2-甲氧基乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (9 g, 93% 純度)，及 (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(乙硫基)苯基)-2-甲氧基乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺與 (*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-(乙硫基)苯基)-2-甲氧基乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之消旋混合物 (35 g)。此消旋物進一步利用製備型 HPLC (中性) 純化，得到呈無色油之 (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(乙硫基)苯基)-2-甲氧基乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (18 g, 99% 純度, 40%) 與 (*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-(乙硫基)苯基)-2-甲氧基乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (7.0 g, 99% 純度, 10%)。LC-MS 方法 2 *t_R* = 1.306 分鐘，MS (ESI) *m/z* 316.2 [M+H]⁺。

【0246】 中性製備型 HPLC 方法

移動相 A：水與 10 mM NH₄HCO₃

移動相 B：CH₃CN

流速：150 mL/分鐘

檢測：UV 220 nm / 254 nm

管柱：Phenomenex luna C18 250*77mm*10um

管柱溫度：30 °C

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	80	20
30.00	36	64
31.00	0	100
40.00	0	100

【0247】 步驟 5

【0248】 N_2 下，於(*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(乙硫基)苯基)-2-甲氧基乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(18.0 g, 57.05 mmol)之無水 CH_2Cl_2 (400 mL)溶液中，經由滴液漏斗歷時 10 分鐘逐滴添加 HCl/二噁烷(28.5 mL, 114.10 mmol, 4.0 M 之 1,4-二噁烷溶液)。接著於室溫攪拌反應 16 小時。TLC(石油醚：EtOAc = 1 : 3)顯示起始物質耗盡。減壓去除溶劑，得到呈褐色固體之粗(*R*)-1-(4-(乙硫基)苯基)-2-甲氧基乙胺 HCl 鹽(20 g 粗產物，89.48%純度，100%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。LC-MS：於 0-60AB_2.0 分鐘層析譜(A: Xtimate ODS 2.1*30mm, B: XBrige Shield RP18 2.1*50mm)中， t_R = 1.225 分鐘，MS (ESI) m/z 195.2 [$M-NH_3$]⁺。

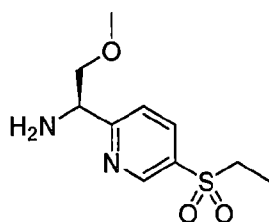
【0249】 步驟 6

【0250】 0 至 5°C 下，使用冰水浴，於(*R*)-1-(4-(乙硫基)苯基)-2-甲氧基乙胺(20 g 粗產物，57.05 mmol)之 MeOH (300 mL)溶液中，經由滴液漏斗歷時 30 分鐘逐滴添加 oxone(63 g, 102.69 mmol)之 H_2O (500 mL)溶液。接著於室

溫攪拌反應混合物 2 小時。LC-MS 顯示起始物質耗盡。使用冰水浴將混合物冷卻至 0~5℃ 持續 10 分鐘，以飽和 Na₂SO₃ 溶液(300 mL)淬滅，以 10%w/w NaOH 溶液鹼化至 pH = 12~14，及以 EtOAc (3×1 L)萃取。合併之有機層以鹽水(3×1.2 L)洗滌，以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物於矽膠利用管柱層析法純化(以 CH₂Cl₂ : MeOH = 50 : 1 至 10 : 1 溶洗)，得到呈褐色油狀物之 (R)-1-(4-(乙基磺基)苯基)-2-甲氧基乙胺(12.5 g, 97%純度, 90%)。LC-MS : 於 0-60CD_POS_3.0 分鐘層析譜(A: Xtimate ODS 2.1*30mm, B: XBrige Shield RP18 2.1*50mm)中，t_R = 1.428 分鐘，MS (ESI) m/z 244.1 [M+H]⁺。

製備例 19

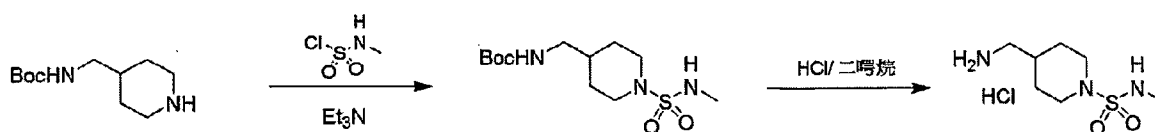
(R)-1-(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙胺-1-胺 (AM17)



【0251】 此化合物係使用類似於針對 AM17 所述程序製備。

製備例 20

4-(胺甲基)-N-甲基哌啶-1-磺醯胺(AM18)



【0252】 步驟 1

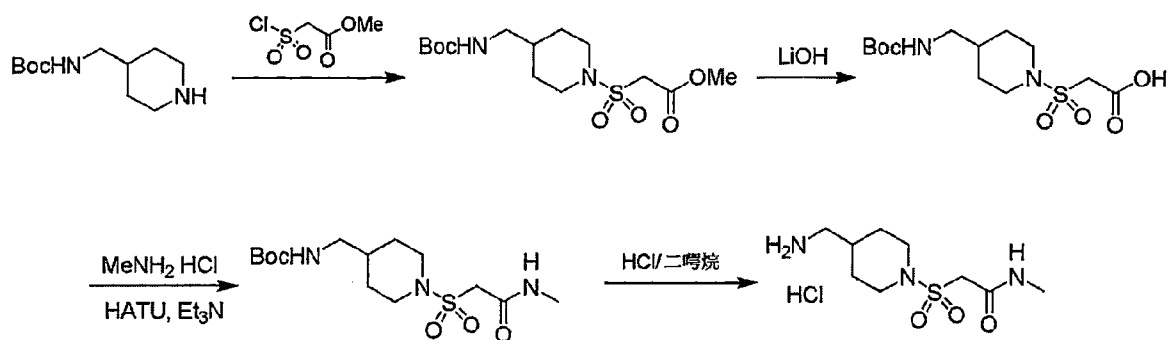
【0253】 於(哌啶-4-基甲基)胺甲酸第三丁酯(30 mg, 0.141 mmol)之 CH_2Cl_2 (1 mL)混合物中，添加甲基胺磺醯氯(21 mg, 0.155 mmol)與 Et_3N (43 mg, 0.423 mmol)。 N_2 下，於室溫攪拌此混合物 16 小時。TLC(石油醚/ EtOAc = 1/2)顯示觀察到新的主要斑點。以 CH_2Cl_2 (20 mL)稀釋混合物並以鹽水(20 mL)洗滌。其有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物利用製備型 TLC 純化(使用石油醚/ EtOAc = 1/2)，得到呈黃色油狀物之((1-(N-甲基胺磺醯基)哌啶-4-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(35 mg, 81%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.66-4.55 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.96 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80-2.69 (m, 5H), 1.76 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.33-1.20 (m, 2H)。

【0254】 步驟 2

【0255】 於((1-(N-甲基胺磺醯基)哌啶-4-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(35 mg, 0.114 mmol)之二噁烷(1 mL)溶液中，添加 HCl /二噁烷(3 mL, 4 M)。此混合物於室溫攪拌 2 小時。TLC(石油醚/ EtOAc = 1/2)顯示起始物質完全耗盡。減壓濃縮混合物，得到呈淡黃色油之粗 4-(胺甲基)-N-甲基哌啶-1-磺醯胺 HCl 鹽(28 mg, 100%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。

製備例 21

2-((4-(胺甲基)哌啶-1-基)磺醯基)-N-甲基乙醯胺(AM19)



【0256】 步驟 1

【0257】 於(吡啶-4-基甲基)胺甲酸第三丁酯(100 mg, 0.469 mmol)之 CH_2Cl_2 (2 mL)混合物中，添加 2-(氯磺基)乙酸甲酯(89 mg, 0.516 mmol)與 Et_3N (95 mg, 0.938 mmol)。此混合物於室溫攪拌 16 小時。TLC(石油醚/EtOAc = 1/1)顯示觀察到所需斑點及 TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 10/1)顯示起始物質完全耗盡。以 H_2O (20 mL)淬滅混合物並以 CH_2Cl_2 (3×20 mL)萃取。合併之有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物利用製備型 TLC 純化(使用石油醚 / EtOAc = 1/1)，得到呈白色固體之 2-((4-(((第三丁氧羰基)胺基)甲基)吡啶-1-基)磺基)乙酸甲酯(100 mg, 61%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 4.70-4.59 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.85 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (dt, J = 2.0, 12.0 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.70-1.53 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.38-1.24 (m, 2H)。

【0258】 步驟 2

【0259】 於 2-((4-(((第三丁氧羰基)胺基)甲基)吡啶-1-基)磺基)乙酸甲酯(100 mg, 0.286 mmol)之 MeOH (5

mL)混合物中，添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (120 mg, 2.86 mmol) 與 H_2O (1 mL)。此混合物於室溫攪拌 5 小時。TLC(EtOAc)顯示反應完全。減壓濃縮混合物。殘留物以 H_2O (10 mL) 稀釋並以 1 *N* HCl 溶液調至 pH = 4 至 5。水層以 EtOAc (3×15 mL) 萃取。合併之有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及減壓濃縮，得到呈淡黃色固體之粗 2-((4-(((第三丁氧羰基)胺基)甲基)哌啶-1-基)磺醯基)乙酸 (96 mg, 100%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。

【0260】 步驟 3

【0261】 於粗 2-((4-(((第三丁氧羰基)胺基)甲基)哌啶-1-基)磺醯基)乙酸 (96 mg, 0.286 mmol) 之 DMF (5 mL) 混合物中，添加 $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (38 mg, 0.572 mmol)、HATU (217 mg, 0.572 mmol) 與 Et_3N (58 mg, 0.572 mmol)。 N_2 下，於室溫攪拌此混合物 16 小時。TLC(EtOAc)顯示觀察到新斑點。以 EtOAc (30 mL) 稀釋混合物並以鹽水 (3×30 mL) 洗滌。有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物利用製備型 TLC 純化 (使用 EtOAc)，得到呈淡黃色固體之 ((1-((2-(甲胺基)-2-側氧基乙基)磺醯基)哌啶-4-基)甲基)胺甲酸第三丁酯 (65 mg, 65%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.47-6.39 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 5H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.30-1.16 (m, 2H)。

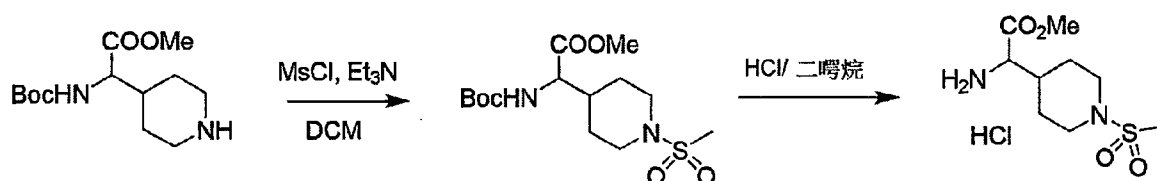
【0262】 步驟 4

【0263】 於 ((1-((2-(甲胺基)-2-側氧基乙基)磺醯基)

哌啶-4-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(35 mg, 0.1 mmol)之二噁烷(0.5 mL)混合物中，添加 HCl/二噁烷(2 mL, 4 M)。此混合物於室溫攪拌 2 小時。TLC(EtOAc)顯示反應完全。減壓濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之粗 2-((4-(胺甲基)哌啶-1-基)磺醯基)-N-甲基乙醯胺 HCl 鹽(28 mg, 100%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。

製備例 22

2-胺基-2-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(AM21)



【0264】 步驟 1

【0265】 0℃，N₂ 下，於 2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯(0.3 g, 1.1 mmol)之無水 CH₂Cl₂(6 mL)溶液中，添加 Et₃N(0.33 g, 3.3 mmol)。接著於 0℃，N₂ 下，逐滴添加 MsCl(0.13 mL, 1.7 mmol)。然後於 0℃ 攪拌該混合物 1.5 小時。TLC(CH₂Cl₂ / MeOH = 15/1)顯示反應完全。0℃ 下，於混合物中添加冰水(10 mL)。以 CH₂Cl₂(3×10 mL)萃取此混合物。合併之有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮，得到呈白色固體之粗 2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(360 mg, 93%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。

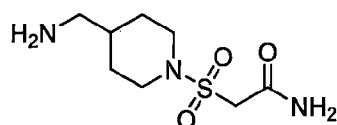
【0266】 步驟 2

【0267】 使用類似於製備 AM26 之步驟 2 中所用之

程序。

製備例 23

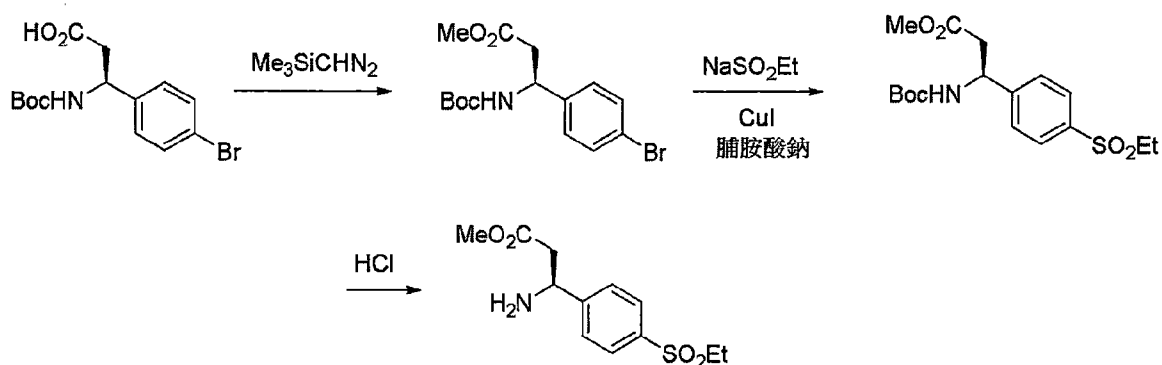
2-((4-(胺甲基)哌啶-1-基)磺醯基)乙醯胺(AM22)



【0268】 標題化合物係遵循類似於針對 AM19 所用之程序，於步驟 3 中以 NH_4Cl 替換 $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ 製備。

製備例 24

(S)-3-胺基-3-(4-(乙基磺醯基)苯基)丙酸甲酯(AM25)



【0269】 步驟 1

【0270】 於 (S)-3-(4-溴苯基)-3-((第三丁氧羰基)胺基)丙酸 (AstaTech, 990 mg, 2.88 mmol) 之 MeOH (5 mL) 與乙醚 (5 mL) 攪拌溶液中，添加 2 M $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$ 之己烷類溶液 (5 mL, 10 mmol, 2 分鐘間隔添加 1 mL 等分量) 直到獲得持久之黃色溶液。攪拌此溶液 15 分鐘，逐滴添加冰 HOAc 直到黃色淬滅及氣體停止逸出。濃縮該溶液，殘留物於以 0 至 50% EtOAc 己烷類溶液梯度溶洗之 12-g 二氧化矽卡匣 (silica cartridge) 的層析法純化，得到呈蠟狀固體之 (S)-3-(4-溴苯基)-3-((第三丁氧羰基)胺基)丙酸甲酯 (890 mg,

86%)。LC-MS 1.5 分鐘方法 $t_R = 0.97$ 分鐘， $m/z = 360, 358, 304, 302$ 。

【0271】 步驟 2

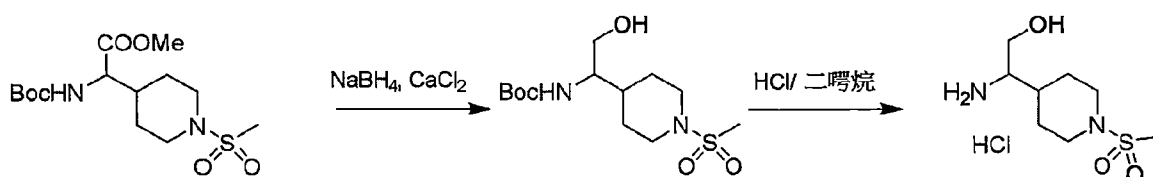
【0272】 於燒瓶中裝填 (*S*)-3-(4-溴苯基)-3-((第三丁氧羰基)胺基)丙酸甲酯 (890 mg, 2.5 mmol)、 NaSO_2Et (1.16 g, 10.0 mmol)、 CuI (95 mg, 0.5 mmol) 與 *L*-脯胺酸鈉鹽 (137 mg, 1.0 mmol)。此燒瓶以隔膜封蓋並以乾燥 N_2 沖洗 10 分鐘。經由注射器引入乾燥 DMSO (6 mL)，此混合物於 100°C 加熱 1 天。冷卻混合物，以 EtOAc (100 mL) 稀釋，以水 (3×10 mL) 與鹽水 (10 mL) 洗滌，並以 Na_2SO_4 乾燥。去除溶劑，留下油狀物 (909 mg)。於以 0 至 80% EtOAc 己烷類溶液梯度溶洗之 12-g 二氧化矽卡匣的層析，得到 (*S*)-3-((第三丁氧羰基)胺基)-3-(4-(乙基磺醯基)苯基)丙酸甲酯 (494 mg, 53%)。LC-MS 1.5 分鐘方法 $t_R = 0.80$ 分鐘， $m/z = 316$ 。亦回收未反應之起始物質 (147 mg, 16%)。

【0273】 步驟 3

【0274】 使用類似於製備 AM26 之步驟 2 中所用之程序。

製備例 25

2-胺基-2-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙-1-醇 (AM26)



【0275】 步驟 1

【0276】 0℃，N₂下，於 CaCl₂ (158 mg, 1.42 mmol) 之 THF/EtOH(1 mL, V_{THF}/V_{EtOH} = 1/1)溶液中，添加 NaBH₄ (108 mg, 2.84 mmol)。N₂下，於 0℃ 攪拌此混合物 1 小時。然後，於 0℃，添加粗 2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯 (50 mg, 0.14 mmol) 之 THF/EtOH(1 mL, V_{THF} / V_{EtOH} = 1/1)溶液於反應混合物。N₂下，令此混合物升溫至室溫，於室溫攪拌過夜。0℃下，緩緩以水(10 mL)淬滅混合物。直接凍乾混合物，然後添加 EtOAc (30 mL)。此混合物於 25℃ 攪拌 1 小時，予以過濾。濾餅以 EtOAc(2×10 mL)洗滌。減壓濃縮合併之有機層，得到呈白色固體之粗(2-羥基-1-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙基)胺甲酸第三丁酯(45 mg, 98%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 4.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 1H), 2.83 (brs, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.68-2.55 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.42-1.30 (m, 2H)。

【0277】 步驟 2

【0278】 室溫下，於粗(2-羥基-1-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙基)胺甲酸第三丁酯(45 mg, 0.14 mmol)之乾燥 CH₂Cl₂(2 mL)溶液中，添加 HCl / 二噁烷(2 mL, 4 M)。攪拌此混合物 1 小時。減壓去除溶劑並添加水(5 mL)。以 MTBE (3×5 mL)萃取此混合物。直接凍乾水層，得到呈無色油狀物之粗 2-胺基-2-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)乙醇 HCl 鹽

(36 mg, 100%), 不需進一步純化, 直接用於下一步驟。¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 3.90-3.80 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.85-2.70 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 2H)。

製備例 26

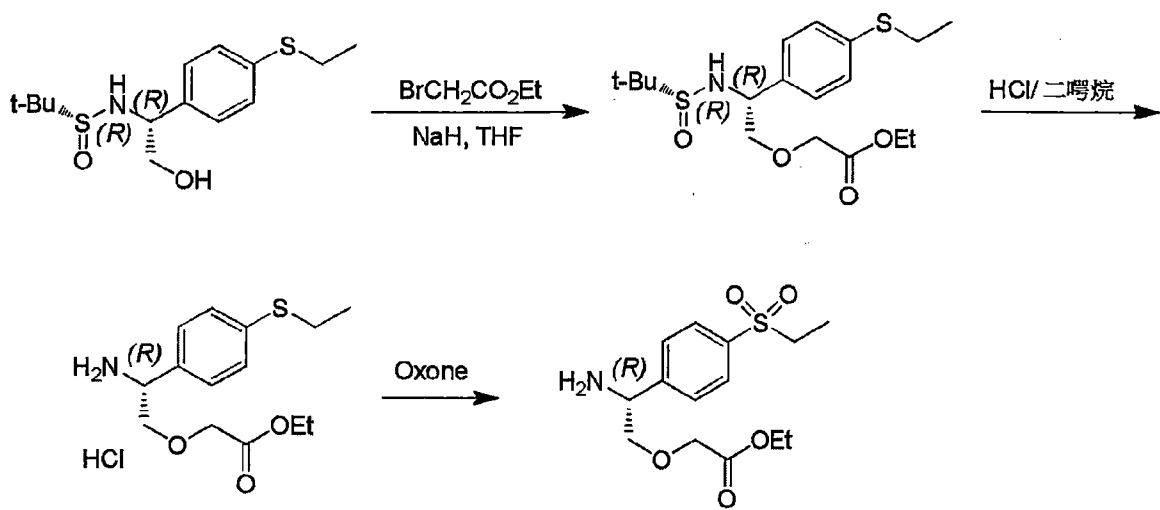
2-((4-(胺甲基)苯基)磺醯基)乙酸甲酯 (AM27)



【0279】 於 2-((4-氰苯基)磺醯基)乙酸甲酯 (10 mg, 0.042 mmol) 之無水 THF (1 mL) 溶液中, 添加雷氏鎳 (20 mg)。H₂ (30 psi) 下, 於室溫攪拌此混合物 2 小時。TLC (石油醚 / EtOAc = 3/1) 顯示反應完全。於混合物中添加 CH₂Cl₂ (10 mL), 予以過濾。濾液以無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾及減壓濃縮, 得到呈淡黃色油之粗 2-((4-(胺甲基)苯基)磺醯基)乙酸甲酯 (10 mg, 100%), 不需進一步純化, 直接用於下一步驟。於 0-30 CD₃.0 分鐘層析譜 (Xtimate ODS 2.1*30mm, 3 μ m) 中, LC-MS t_R = 1.702 分鐘, MS (ESI) m/z 244.0 [M+H]⁺。

製備例 27

(R)-2-(2-胺基-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙氧基)乙酸乙酯 (AM28)



【0280】 步驟 1

【0281】 0℃，N₂ 下，於 (R)-N-((R)-1-(4-(乙硫基)苯基)-2-羥乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (500 mg, 1.65 mmol) 與 2-溴乙酸乙酯 (551 mg, 3.30 mmol) 之無水 THF (10 mL) 溶液中，添加 NaH (200 mg, 4.95 mmol, 60% 於礦物油中)。添加後，於 70℃ 攪拌此混合物 4 小時。LC-MS 顯示起始物質完全耗盡，產物：副產物 (2-((R)-2-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-2-(4-(乙硫基)苯基)乙氧基)乙酸) 之比為 3:5。於混合物中添加飽和 NH₄Cl 溶液 (6 mL) 並以 EtOAc (3×10 mL) 萃取。合併之有機層以水 (20 mL) 洗滌，以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物於矽膠利用管柱層析法純化 (以石油醚 / EtOAc = 1/1 溶洗)，得到呈淡褐色油狀物之 2-((R)-2-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-2-(4-(乙硫基)苯基)乙氧基)乙酸乙酯 (150 mg, 23.5%)。LC-MS 方法 3 t_R = 0.780 分鐘，MS (ESI) m/z 387.9 [M+H]⁺。

【0282】 步驟 2

【0283】 於 2-((R)-2-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺

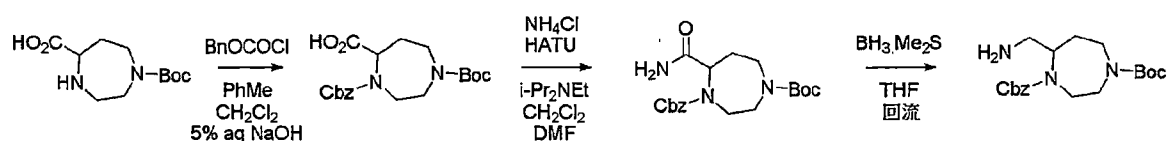
基)-2-(4-(乙硫基)苯基)乙氧基)乙酸乙酯(150 mg, 0.088 mmol)之無水 CH_2Cl_2 (1 mL)溶液中，添加 HCl /二噁烷(1 mL, 4 M)。此混合物於 14°C 攪拌 2 小時。TLC (石油醚 / $\text{EtOAc} = 1/1$)顯示反應完全。減壓濃縮混合物，得到呈褐色油狀物之粗(R)-2-(2-胺基-2-(4-(乙硫基)苯基)乙氧基)乙酸乙酯 HCl 鹽(150 mg, >100%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。

【0284】 步驟 3

【0285】 於粗(R)-2-(2-胺基-2-(4-(乙硫基)苯基)乙氧基)乙酸乙酯 HCl 鹽(粗 150 mg, 0.088 mmol)之 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (4 mL/2 mL)溶液中，添加 oxone(475 mg, 0.773 mmol)。此混合物於 13°C 攪拌 2 小時。LC-MS 顯示大多數為所需之 MS。於混合物中添加 H_2O (15 mL)與 Na_2SO_3 (95 mg, 0.773 mmol)，然後直接冷凍乾燥，得到呈白色固體之粗(R)-2-(2-胺基-2-(4-(乙基磺基)苯基)乙氧基)乙酸乙酯(670 mg, >100%，含許多鹽類)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.471$ 分鐘，MS (ESI) m/z 315.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

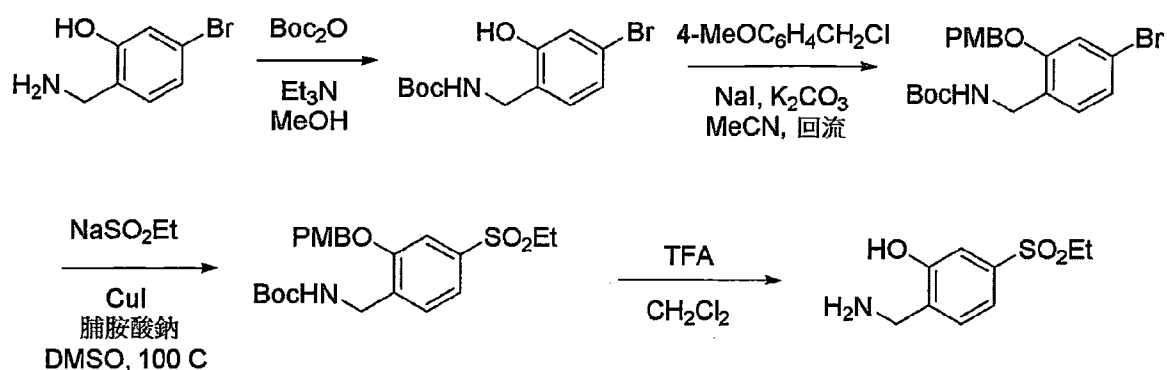
製備例 28

5-(胺甲基)-1,4-二氫雜環庚烷-1,4-二羧酸 4-苄酯 1-(第三丁酯) (AM29)



製備例 29

2-(胺甲基)-5-(乙基磺醯基)苯酚 (AM30)

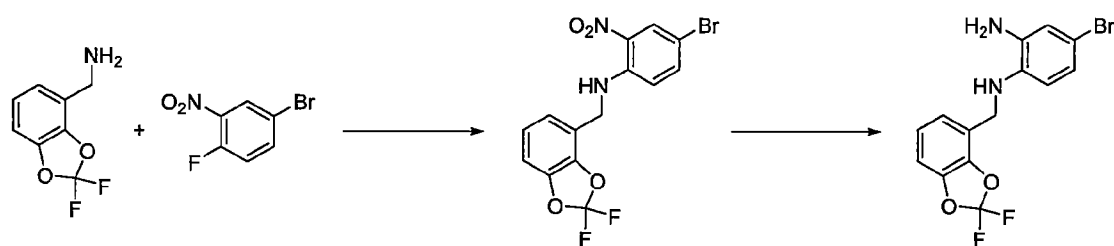


二胺製劑

製備例 30

4-溴-N1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)

苯-1,2-二胺



【0286】 步驟 1

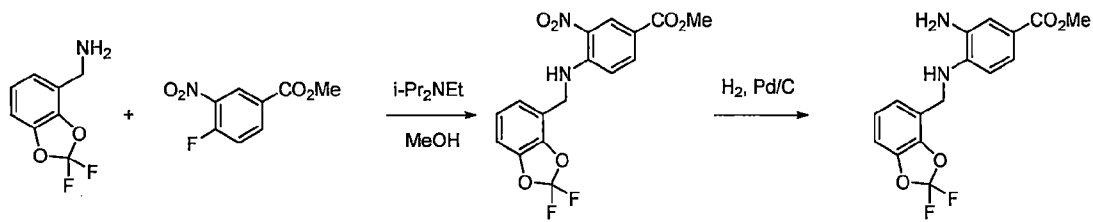
【0287】 (2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲胺(265 mg, 1.4 mmol)、4-溴-1-氟-2-硝基苯(0.17 mL, 1.4 mmol)與 *i*-Pr₂NEt(0.53 mL, 2.9 mmol)之 EtOH(7 mL)溶液於室溫攪拌 2 小時並於 50°C 攪拌 17 小時。濃縮此混合物。使殘留物溶於 EtOAc(90 mL)中，以 5% HCl 水溶液(10 mL)與鹽水(10 mL)洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥。去除溶劑，留下呈黃色固體之粗 4-溴-N-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-硝基苯胺(820 mg)。

【0288】 步驟 2

【0289】 80 °C 下，使粗 4-溴-N-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-硝基苯胺(820 mg, ≤ 1.4 mmol)與 SnCl_2 (1.08 g, 5.7 mmol)於無水 DMF(10 mL)中之攪拌混合物加熱 2 小時。添加追加之 SnCl_2 (1.08 g, 5.7 mmol)，繼續加熱 0.5 小時。冷卻後，添加飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)，隨後添加矽藻土。攪拌此混合物 15 分鐘，通過另外之矽藻土過濾，以 EtOAc 洗滌。濾液以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥，旋轉蒸發，留下褐色油狀物。於以 0 至 100% EtOAc 己烷類溶液梯度溶洗之 12 g 二氧化矽卡匣的層析，得到 4-溴-N1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)苯-1,2-二胺(305 mg，兩個步驟 60%)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.89$ 分鐘， $m/z = 359, 357$ 。

製備例 31

3-胺基-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯甲酸甲酯



【0290】 步驟 1

【0291】 於(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲胺(PharmaBlock, 2.98 g, 15.9 mmol)與 4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(CombiBlocks, 3.33 g, 16.7 mmol)之 MeOH(80 mL)攪拌溶液中，添加 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (6 mL, 33.5 mmol)。此混合物於室溫攪拌 2 天。形成濃黃色沈澱。濃縮此混合物，使

殘留物溶於 5% HCl 水溶液 (50 mL) 與 EtOAc (100 mL) 中。分離水層，以 EtOAc (100 mL) 萃取。合併之 EtOAc 層以鹽水 (20 mL) 洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，留下呈黃色固體之粗 4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (6.07 g, 104%)。LC-MS 2.5 分鐘方法 $t_R = 1.88$ 分鐘， $m/z = 367$ 。

【0292】 步驟 2

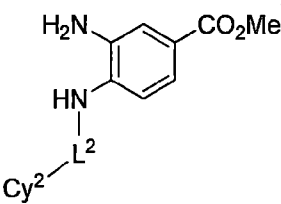
【0293】 於 H₂ (1 atm, 氣球)、10% 鈀碳 (250 mg) 存在下，攪拌 4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (5.88 g, 16.1 mmol) 之 2 : 1 EtOAc / EtOH (150 mL) 溶液 4 小時。通過矽藻土過濾此混合物，以 EtOAc 洗滌。濃縮濾液，留下固體 (6.69 g)。於以 0 至 60% EtOAc 己烷類溶液梯度溶洗之 80 g 二氧化矽卡匣的層析，得到呈米白色固體之 3-胺基-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯甲酸甲酯 (4.75 g, 87%)。LC-MS 2.5 分鐘方法 $t_R = 1.56$ 分鐘， $m/z = 337$ 。

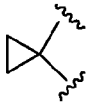
【0294】 替代步驟 2

【0295】 於 4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (7.2 g, 19.7 mmol) 之 H₂O / MeOH / THF (120 mL, V/V/V = 1 : 1 : 1) 溶液中，添加 Zn (12.8 g, 197 mmol) 與 NH₄Cl (10.4 g, 197 mmol)。此混合物於 22°C 攪拌 45 分鐘。TLC (石油醚 / EtOAc = 5/1) 顯示反應完全。於混合物中添加 CH₂Cl₂ (100 mL)，予以過濾。濾液以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮，得到呈黃色固體之

3-胺基-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯甲酸甲酯(6.6 g, 99%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.708$ 分鐘，MS (ESI) m/z 336.9 $[M+H]^+$ 。

【0296】 下文列出之二胺類係遵循類似程序，於步驟 1 中使用適當胺 $Cy^2-L^2-NH_2$ 代替(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲胺製備。

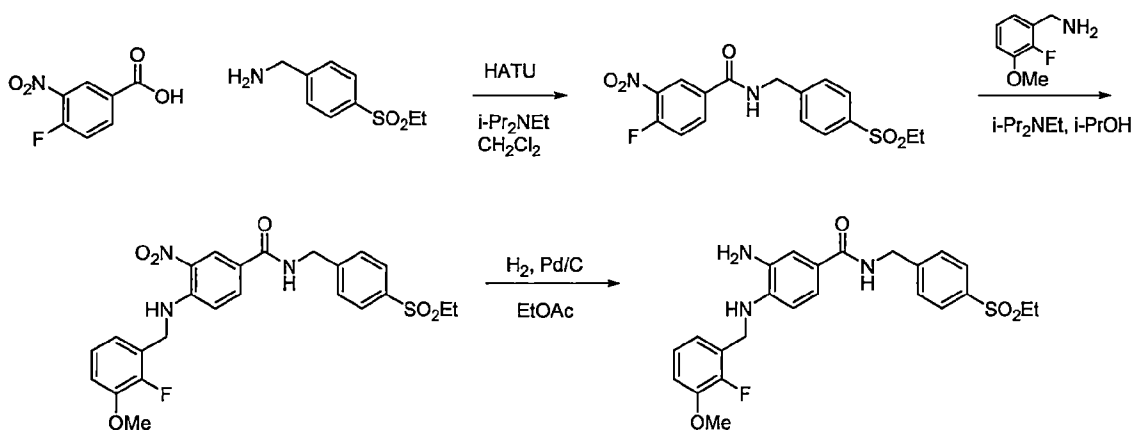


L^2	Cy^2
CH_2	2,3-二氫苯并呋喃-7-基
CH_2	苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
CH_2	3,5-二甲氧基苯基
CH_2	4-甲氧基-3-氰苯基
CH_2	4-(三氟甲氧基)苯基
CH_2	4-氰苯基
CH_2	6,7-二氫-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-基
CH_2	2-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基
CH_2	3-甲氧基苯基
CH_2	2-甲氧基吡啶-4-基
CH_2	3-氰苯基
CH_2	2-側氧基-1,2-二氫喹啉-4-基
	3-氰苯基

(S)-CHMe	3-氟苯基
(R)-CHMe	3-氟苯基
CH ₂	2-氟-5-氟苯基
CH ₂	苯并呋喃-4-基
CH ₂	1H-吡啶-4-基
CH ₂	3-(甲氧基羰基)苯基
CH ₂	1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基
CH ₂	2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基
CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基
CH ₂	2-(三氟甲氧基)苯基
CH ₂	(3R)-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-基
CH ₂	(2R)-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-基
CH ₂	3-(三氟甲氧基)苯基
CH ₂	2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基
CH ₂	1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基
CH ₂	3-氟苯基
CH ₂	3-(二氟甲氧基)苯基
CH ₂	1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基
CH ₂	3-(三氟甲氧基)-5-甲氧基苯基
(S)-CHMe	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基
CH ₂	6-侧氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氢吡啶-3-基
CH ₂	2,3-二甲氧基苯基
(R)-CHMe	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基

製備例 32

3-胺基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-4-((2-氟-3-甲氧基苄基)胺基)苯甲醯胺



【0297】 步驟 1

【0298】 於 4-氟-3-硝基苯甲酸(0.47 g, 2.5 mmol)、AM2(0.47 g, 2.4 mmol)與 i-Pr₂NEt(1.4 mL, 7.8 mmol)之 CH₂Cl₂(20 mL)攪拌溶液中，添加固體 HATU(1.5 g, 3.9 mmol)。此混合物於室溫攪拌 2 小時，予以濃縮。使殘留物於 EtOAc(90 mL)中，以 5% HCl 水溶液(2×10 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)與鹽水(10 mL)洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥。去除溶劑，留下黃色泡沫物(1.72 g)。於以 20 至 100% EtOAc 己烷類溶液梯度溶洗之 40 g 二氧化矽卡匣的層析，得到呈黏著固體之 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-4-氟-3-硝基苯甲醯胺(1.08 g, %)。LC-MS 方法 1 t_R = 1.44 分鐘，m/z = 367。

【0299】 步驟 2

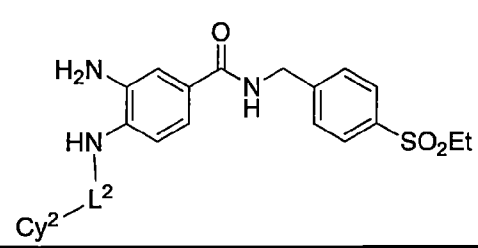
【0300】 於 60℃ 油浴中，加熱 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-4-氟-3-硝基苯甲醯胺(99 mg, 0.27 mmol)、2-氟-3-甲氧

基苄胺 (52 mg, 0.34 mmol)、*i*-Pr₂NEt (0.15 mL, 0.82 mmol) 與 *i*-PrOH (1 mL) 之混合物 16 小時。以 EtOAc (90 mL) 稀釋混合物，以 5% HCl 水溶液 (10 mL) 與 1 : 1 飽和 NaHCO₃ 水溶液 / 鹽水 (10 mL) 洗滌，並以 Na₂SO₄ 乾燥。濃縮得到呈黃色油狀物之粗 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-4-((2-氟-3-甲氧基苄基)胺基)-3-硝基苯甲醯胺 (130 mg)。LC-MS 方法 1 *t*_R = 1.67 分鐘，*m/z* = 502。

【0301】 步驟 3

【0302】 於 H₂ (1 atm 氣球)、10% 鈀碳 (催化量) 存在下，攪拌粗 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-4-((2-氟-3-甲氧基苄基)胺基)-3-硝基苯甲醯胺 (26 mg, 52 μmol) 之 EtOAc (10 mL) 溶液 45 分鐘。過濾此溶液，濃縮，留下呈黃色油狀物之粗 3-胺基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-4-((2-氟-3-甲氧基苄基)胺基)苯甲醯胺 (16 mg)。LC-MS 方法 1 *t*_R = 1.36 分鐘，*m/z* = 472。

【0303】 下述化合物係遵循類似程序，於步驟 2 中使用適當胺 Cy²-L²-NH₂ 代替 2-氟-3-甲氧基苄胺製備。

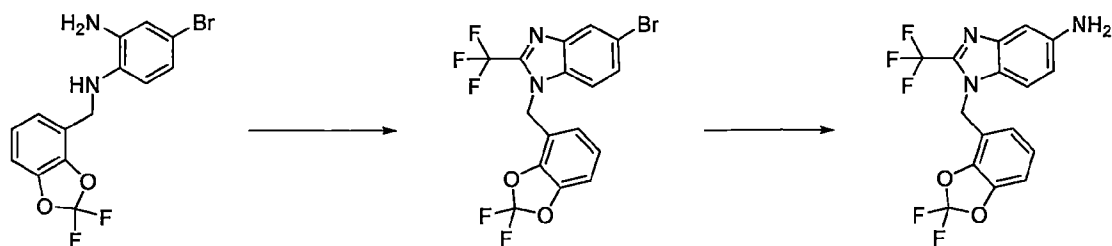


L ²	Cy ²
CH ₂	1-甲基-1H-吡唑-7-基
CH ₂	4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基
CH ₂	2-甲基-2H-吡唑-7-基
CH ₂	1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基
CH ₂	1-甲基-1H-吡唑-4-基
CH ₂	1H-吡唑-7-基
CH ₂	2-甲基-2H-吡唑-4-基
CH ₂	6-侧氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氢吡啶-3-基
CH ₂	1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基
CH ₂	1-甲基-2-侧氧基-1,2-二氢吡啶-3-基
CH ₂	苯并[d]噻唑-4-基
CH ₂	2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基
(R)-CHMe	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基
CH ₂	苯基

苯并咪唑製劑

製備例 33

1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲基)-2-(三
氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-胺



【0304】 步驟 1

【0305】 於 70 °C 加熱 4-溴-N1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)苯-1,2-二胺(305 mg, 0.85 mmol)之 TFA (5 mL)溶液 2 小時，予以濃縮。使殘留物於 EtOAc(90 mL)中，以飽和 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)與鹽水(10 mL)洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，留下油狀物(283 mg)。於以 0 至 100% EtOAc 己烷類溶液梯度溶洗之 12 g 二氧化矽卡匣的層析，得到呈油狀物之 5-溴-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(138 mg, 37%)。LC-MS 方法 1 t_R = 2.03 分鐘，m/z = 437, 435。

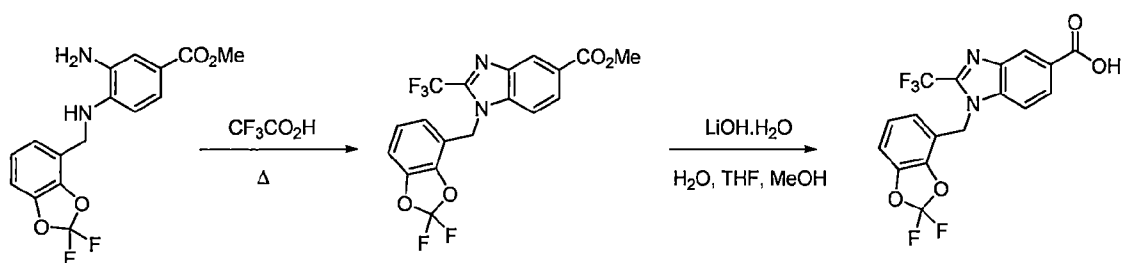
【0306】 步驟 2

【0307】 於燒瓶中裝填 5-溴-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(40 mg, 0.09 mmol)、CuI(22 mg, 0.12 mmol)、Na₂CO₃(15 mg, 0.14 mmol)、NaN₃(15 mg, 0.23 mmol)與 DMEDA(17.5 μL, 0.16 mmol)。此燒瓶以隔膜密封並以 N₂ 沖洗 5 分鐘。使用注射器引入乾燥 DMSO(1 mL)，此混合物於 110 °C 加熱 1.5 小時。冷卻後，以 EtOAc(80 mL)稀釋混合物，以水(10 mL)與鹽水(10 mL)洗滌，及以 Na₂SO₄ 乾燥。

去除溶劑，留下油狀物(37 mg)，使其於以 0 至 100% EtOAc 己烷類溶液梯度溶洗之 12 g 二氧化矽卡匣的層析，得到呈油狀物之 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-胺(27 mg, 79%)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.48$ 分鐘， $m/z = 372$ 。

製備例 34

1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸



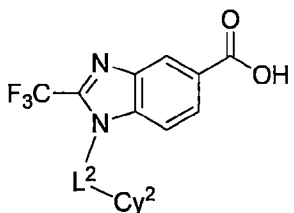
【0308】 步驟 1

【0309】 於 70℃，攪拌 3-胺基-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯甲酸甲酯(290 mg, 0.86 mmol)之 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (5 mL)溶液 2 小時。濃縮此混合物。使殘留物於 CH_2Cl_2 (70 mL)中，以 9:1 鹽水/飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥。去除溶劑，留下油狀物(368 mg)。於以 0 至 100% EtOAc 己烷類溶液梯度溶洗之 12 g 二氧化矽卡匣的層析，得到呈無色油狀物之 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯(292 mg, 82%)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.81$ 分鐘， $m/z = 415$ 。

【0310】 步驟 2

【0311】 於 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯(292 mg, 0.70 mmol)之 2 : 1 : 1 MeOH/THF/H₂O(8 mL)攪拌溶液中，添加 LiOH.H₂O(93 mg, 2.2 mmol)。攪拌過夜後，濃縮此混合物。使殘留物分配於 EtOAc(90 mL)與 5%HCl 水溶液(10 mL)之間。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，留下呈固體之粗 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(306 mg, 108%)，不需進一步純化即可使用。LC-MS 方法 1 t_R = 1.63 分鐘，m/z = 401。

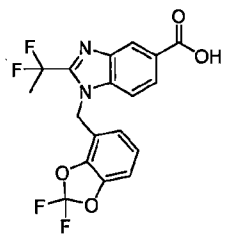
【0312】 下述苯并咪唑羧酸類係利用類似程序製備。



L ²	Cy ²
CH ₂	2,3-二氫苯并呋喃-7-基
CH ₂	苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
CH ₂	3,5-二甲氧苯基
CH ₂	4-甲氧基-3-氰苯基
CH ₂	4-(三氟甲氧基)苯基
CH ₂	4-氰苯基
CH ₂	6,7-二氫-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-基
CH ₂	2-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基
CH ₂	3-甲氧基苯基

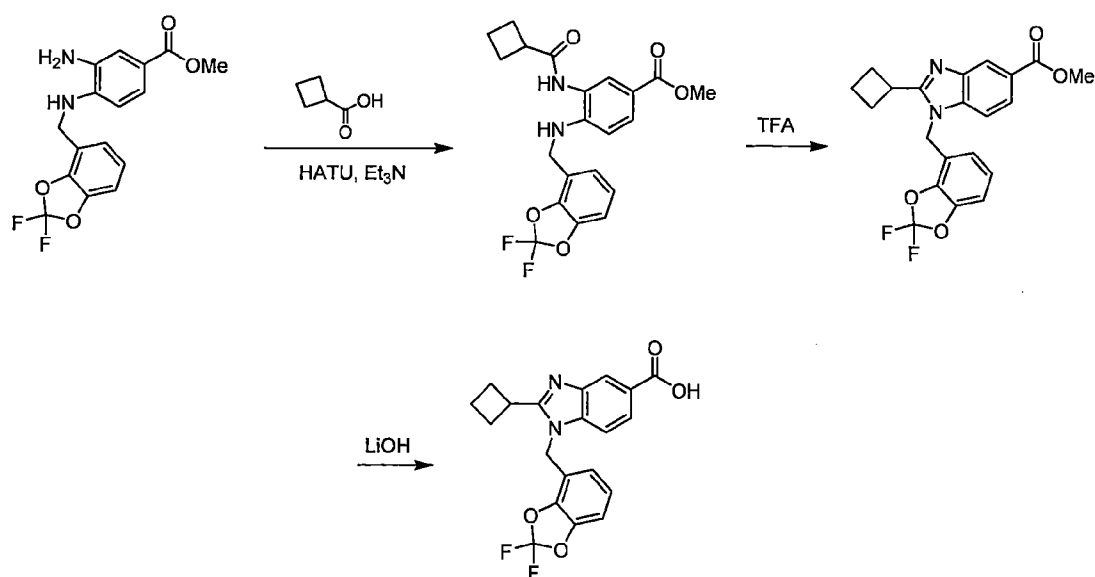
CH ₂	2-甲氧基吡啶-4-基
CH ₂	3-氟苯基
CH ₂	2-側氧基-1,2-二氫喹啉-4-基
	3-氟苯基
(S)-CHMe	3-氟苯基
(R)-CHMe	3-氟苯基
CH ₂	2-氟-5-氟苯基
CH ₂	苯并呋喃-4-基
CH ₂	1H-吡啶-4-基
CH ₂	3-(甲氧基羰基)苯基
CH ₂	1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基
CH ₂	2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基

【0313】 下述苯并咪唑甲酸係利用類似於上文所述程序，於步驟 1 中使用 MeCF₂CO₂H 並加熱至 80℃ 製備。



製備例 35

2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸



【0314】 步驟 1

【0315】 22℃，N₂下，攪拌 3-胺基-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯甲酸甲酯(6.6 g, 19.6 mmol)、環丁烷羧酸(3.94 g, 39.3 mmol)、Et₃N(6.0 g, 58.9 mmol)與 HATU(8.2 mg, 21.6 mmol)之無水 CH₂Cl₂(150 mL)混合物 2 小時。LC-MS 顯示反應完全。於混合物中添加 CH₂Cl₂(100 mL)，以水(200 mL×3)洗滌，以無水 Na₂SO₄乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物於矽膠利用管柱層析法純化，以石油醚：EtOAc = 10：1-5：1 溶洗，得到呈淡黃色固體之 3-(環丁烷甲醯胺)-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯甲酸甲酯(8.2 g, 99%)。LC-MS 方法 3 t_R = 0.789 分鐘，MS (ESI) m/z 419.0 [M+H]⁺。

【0316】 步驟 2

【0317】 70℃，N₂下，攪拌 3-(環丁烷甲醯胺)-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯

甲酸甲酯(8.2 g, 19.6 mmol)之 TFA(80 mL)溶液 8 小時。LC-MS 顯示反應完全。減壓濃縮該混合物，於混合物中添加水(20 mL)；其水層以飽和 NaHCO_3 溶液調到 pH=6 至 7 並以 CH_2Cl_2 (3×50 mL)萃取。合併之有機層以鹽水(100 mL)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物於矽膠利用管柱層析法純化，以石油醚：EtOAc = 10：1 至 5：1 溶洗，得到呈淡黃色油狀物之 2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯(6.7 g, 85%)。LC-MS 方法 3 t_R = 0.701 分鐘，MS (ESI) m/z 401.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79-3.66 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.19-1.99 (m, 2H)。

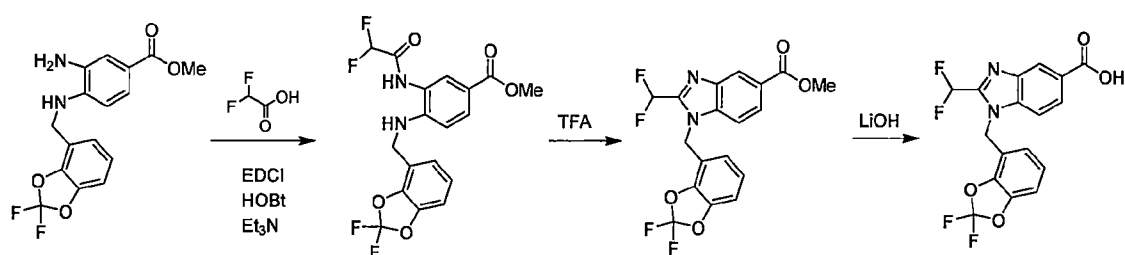
【0318】 步驟 3

【0319】 於 2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯(8.0 g, 20 mmol)之 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (100 mL, V/V = 1：5)溶液中，添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4.2 g, 100 mmol)。此混合物於 22℃ 攪拌 16 小時及於 40℃ 攪拌 3 小時。LC-MS 顯示反應完全。減壓濃縮混合物。於殘留物中添加 H_2O (50 mL)，以 1N HCl 溶液調到 pH = 3 至 4，得到沈澱物。過濾後，使濾餅溶於 MeOH (500 mL)中，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，減壓濃縮，得到

呈黃色固體之粗 2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(7.68 g, 99%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。LC-MS 方法 3 t_R = 0.653 分鐘，MS (ESI) m/z 387.0 $[M+H]^+$ 。

製備例 36

1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸



【0320】 步驟 1

【0321】 0℃下，於 3-胺基-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯甲酸甲酯(16 g, 47.62 mmol)、2,2-二氟乙酸(9.1 g, 95.24 mmol)、HOBt(12.9 g, 95.24 mmol)與 EDCI(18.4 g, 95.24 mmol)之無水 CH_2Cl_2 (360 mL)混合物中，添加 Et_3N (24 g, 0.24 mol)。N₂下，於 12 至 21℃攪拌此混合物 16 小時。LC-MS 顯示仍殘留 10% 起始物質。於混合物中添加水(600 mL)，發現許多沈澱。過濾後，濾餅以石油醚(3×50 mL)洗滌，然後以 CH_2Cl_2 / MeOH (8 : 1, 400 mL)使其溶解，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及減壓濃縮，得到呈白色固體之粗 3-(2,2-二氟乙醯胺基)-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯甲酸甲酯(14.4 g, 73%)，不需進一步純化，直接用於

下一步驟。LC-MS 方法 $3t_R = 0.888$ 分鐘，MS (ESI) m/z 414.9 $[M+H]^+$ 。

【0322】 步驟 2

【0323】 於 70°C ，攪拌 3-(2,2-二氟乙醯胺基)-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯甲酸甲酯(15 g, 36.23 mmol)之 TFA(50 mL)混合物 3 小時。TLC 顯示反應完全。減壓濃縮混合物。於殘留物中添加飽和 NaHCO_3 溶液以調到 $\text{pH} = 7$ 至 8，以 EtOAc(2×100 mL)萃取。合併之有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物於矽膠利用管柱層析法純化，以石油醚/EtOAc = 7/3 溶洗，得到呈白色固體之 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯(9.3 g, 65%)。LC-MS 方法 $3 t_R = 0.787$ 分鐘，MS (ESI) m/z 396.9 $[M+H]^+$ 。

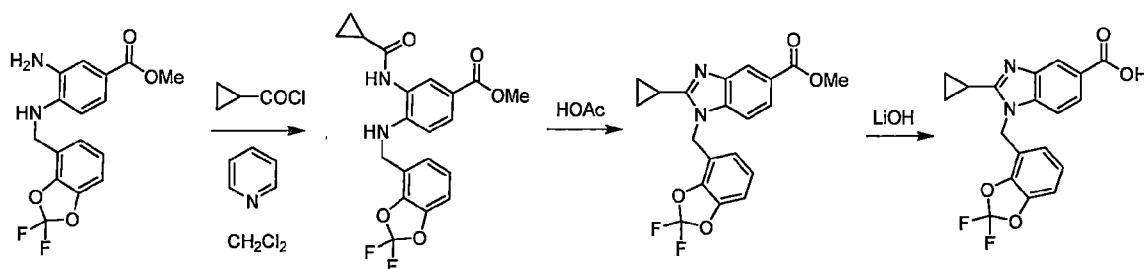
【0324】 步驟 3

【0325】 於 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯(15 g, 37.78 mmol)之 MeOH/ H_2O (3/1, 180 mL)合物中，添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7.9 g, 0.19 mol)。此混合物於 15 至 19°C 攪拌 16 小時及於 50°C 攪拌 3 小時。LC-MS 顯示反應完全。減壓濃縮混合物以去除 MeOH。殘留物以 2N HCl 溶液調到 $\text{pH} = 4$ 至 5。水層以 EtOAc(3×100 mL)萃取。合併之有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及減壓濃縮，得到呈白色固體之粗 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟

甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(14.5 g, 100%)，不需進一步純化，直接用於下一步驟。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.717$ 分鐘，MS (ESI) m/z 382.9 $[M+H]^+$ 。

製備例 37

2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸



【0326】 步驟 1

【0327】 冷卻 3-胺基-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯甲酸甲酯(252 mg, 0.75 mmol)與吡啶(0.13 mL, 1.5 mmol)之 CH_2Cl_2 (10 mL)攪拌溶液至 $-70^\circ C$ ，添加環丙烷羰基氯($65\mu L$, 0.71 mmol)。令乾冰浴自然終止(expire)。2.5 小時後，混合物達到室溫，添加水(5 mL)。濃縮此混合物。水性殘留物以 EtOAc(90 mL)稀釋，以水(5 mL)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)與鹽水(10 mL)洗滌，並以 Na_2SO_4 乾燥。去除溶劑，留下呈油狀物之粗 3-(環丙烷甲醯胺基)-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯甲酸甲酯(307 mg)，不需進一步純化即可使用。

【0328】 步驟 2

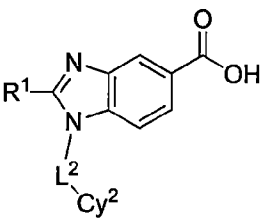
【0329】 使粗 3-(環丙烷甲醯胺基)-4-(((2,2-二氟苯

并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯甲酸甲酯(307 mg)溶於 HOAc(2 mL)中，於 100°C 加熱 2 小時。濃縮此混合物；使殘留物溶於 CH₂Cl₂(3 mL)中，將其施加於已以飽和 NaHCO₃ 水溶液(5 mL)預潤濕之 10-mL ChemElut 卡匣(cartridge)。以 EtOAc(80 mL)溶洗該卡匣。濃縮溶洗液，留下褐色油狀物(261 mg)。於以 0 至 100% EtOAc 己烷類溶液梯度溶洗之 12 g 二氧化矽卡匣的層析，得到呈油狀物之 2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯(63 mg, 兩個步驟 22%)。LC-MS 方法 1 t_R = 1.29 分鐘，m/z = 387。

【0330】 步驟 3

【0331】 於室溫，攪拌 2-環丙基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯(63 mg, 0.16 mmol)與 LiOH·H₂O(75 mg, 1.8 mmol)之 2 : 1 : 1 MeOH/THF/H₂O(2 mL)溶液過夜，濃縮去除有機溶劑。水性殘留物以 5% HCl 水溶液(10 mL)酸化並以 EtOAc(80 mL)萃取。分離有機層，以鹽水(10 mL)洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，得到標題化合物(70 mg, quant)。LC-MS 方法 1 t_R = 1.11 分鐘，m/z = 373。

【0332】 下述苯并咪唑羧酸類係遵循類似於製劑 35、36 與 37 中敘述之程序，於步驟 1 中使用酸 R¹CO₂H 或酸氯化物 R¹COCl 製備。

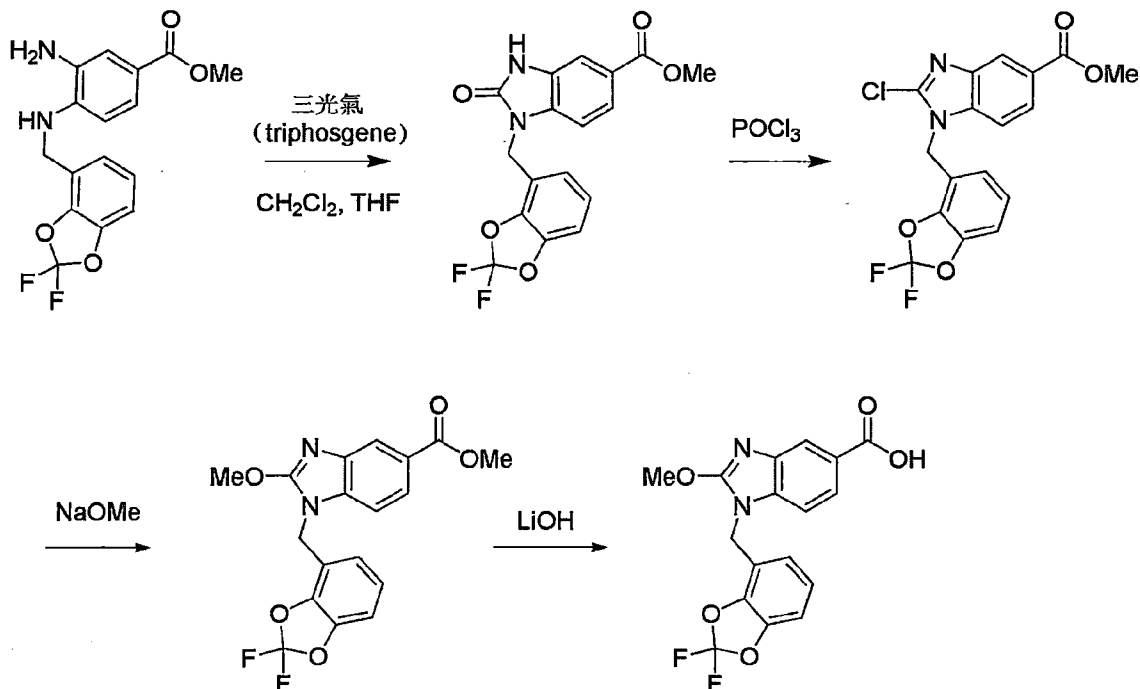


R ¹	L ²	Cy ²
(R)-四氫呋喃-2-基	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
Et	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
1-氟環丙基	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
1-氟環丁基	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
t-Bu	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
i-Pr	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
Me	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
i-Bu	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
(S)-四氫呋喃-2-基	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
1-甲氧基乙基	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
2-甲氧基-2-丙基	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
順-2-氰基環丙基	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基
反-2-氰基環丙基	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基

		4-基
順-2-(甲氧基羰基)	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-
環丙基		4-基
環丙基	CH ₂	2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基
環丙基	CH ₂	2,3-二氫苯并呋喃-7-基
環丙基	CH ₂	3,5-二甲氧基苯基
環丙基	CH ₂	4-(三氟甲氧基)苯基
環丙基	CH ₂	2-(三氟甲氧基)苯基
環丙基	CH ₂	(3R)-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-
		基
環丙基	CH ₂	(2R)- 1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-
		基
環丙基	CH ₂	3-(三氟甲氧基)苯基
環丙基	CH ₂	2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基
環丙基	CH ₂	1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基
環丙基	CH ₂	3-氟苯基
環丙基	CH ₂	3-(二氟甲氧基)苯基
環丙基	CH ₂	1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基
環丙基	CH ₂	3-(三氟甲氧基)-5-甲氧基苯基
環丙基	(S)-CHMe	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-
		4-基
環丙基	CH ₂	6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二
		氫吡啶-3-基
環丙基	CH ₂	2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基
環丙基	CH ₂	2,3-二甲氧基苯基
Et	(R)-CHMe	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-
		4-基
Et	(S)-CHMe	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-
		4-基

製備例 38

1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸



【0333】 步驟 1

【0334】 於 3-胺基-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)苯甲酸甲酯 (66 mg, 0.2 mmol) 之 2:1 THF/ CH_2Cl_2 (6 mL) 攪拌、冰冷溶液中，添加 Et_3N (4 eq)，隨後逐滴添加三光氣 (0.5 eq) 之 CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液。15 分鐘後，移除冷卻浴，此混合物於室溫攪拌 3 小時。經水處理後，得到 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯 (66 mg, 93%)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.42$ 分鐘， $m/z = 363$ 。

【0335】 步驟 2

【0336】 於 120°C ，加熱 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪

唑-5-羧酸甲酯(66 mg, 0.18 mmol)之 POCl_3 (4 mL)溶液 2.5 小時。冷卻此混合物，將其倒在碎冰上。於冰融化後，以 EtOAc (3x)萃取該水性混合物。合併之有機層以水與鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥。去除溶劑，留下粗 2-氯-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯(21 mg)，不需進一步純化即可使用。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.73$ 分鐘， $m/z = 381$ 。

【0337】 步驟 3

【0338】 於 120°C ，加熱 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯(66 mg, 0.18 mmol)之 POCl_3 (4 mL)溶液 2.5 小時。冷卻此混合物，將其倒在碎冰上。於冰融化後，以 EtOAc (3x)萃取該水性混合物。合併之有機層以水與鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥。去除溶劑，留下粗 2-氯-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯(21 mg)，不需進一步純化即可使用。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.73$ 分鐘， $m/z = 381$ 。

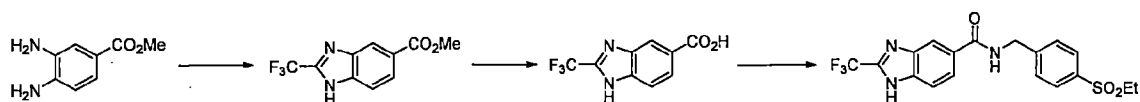
【0339】 步驟 4

【0340】 使用類似於製備例 37，步驟 3 敘述之程序，使 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯(7.5 mg)與 LiOH 反應，得到標題化合物。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.36$ 分鐘， $m/z = 363$ 。

製備例 39

N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-

甲 醯 胺



【0341】 步驟 1

【0342】 回流加熱 3,4-二胺基苯甲酸甲酯 (2.93 g, 17.6 mmol) 與 TFA (10 mL) 混合物 2.5 小時，予以濃縮。使殘留物分配於 EtOAc (175 mL) 與飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) 之間。分離有機層，以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 與鹽水 (20 mL) 洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥。去除溶劑，留下深色固體 (4.38 g)。於以 0 至 100% EtOAc 己烷類溶液梯度溶洗之 40-g 二氧化矽卡匣的層析，得到 2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯 (3.06 g, 71%)。LC-MS 方法 1 t_R = 1.38 分鐘，m/z = 245。

【0343】 步驟 2

【0344】 於 40°C，加熱 2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯 (278 mg, 1.1 mmol)、LiOH·H₂O (198 mg, 4.7 mmol) 之 3 : 1 MeOH/H₂O (8 mL) 攪拌溶液 2 天，予以濃縮。使殘留物溶於 5% HCl 水溶液 (5 mL) 與 MeCN (5 mL) 中，再濃縮，留下粗 2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸。

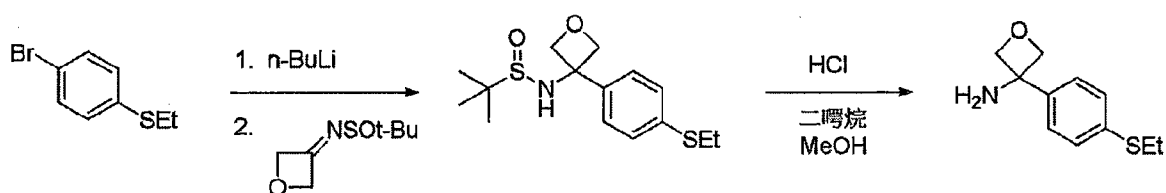
【0345】 步驟 3

【0346】 於 5 : 1 CH₂Cl₂/DMF (6 mL) 中，攪拌得自步驟 2 之一半粗 2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸 (≤0.55 mmol)、AM2 (150 mg, 0.75 mmol) 與 i-Pr₂NEt (0.36 mL, 2.0 mmol)，以 5% HCl 水溶液 (10 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10

mL)與鹽水(10 mL)洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥。去除溶劑，留下油狀物(348 mg)。於以 0 至 100% EtOAc 己烷類溶液梯度溶洗之 12 g 二氧化矽卡匣的層析，得到呈油狀物之 N-(4-(乙基磺基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(127 mg, 62%)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.35$ 分鐘， $m/z = 412$ 。

製備例 40

3-(4-(乙硫基)苄基)氧雜環丁烷-3-胺



【0347】 步驟 1

【0348】 冷卻 (4-溴苄基)(乙基)硫烷(1.05 g, 4.8 mmol)於乾燥 THF(20 mL)中之攪拌溶液至 -70°C ，逐滴添加 2.2 M n-BuLi 之環己烷溶液(2.8 mL, 6.1 mmol) 20 分鐘。此混合物於 -70°C 攪拌 1 小時。逐滴添加 2-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-亞基)丙烷-2-亞磺酰胺(936 mg, 5.3 mmol)之乾燥 THF(2 mL)溶液 2 分鐘。此混合物於 -70°C 攪拌 0.5 小時，從冷卻浴中移出，以飽和 NH_4Cl 水溶液(20 mL)與水(10 mL)淬滅。以 EtOAc(2 $\times$ 40 mL)萃取此混合物。合併之有機層以鹽水(10 mL)洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，留下黃色油狀物(1.66 g)。於以 0 至 100% EtOAc 己烷類溶液梯度溶洗之 12 g 二氧化矽卡匣的層析，得到呈油狀物之 N-(3-(4-(乙硫基)苄基)氧雜環丁烷-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺酰胺(1.07 g, 71%)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.33$ 分鐘， $m/z = 314$ 。

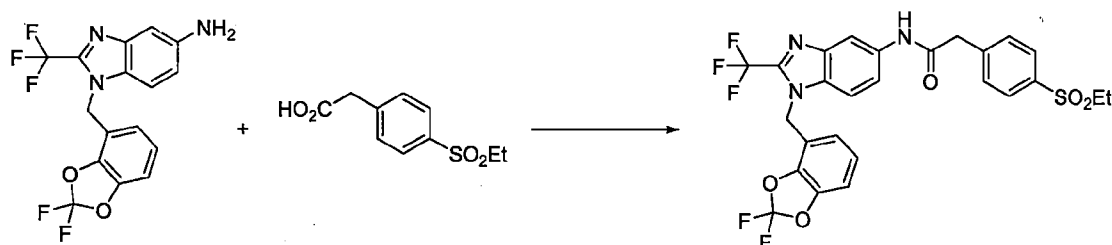
【0349】 步驟 2

【0350】 於 N-(3-(4-(乙硫基)苯基)氧雜環丁烷-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.07 g, 3.4 mmol)之 MeOH(5 mL)攪拌、冰冷溶液中，添加 4 M HCl 之二噁烷溶液(1.3 mL, 5.1 mmol)。攪拌此混合物 2 分鐘，濃縮，留下呈其 HCl 鹽之標題化合物。LC-MS 方法 1 $t_R = 0.65$ 分鐘， $m/z = 193$ $[M-NH_2]^+$ 。

式 I 化合物之製備

實施例 1

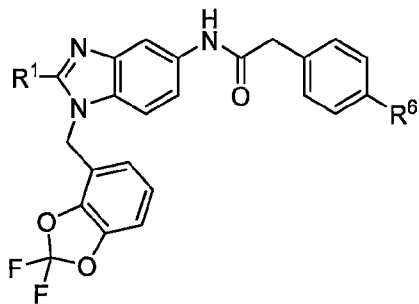
N-(1-((2,2-二氟-3a,7a-二氫苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺(I-1)



【0351】 於 1-((2,2-二氟-3a,7a-二氫苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-胺(13.5 mg, 36 μ mol)、AC1(13 mg, 58 μ mol)與 *i*-Pr₂Net(26 μ L, 0.14 mmol)之 CH₂Cl₂(2 mL)攪拌溶液中，添加固體 HATU(40 mg, 0.11 mmol)。此混合物於室溫攪拌 0.5 小時，予以濃縮。殘留物利用製備型 HPLC 純化，得到 N-(1-((2,2-二氟-3a,7a-二氫苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯

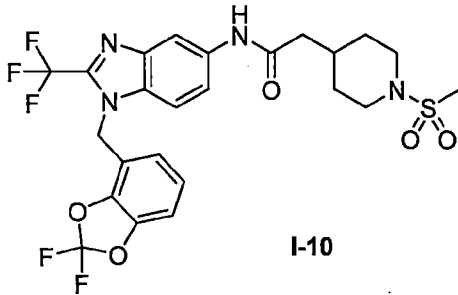
基)乙醯胺(16 mg, %)。 ¹H NMR (d₄-MeOH) δ 1.20 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 3.84 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.04-7.18 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.19 (s, 1H)。 LC-MS 方法 1 t_R = 1.80 分鐘， m/z = 582。

【0352】 下述化合物係遵循類似程序，使用選自 AC1 至 AC9 之適當酸 p-R⁶-C₆H₄CH₂CO₂H 製備：



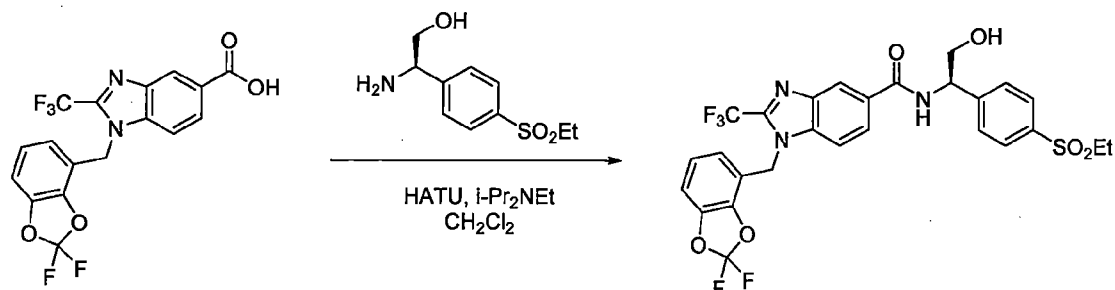
Cpd. No.	R ¹	R ⁵	Cpd. No.	R ¹	R ⁵
I-2	CF ₃	SO ₂ Me	1-6	CF ₃	CN
1-3	CF ₃	SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	I-7	CF ₃	CH ₂ CO ₂ Et
1-4	CF ₃	SO ₂ CH ₂ CH ₂ OMe	I-8	CF ₃	CH ₂ CO ₂ H
1-5	CF ₃	SO ₂ NHMe	I-9	c-Pr	SO ₂ Et

化合物 I-10 係利用類似程序製備：



實施例 2

(*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-*N*-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (I-11.1)



【0353】 於粗 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-羧酸 (17 mg, 42 μ mol)、(*R*)-2-胺基-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙-1-醇 (AM8.1, 12.7 mg, 64 μ mol)與 *i*-Pr₂NEt (30 μ L, 0.17 mmol)之 CH₂Cl₂ (2 mL)攪拌溶液中，添加固體 HATU (25 mg, 65 μ mol)。攪拌此混合物過夜，予以濃縮。殘留物利用製備型 HPLC 純化，得到呈油狀物之(*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-*N*-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (22 mg, 84%)。¹H NMR (d₄-MeOH) δ 1.24 (t, 3H), 3.23 (q, 2H), 3.99 (d, 2H), 5.38 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.48 (s, 1H)。LC-MS 2.5 分鐘方法 t_R = 1.47 分鐘， m/z = 612。

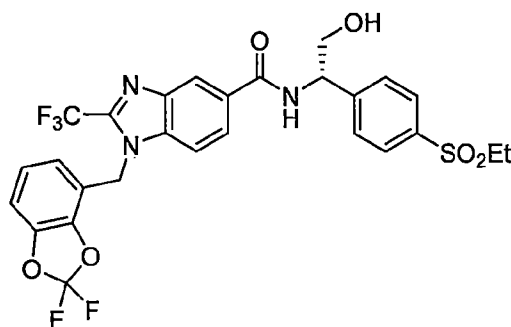
【0354】 以 *n*-Pr₂O (4 mL) 稀釋 I-11.1 (100 mg) 之 CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液。添加追加之 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 以溶解沈澱物及添加 I-130.1 之種晶。令此混合物於封閉小瓶中靜

置 36 天，過濾及真空乾燥，得到 mp 134 至 136 °C 之 I-11.1 (64 mg)此物質得到示於**第 3 圖**之 X 射線粉末繞射圖。

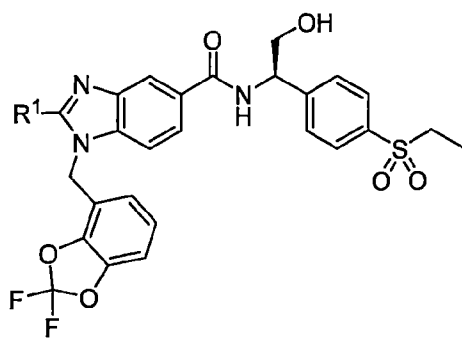
【0355】 以 CCl₄(8 mL)稀釋 I-11.1(150 mg)之 *i*-PrOAc (2 mL)溶液。令此混合物靜置過夜，予以過濾。真空乾燥收集之白色固體，得到於 97 至 102°C 軟化及於 135 至 137°C 熔解之 I-11.1(106 mg)。此物質得到示於**第 4 圖**之 X 射線粉末繞射圖。

【0356】 以苯(2 mL)稀釋 I-11.1 (100 mg)之 *t*-BuOAc (1 mL)溶液。此溶液以如上所述製備之固體接種，令其靜置過夜。收集白色固體並真空乾燥，得到於 97°C 軟化及於 ~105°C 熔解之 I-11.1 (77 mg)。此物質得到示於**第 5 圖**之 X 射線粉末繞射圖。

【0357】 使用 AM8.2 之類似程序製備化合物 I-11.2，I-11.1 之鏡像異構物。

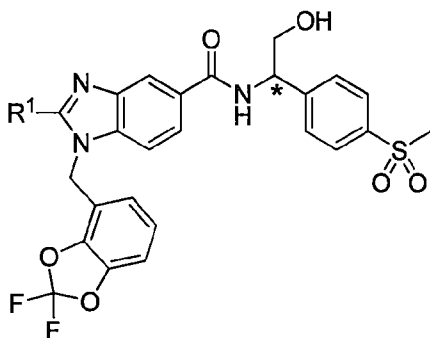


【0358】 下文列出之化合物係遵循類似於針對 I-11.1 所述程序，使用適當苯并咪唑甲酸代替 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸製備。



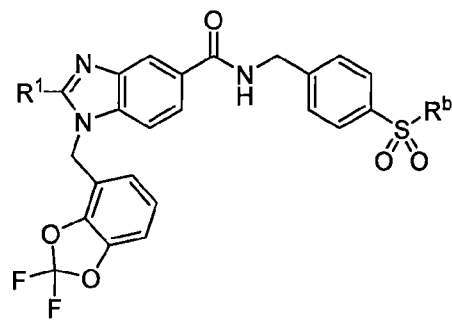
Cpd No	R ¹	Cpd No	R ¹
I-12	c-Pr	I-16	Et
I-13	c-Bu	I-17	CHF ₂
I-14	CF ₂ Me	I-18	1-氟環丙基
I-15	2-四氫呋喃基	I-19	1-氟環丁基

【0359】 下文列出之化合物係遵循類似程序，使用胺類 AM7.1 與 AM7.2 製備。



Cpd No	*	R ¹	Cpd No	*	R ¹
I-20.1	R	CF ₃	I-23.1	R	CF ₂ H
I-20.2	S	CF ₃	I-23.2	S	CF ₂ H
I-21	R	c-Pr	I-24	R	1-氟環丙基
I-22	R	c-Bu			

【0360】 下述化合物係遵循類似程序製備。

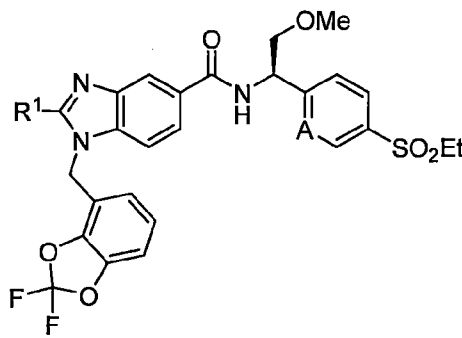


Cpd No	R^1	R^b
I-25	CF_3	Et
I-26	c-Pr	Et
I-27	1-氟環丙基	Et
I-28	$MeOCH_2$	Et
I-29	Et	Et
I-30	t-Bu	Et
I-31	i-Pr	Et
I-32	Me	Et
I-33	i-Bu	Et
I-34	c-Pr	Me
I-35	c-Pr	NHMe
I-36	c-Bu	Et
I-37	CF_2H	Et
I-38	CF_2Me	Et
I-39.1 ^a	(R)-2-四氫呋喃基	Et
I-39.2 ^a	(S)-2-四氫呋喃基	Et
I-40	1-氟環丙基	Me
I-41	1-氟環丙基	CH_2CH_2OH
I-42	1-氟環丙基	NHMe

I-43	1-氟環丁基	Et
I-44	CF ₂ H	CH ₂ CH ₂ OH
I-45	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
I-46	CF ₃	NHMe
I-47	c-Pr	CH ₂ CH ₂ OH
I-48	CF ₃	Me
I-49.1 ^b	MeOCHMe	Et
I-49.2 ^b	MeOCHMe	Et
I-50	CF ₂ H	Me
I-51	CF ₃	NH ₂
I-52	CF ₃	n-Pr
I-53	CF ₃	CH ₂ CO ₂ Me
I-54	MeOC(Me ₂)	Et
I-55	MeO	Et
I-56	順-2-氰基環丙基	Et
I-57	反-2-氰基環丙基	Et
I-58	反-2-(MeO ₂ C)環丙基	Et

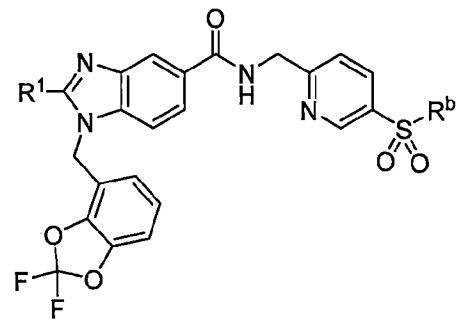
^a 以對應之掌性四氫呋喃-2-羧酸類製備。終產物掌性中心之立體化學完整性未被確認。^b 該等鏡像異構物係於掌性管柱利用層析法分離。

【0361】 下述化合物係遵循類似程序製備。



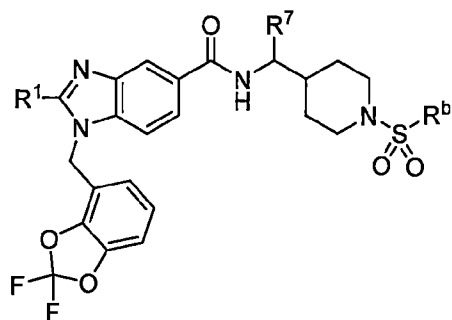
Cpd No	R ¹	A	Cpd No	R ¹	A
I-59	CF ₃	CH	I-61	1-氟環丙基	CH
I-60	c-Pr	CH	I-62	CF ₃	N

【0362】 下述化合物係遵循類似程序製備。



Cpd No	R ¹	R ^b	Cpd No	R ¹	R ^b
I-63	CF ₃	Et	I-67	1-氟環丙基	Et
I-64	c-Pr	Et	I-68	1-氟環丙基	Me
I-65	c-Bu	Et	I-69	1-氟環丁基	Et
I-66	CF ₂ Me	Et	I-70	CF ₃	Me

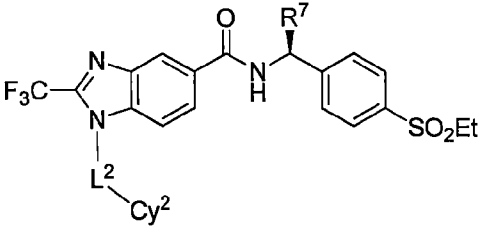
【0363】 下述化合物係遵循類似程序製備。



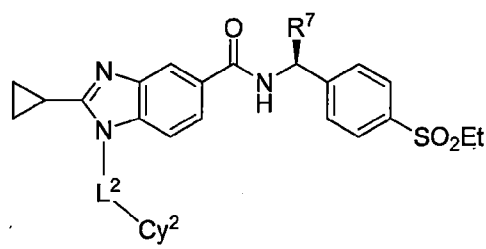
Cpd No	R ¹	R ⁷	R ^b
I-71	CF ₃	H	Me
I-72	c-Pr	H	Me
I-73	1-氟環丙基	H	Me
I-74	CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ Me
I-75	CF ₃	H	CH ₂ CONHMe
I-76	CF ₃	CO ₂ Me	Me
I-77	CF ₃	H	NHMe
I-78	CF ₃	H	CH ₂ CONH ₂
I-79	c-Pr	H	CH ₂ CONHMe
I-164.1 ^a	CF ₃	CH ₂ OH	Me
I-164.2 ^a	CF ₃	CH ₂ OH	Me

^a 該等異構物係於掌性管柱利用層析法分離。該等異構物之立體化學組態未確立。

【0364】 下述化合物係遵循類似程序製備。



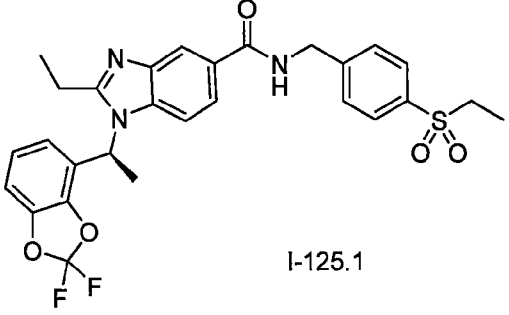
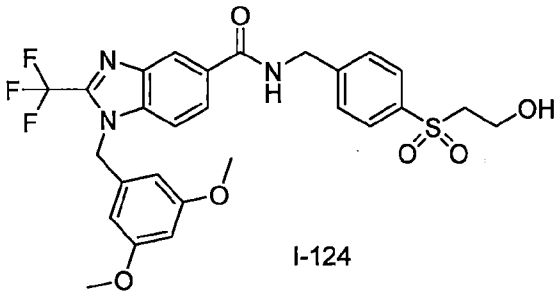
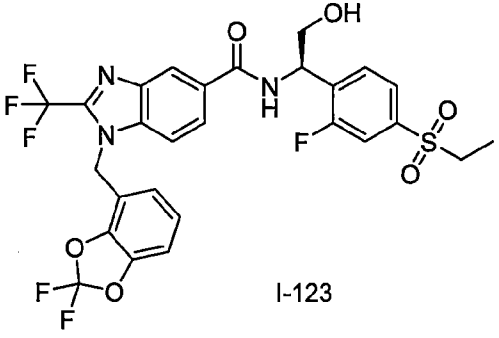
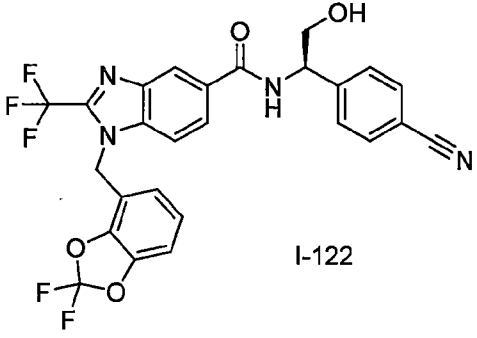
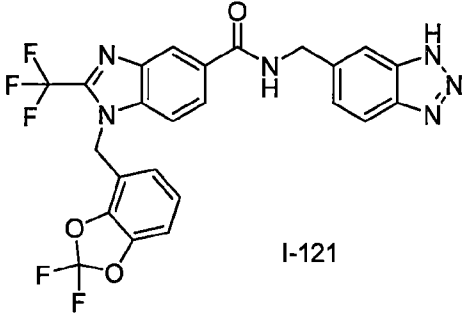
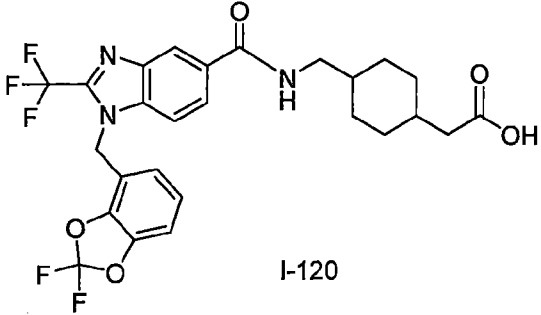
Cpd No	L ²	Cy ²	R ⁷
I-80	CH ₂	2,3-二氫 7-苯并呋喃基	CH ₂ OH
I-81	CH ₂	苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基	CH ₂ OH
I-82	CH ₂	3,5-二甲氧基苯基	H
I-83	CH ₂	4-甲氧基-3-氟苯基	H
I-84	CH ₂	4-(三氟甲氧基)苯基	H
I-85	CH ₂	4-氟苯基	H
I-86	CH ₂	6,7-二氫-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-基	H
I-87	CH ₂	2-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基	H
I-88	CH ₂	3-甲氧基苯基	H
I-89	CH ₂	2-甲氧基-4-吡啶基	H
I-90	CH ₂	3-氟苯基	H
I-91	CH ₂	2-側氧基-1,2-二氫喹啉-4-基	H
I-92	c-Pr	3-氟苯基	H
I-93.1	(S)- CHMe	3-氟苯基	H
I-93.2	(R)- CHMe	3-氟苯基	H
I-94	CH ₂	2-氟-5-氟苯基	H
I-95	CH ₂	4-苯并呋喃基	H
I-96	CH ₂	2,3-二氫-4-苯并呋喃基	H
I-97	CH ₂	4-吡啶基	H
I-98	CH ₂	苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基	H
I-99	CH ₂	3-(甲氧基羰基)苯基	H
I-100	CH ₂	1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基	H

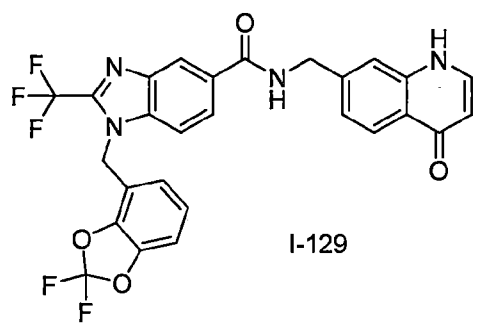
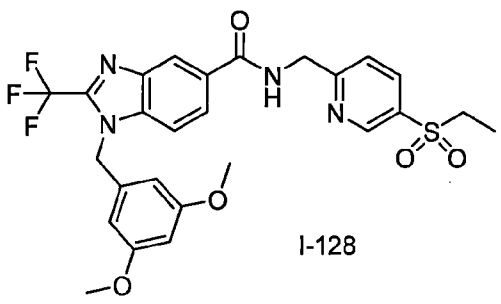
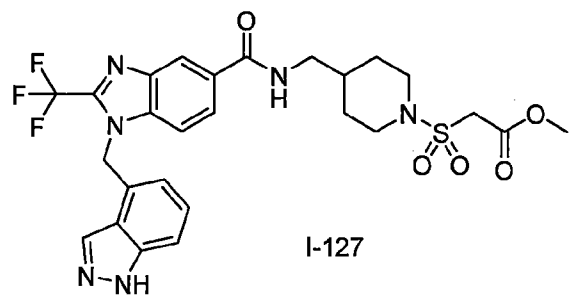
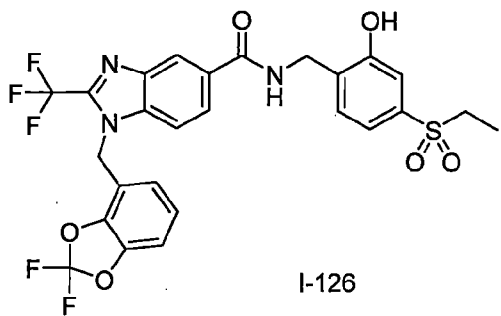
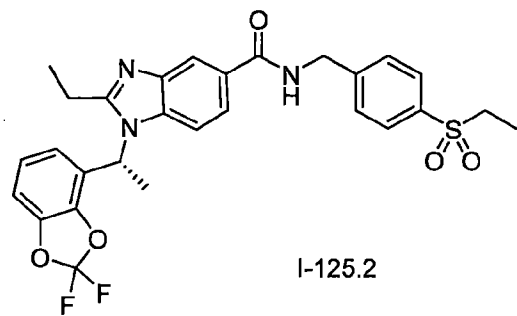


Cpd No	L ²	Cy ²	R ⁷
I-101	CH ₂	2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基	CH ₂ OH
I-102	CH ₂	2,3-二氫苯并呋喃-7-基	CH ₂ OH
I-103	CH ₂	3,5-二甲氧基苯基	H
I-104	CH ₂	4-(三氟甲氧基)苯基	H
I-105	CH ₂	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基	H
I-106	CH ₂	2-(三氟甲氧基)苯基	H
I-107	CH ₂	(3R)-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-基	H
I-108	CH ₂	(2R)-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-2-基	H
I-109	CH ₂	3-(三氟甲氧基)苯基	H
I-110	CH ₂	2-甲氧-3-(三氟甲基)苯基	H
I-111	CH ₂	1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基	H
I-112	CH ₂	3-氟苯基	H
I-113	CH ₂	3-(二氟甲氧基)苯基	H
I-114	CH ₂	1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基	H
I-115	CH ₂	3-(三氟甲氧基)-5-甲氧基苯基	H
I-116	(s)-CHMe	2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基	H
I-117	CH ₂	6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-	H

1,6-二氢吡啶 -3-基

I-118	CH ₂	2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基	H
I-119	CH ₂	2,3-二甲氧基苯基	H



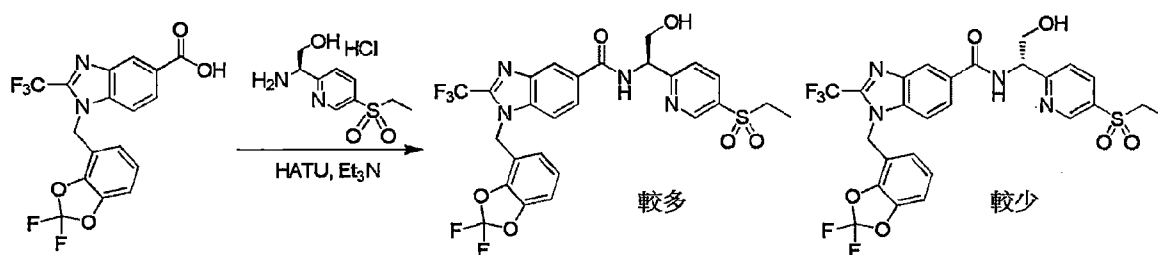


實施例 3

(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-130.1)

與

(S)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-130.2)



【0365】 於 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸 (5.4 g, 13.5 mmol) 與 (*R*)-2-胺基-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醇 HCl 鹽 (5.4 g, 20.2 mmol) 之無水 DCM (120 mL) 混合物中，添加 Et₃N (8.2 g, 81.0 mmol)。然後冷卻此混合物溶液至 0℃，分數次添加 HATU (6.7 g, 17.6 mmol)。N₂ 下，於 25℃ 攪拌此混合物 4 小時。LC-MS 顯示反應完全。使混合物與另一批 3.6 g 合併，以 DCM (100 mL) 稀釋，以水 (2×100 mL) 與鹽水 (200 mL) 洗滌。有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物於矽膠利用管柱層析法純化，以石油醚/EtOAc = 1/4 溶洗，得到消旋化合物 (12.4 g, 90%)。此消旋化合物利用 SFC 分離法 (AD)、鹼性製備型 HPLC 分離法分離，然後冷凍乾燥，得到呈白色固體之 (*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (**I-301.1**, 6.73 g, 49%, ee = 99.54%) 與 (*S*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (**I-130.2**, 1.17 g, 9%, ee = 98.84%)。

【0366】 於 SFC 分離之前：於 10 分鐘層析譜 (管柱：

AD-H；方法名稱：AD_3_IPA_DEA_5_40_25ML, ee = 66%)

中，**Isomer SFC** t_R = 4.83 與 5.37 分鐘。

【0367】 SFC 分離條件：

儀器：Thar 80

管柱：AD 250mm*30mm，10um

移動相：A：超臨界 CO₂，B：IPA (0.05%NH₃.H₂O)，A：B = 70：30，流速 200 mL/分鐘

管柱溫度：38℃

噴嘴壓力：100Bar

噴嘴溫度：60℃

蒸發器溫度：20℃

修整器溫度：25℃

波長：220 nm

【0368】 **Cpd No I-130.1** (6.73 g, 48.8%、ee = 99.54%)，呈白色固體

LC-MS 方法 3 t_R = 0.729 分鐘，MS (ESI) m/z 613.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 9.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10-6.92 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.52-5.40 (m, 1H), 4.35-4.15 (m, 1H), 4.08-3.90 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.18 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。於 10 分鐘層析譜(管柱：AD-3；方法名稱：AD_3_IPA_ DEA_5_40_25mL_10min.met, ee =

99.54%)中，**Isomer SFC** $t_R = 5.395$ 分鐘。

【0369】 鹼性製備型 HPLC 方法：

移動相 A：水與 0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 溶液

移動相 B：MeCN

流速：120 mL/分鐘

檢測：UV 220 nm

管柱：Phenomenex Gemini 150*25mm*10um

管柱溫度：40℃

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	62	38
19.00	32	68
19.20	0	100
21.00	0	100

【0370】 Cpd No I-130.2 (1.17 g, 8.5%, ee = 98.84%)，呈白色固體

LC-MS 方法 3 $t_R = 0.728$ 分鐘，MS (ESI) m/z 613.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.51-5.43 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.18 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。於 10 分鐘層析譜(管柱：AD-3；方法名稱：AD_3_IPA_DEA_5_40_25mL_10min.met, ee =

98.84%)中，**Isomer SFC** $t_R = 4.840$ 分鐘。

【0371】 鹼性製備型 HPLC 方法：

移動相 A：水與 0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 溶液

移動相 B：MeCN

流速：120 mL/分鐘

檢測：UV 220 nm

管柱：Gemini 150*25 5u

管柱溫度：40 °C

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	59	41
17.00	29	71
17.20	0	100
19.00	0	100

【0372】 以 5% HCl 水溶液(~20 mL)稀釋 Cpd No **I-130.1** (0.5 g)之 MeCN (5 mL)溶液直到溶液成為乳狀並立即於乾冰/丙酮浴中凍結。凍乾所得固體，得到呈淺棕色固體之 **I-130.1.HCl 鹽**。 ^1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 9.20 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.43 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.40 (q, 2H), 1.27 (t, 3H)。

【0373】 利用蒸氣擴散醚至凍乾之 **I-130.1.HCl 鹽** (3-5 mg)之 MeCN (0.25 mL)溶液中，獲得種晶。

【0374】 以 Et_2O (12 mL)稀釋凍乾之 **I-130.1.HCl 鹽** (1.80 g)之 MeCN (36 mL)溶液，添加種晶。靜置過夜後，過

濾收集該固體，以高度真空乾燥，得到呈白色固體之 **I-130.1.HCl 鹽** (1.39 g)，mp 139 至 142℃。此物質得到示於 **第 1 圖** 之 X 射線粉末繞射圖。

【0375】 使用 Bruker D8 Advance X-Ray 繞射儀進行 XRPD 分析，其以通過具 0.60 mm/2.5°發散狹縫之 Ni 濾器，40 kV，40 mA 之 Cu 輻射源操作。

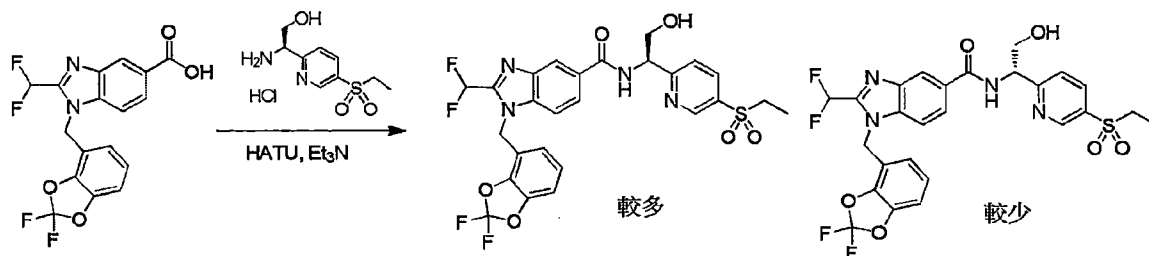
【0376】 以己烷類 (7 mL) 稀釋 I-130.1 (0.30 g) 游離鹼之 EtOAc (3 mL) 溶液，令其鬆散覆蓋靜置 5 天。過濾後得到固體 (224 mg)，mp 149 至 152℃。此物質得到示於 **第 2 圖** 之 X 射線粉末繞射圖。

【0377】 實施例 4

(R)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (I-131.1)

與

(S)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (I-131.2)



【0378】 0℃ 下，於 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸

(8.5 g, 22.25 mmol) 與 Et_3N (6.7 g, 66.75 mmol) 之 CH_2Cl_2 (350 mL) 混合物中，添加 (*R*)-2-胺基-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醇 HCl 鹽 (7.7 g, 28.83 mmol)。接著於 0°C 攪拌於該混合物 5 分鐘。分數次添加 HATU (10.1 g, 26.7 mmol)；於 0 至 16°C 攪拌此混合物 3 小時。LC-MS 顯示反應完全。使混合物與另一批 13.2 g 合併，以水 (3×300 mL) 與鹽水 (300 mL) 洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物於矽膠利用管柱層析法純化，以石油醚/EtOAc = 1/4 至 0/1 溶洗，利用 SFC (AD)、製備型 HPLC 分離並冷凍乾燥，得到呈白色固體之 (*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (**I-131.1**, 7.96 g, 28%，中性製備型 HPLC 分離) 與 (*S*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (**I-131.2**, 1.71 g, 6%，鹼性製備型 HPLC 分離)。

【0379】 SFC 分離前：於 3 分鐘層析譜(管柱：AD-H；方法名稱：AD-H_3UM_4_40_4ML_3MIN.M, ee = 68%) 中，**Isomer SFC** t_R = 0.556 與 0.760 分鐘。

【0380】 SFC 分離條件：

儀器：Thar 80

管柱：AD 250mm*30mm, 10um

移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：IPA (0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)，A:B =

60:40，流速 200 mL/分鐘

管柱溫度：38℃

噴嘴壓力：100Bar

噴嘴溫度：60℃

蒸發器溫度：20℃

修整器溫度：25℃

波長：220 nm

【0381】 **Cpd No I-131.1** (7.96 g, 25%)，呈白色固體
LC-MS 方法 3 $t_R = 0.713$ 分鐘，MS (ESI) m/z 595.1 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 9.04 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 52.4$ Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.49-5.46 (m, 1H), 4.23 (dd, $J = 4.0, 11.2$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 4.0, 11.6$ Hz, 1H), 3.17 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。
於 3 分鐘層析譜 (管柱：AD-H；方法名稱：AD-H_3UM_4_40_4ML_3MIN.M, ee = 99.47%) 中，**Isomer SFC** $t_R = 0.814$ 分鐘。

【0382】 中性製備型 HPLC 方法：

移動相 A：水與 10 mM NH_4HCO_3 溶液

移動相 B：MeCN

流速：120 mL/分鐘

檢測：UV 220 nm

管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um

管柱溫度：40 °C

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	77	23
21.00	38	62
24.00	0	100
30.00	0	100

【0383】 **Cpd No I-131.2** (1.71 g, 5%)，呈白色固體
LC-MS 方法 3 $t_R = 0.719$ 分鐘，MS (ESI) m/z 595.0 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H),
 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87-7.84
 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),
 7.01 (t, $J = 52.4$ Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.64 (d, $J =$
 8.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.49-5.45 (m, 1H), 4.25-4.21 (m,
 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.16 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.33 (t, J
 = 7.6 Hz, 3H)。於 3 分鐘層析譜(管柱：AD-H；方法名稱：
 AD-H_3UM_4_40_4ML_3MIN.M, ee = 95.60%)中，**Isomer**
SFC $t_R = 0.577$ 分鐘。

【0384】 鹼性製備型 HPLC 方法：

移動相 A：水與 0.05% NH_3 H_2O 溶液

移動相 B：MeCN

流速：110 mL/分鐘

檢測：UV 220 nm

管柱：Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 um

管柱溫度：40 °C

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	85	15
25.00	35	65
28.00	0	100
31.00	0	100

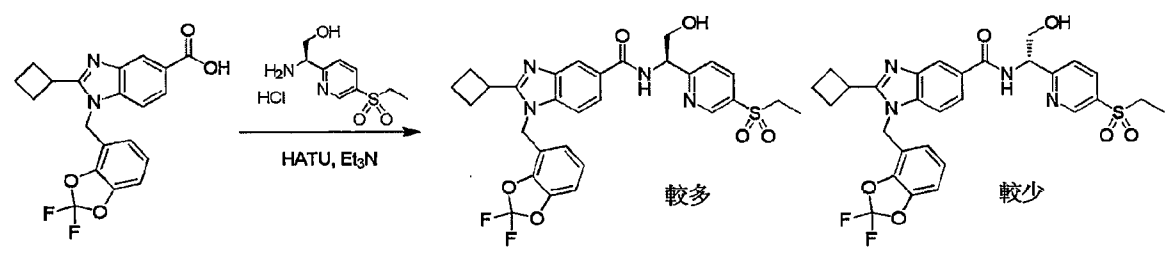
【0385】 以 Et₂O(12 mL)稀釋凍乾之 **I-131.1.HCl 鹽** (2.03 g)之 MeCN (36 mL)溶液，添加 **I-130.1 HCl 鹽**之種晶。靜置過週末後，將混合物置於冷凍器中 2 週。過濾收集白色固體，以高度真空乾燥，得到 **I-131.1.HCl 鹽**(1.30 g)，mp 129 至 134°C。此物質得到示於第 6 圖之 X 射線粉末繞射圖。

實施例 5

(R)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-132.1)

與

(S)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-132.2)



【0386】 0℃，N₂下，於 2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸 (3.6 g, 9.32 mmol)之無水 CH₂Cl₂(150 mL)混合物中，分多次添加(*R*)-2-胺基-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醇 HCl 鹽(3.2 g, 12.0 mmol)、Et₃N(2.83 g, 28 mmol)與 HATU (4.6 g, 12.12 mmol)。此混合物於 22℃ 攪拌 1 小時。LC-MS 顯示反應完全。混合物(與另一批 5.5 g 一起)添加水(300 mL)，以 CH₂Cl₂(3×300 mL)洗滌。合併之有機層以鹽水(500 mL)洗滌，以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物於矽膠利用管柱層析法純化，以 CH₂Cl₂: MeOH = 50: 1 至 25: 1 溶洗，得到 2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(11.72 g)，利用 SFC 分離法(纖維素-2)予以分離，得到呈黃色固體之(*R*)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-132.1, 6.2 g + 2.4 g)，與(*S*)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-132.2, 1.6 g)。

【0387】 利用鹼性製備型 HPLC 分離純化 I-132.1(6.2 g)並冷凍乾燥，得到呈白色固體之(*R*)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-

甲醯胺(I-132.1, 4.88 g, 35%)。

【0388】 利用鹼性製備型 HPLC 分離純化 I-132.2 (1.6 g)並冷凍乾燥，得到呈白色固體之(*S*)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-132.2, 784 mg, 6%)。

【0389】 利用 HCl 製備型 HPLC 分離純化 I-132.1 (2.4 g)並冷凍乾燥，得到呈白色固體之(*R*)-2-環丁基-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-132.1, 1.29 g, 9%)。

【0390】 SFC 分離前：於 12 分鐘層析譜(管柱：CELLULOSE-2；方法名稱：CELLULOSE-2_ETOH(DEA)_40_2_12 min.met, ee = 67.57%)中，Isomer SFC t_R = 7.525 與 10.107 分鐘。

【0391】 SFC 分離法條件：

儀器：Berger MultiGramTM SFC, Mettler Toledo Co, Ltd

管柱：C2 250mm*50mm,10um

移動相：A：超臨界 CO₂，B：EtOH(0.05% NH₄OH)，A：

B=60：40，流速 200 mL/分鐘

管柱溫度：40℃

噴嘴壓力：100Bar

噴嘴溫度：60℃

蒸發器溫度：20℃

修整器溫度：25℃

波長：220 nm

【0392】 **Cpd No I-132.1** (4.88 g，游離鹼)，呈白色固體

LC-MS 方法 3 $t_R = 0.649$ 分鐘，MS (ESI) m/z 599.1 $[M+H]^+$
 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 9.01 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07-7.97 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.52-5.35 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.60-4.36 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.16 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。於 14 分鐘層析譜(管柱：CELLULOSE-2；方法名稱：CELLULOSE-2_ETOH(DEA)_40_2,5M-14min.met, ee = 99.66%)中，**Isomer SFC** $t_R = 10.480$ 分鐘。

【0393】 **鹼性製備型 HPLC 方法**

移動相 A：水(0.05% 氫氧化銨 v/v)-ACN

移動相 B：CH₃CN

流速：150 mL/分鐘

檢測：UV 220 nm / 254 nm

管柱：Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 μ m

管柱溫度：30℃

時間(分鐘) %A %B

0.00	70	30
10.00	45	55
12.00	0	100
13.00	0	100

【0394】 以己烷類(3 mL)稀釋 I-132.1 游離鹼(0.25 g)之 EtOAc (3 mL)溶液，令其鬆散覆蓋靜置。過濾，真空乾燥，得到呈固體之 I-132.1 (177 mg)，mp 96 至 110 °C。此物質得到示於第 7 圖之 X 射線粉末繞射圖。

【0395】 Cpd No I-132.2 (0.784 g，游離鹼)，呈白色固體

LC-MS 方法 3 t_R = 0.653 分鐘，MS (ESI) m/z 599.2 $[M+H]^+$
 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8.91 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.52-5.41 (m, 1H), 5.35-5.20 (m, 2H), 5.15-4.93 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 3.6, 11.6 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.08 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.49-2.21 (m, 2H), 2.15-1.91 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。於 13 分鐘層析譜(管柱：CELLULOSE-2；方法名稱：CELLULOSE-2_ETOH(DEA)_ 40_2,5M-13min.met, ee = 95.17%)中，Isomer SFC t_R = 7.466 分鐘。

【0396】 鹼性製備型 HPLC 方法

移動相 A：水 (0.05% 氫氧化銨 v/v)-ACN

移動相 B : CH₃CN

流速 : 25 mL/分鐘

檢測 : UV 220 nm / 254 nm

管柱 : Phenomenex Gemini 150*25mm*10um

管柱溫度 : 30℃

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	59	41
10.00	29	71
12.00	0	100
13.00	0	100

【0397】 **Cpd No I-132.1** (1.29 g, HCl 鹽), 呈白色固體, **LC-MS** 方法 3 $t_R = 0.663$ 分鐘, MS (ESI) m/z 599.1 $[M+H]^+$ ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9.05 (s, 1H), 8.43-8.36 (m, 1H), 8.35-8.22 (m, 1H), 8.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83-7.22 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.66-2.51 (m, 4H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。於 13 分鐘層析譜(管柱 : CELLULOSE-2 ; 方法名稱 : CELLULOSE-2_ETOH(DEA)_40_2,5M-13min.met, ee=99.77%)中, **Isomer SFC** $t_R = 9.673$ 分鐘。

【0398】 **HCl 製備型 HPLC 方法**

移動相 A : 水(0.05%HCl)-ACN

移動相 B：CH₃CN

流速：120 mL/分鐘

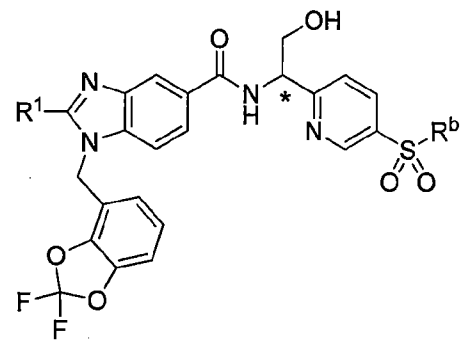
檢測：UV 220 nm / 254 nm

管柱：Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 um

管柱溫度：30℃

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	95	5
10.00	60	40
12.00	0	100
13.00	0	100

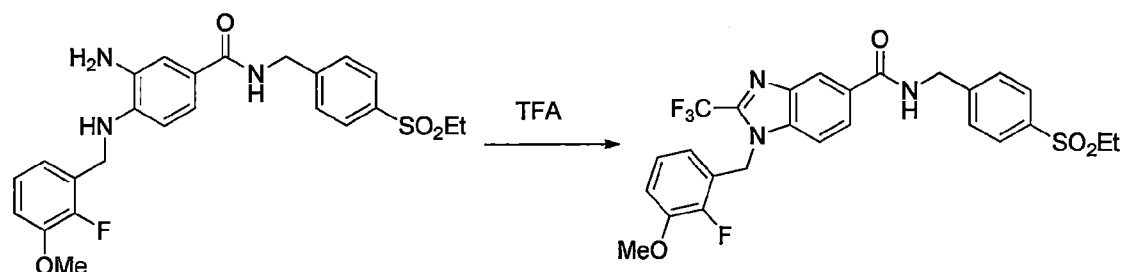
【0399】 下述化合物係使用類似於實施例 3、4 與 5 中之程序製備。



Cpd No	R ¹	*	R ^b
I-133.1	c-Pr	R	Et
I-133.2	c-Pr	S	Et
I-134.1	1-氟環丙基	R	Et
I-134.2	1-氟環丙基	S	Et
I-135	CF ₃	R	Me

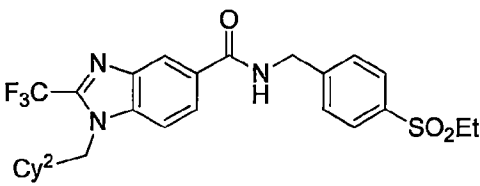
實施例 6

N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(2-氟-3-甲氧基苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (I-136)



【0400】 於 70℃，攪拌 3-胺基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-4-((2-氟-3-甲氧基苄基)胺基)苯甲醯胺 (16.5 mg, mol) 之 TFA (2 mL) 溶液 3 小時。濃縮後，殘留物利用製備型 HPLC 純化，得到呈油狀物之標題化合物 (6 mg, 31%)。¹H NMR (d₄-MeOH) δ 1.20 (s, 3H), 3.19 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.34-6.42 (m, 1H), 6.96-7.10 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.88 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.38 (s, 1H)。LC-MS 方法 1 t_R = 1.63 分鐘，m/z = 550。

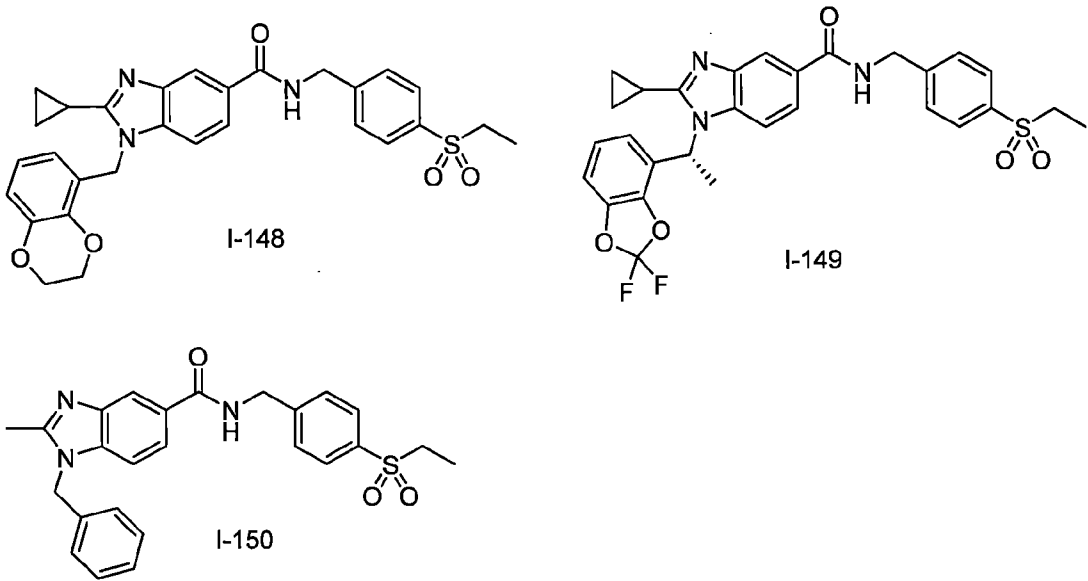
【0401】 下述化合物係使用類似程序製備。



Cpd No	Cy ²
I-137	1-甲基-1H-咪唑-7-基
I-138	4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基
I-139	2-甲基-2H-咪唑-7-基
I-140	1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基
I-141	1-甲基-1H-咪唑-4-基
I-142	1H-咪唑-7-基
I-143	2-甲基-2H-咪唑-4-基
I-144	6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫吡啶-3-基
I-145 ^a	1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基
I-146	1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基
I-147	苯并[d]噁唑-4-基

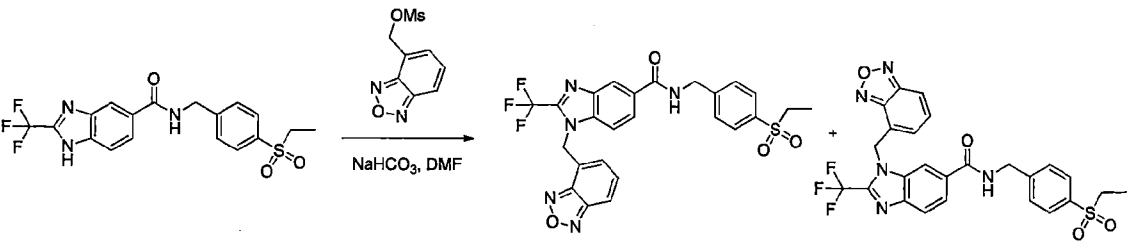
^a 粗產物以 Boc₂O 處理以再引入 Boc 基團。

【0402】 下述化合物係以類似程序製備。



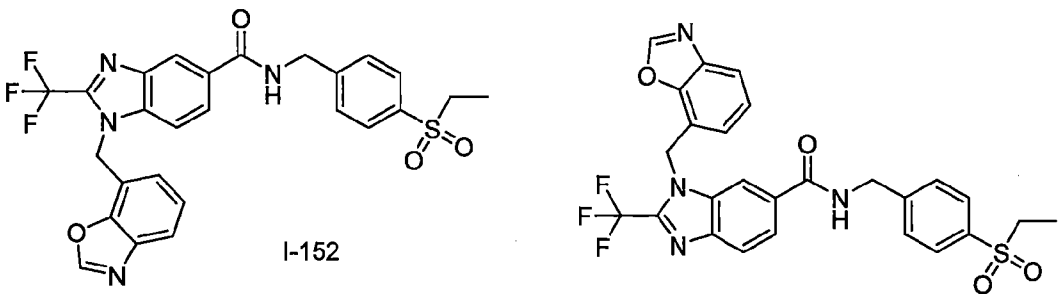
實施例 7

1-(苯并[c][1,2,5]嘔二唑-4-基甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-151)



【0403】 於 60℃，加熱 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(37 mg, 90μmol)、苯并[c][1,2,5]嘔二唑-4-基三氟甲磺酸甲酯(31 mg, 135 μmol)、粉末 NaHCO₃(23 mg, 0.27 mmol)與無水 DMF (2 mL)之攪拌混合物 3 小時。以 EtOAc(90 mL)稀釋混合物，以水(10 mL)與鹽水(10 mL)洗滌，及以 Na₂SO₄ 乾燥。去除溶劑，留下油狀物(111 mg)，利用製備型 HPLC 予以純化，得到呈所示位置異構物(regioisomer) 1：1 混合物之標題化合物。LC-MS 方法 1 t_R = 1.56 分鐘，m/z = 545。

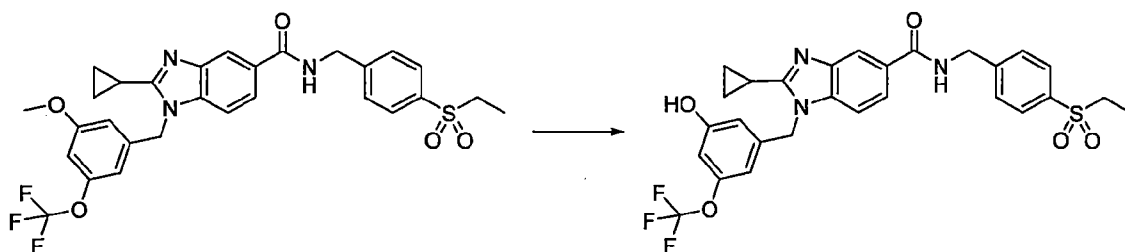
【0404】 以類似程序製備下述化合物，亦呈位置異構物之混合物。



實施例 8

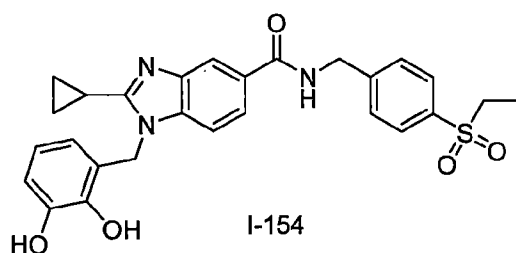
2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(3-羥基-5-(三氟甲氧

基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-153)



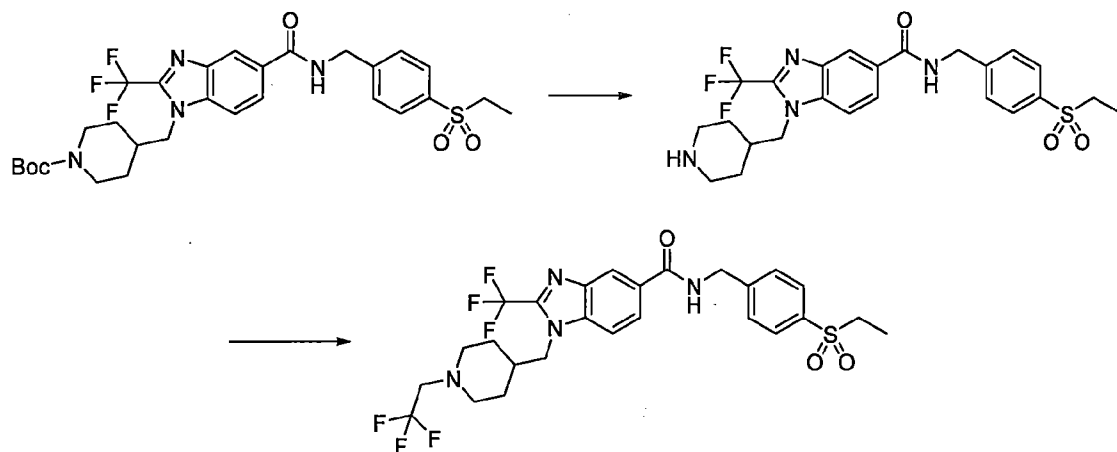
【0405】 於 2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (28 mg, 48 μ mol) 之 CH_2Cl_2 (2 mL) 攪拌、冰冷溶液中，添加 1M BBr_3 之 CH_2Cl_2 (0.25 mL, 0.25 mmol) 溶液。令此混合物升溫至室溫，攪拌過夜，以 MeOH (5 mL) 處理。濃縮此混合物，殘留物利用製備型 HPLC 純化，得到呈其 TFA 鹽之 2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(3-羥基-5-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (11 mg, 40%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 6.57-6.65 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.37-2.47 (m, 1H), 1.25-1.45 (m, 4H), 1.13 (t, 3H)。LC-MS 方法 1 t_R = 1.26 分鐘， m/z = 574。

【0406】 使用類似程序，以 Cpd No I-119 製備下述化合物：



實施例 9

N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-155)



【0407】 步驟 1

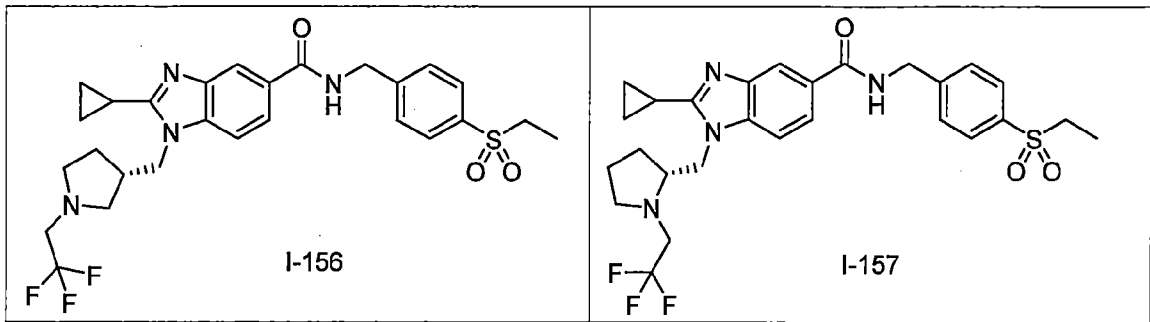
【0408】 於室溫，攪拌 4-((5-((4-(乙基磺醯基)苄基)胺甲醯基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(42 mg, 69 μ mol)之 4 : 1 CH₂Cl₂/TFA (5 mL) 溶液 2 小時，予以濃縮，留下呈其 TFA 鹽之粗 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(哌啶-4-基甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(53 mg, quant)。LC-MS 方法 1 t_R = 0.74 分鐘，m/z = 509。

【0409】 步驟 2

【0410】 於 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(哌啶-4-基甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 TFA 鹽(18 mg, 29 μ mol)與 i-Pr₂NEt(21 μ L, 0.12 mmol)之 MeCN (1 mL)攪拌溶液中，添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯(5 μ L, 35 μ mol)。於室溫攪拌此混合物過夜，利用製備型 HPLC 純化，得到呈其 TFA 鹽之標題化合物(8 mg, 39%)。¹H NMR (CD₃OD,

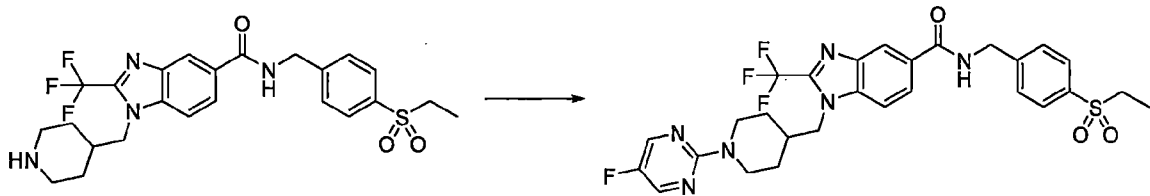
400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.82-7.95 (m, 3H), 7.62 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.68 (q, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.19 (q, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.15-2.30 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 2H), 1.18 (t, 3H)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.26$ 分鐘， $m/z = 591$ 。

【0411】 使用類似程序製備下述化合物。



實施例 10

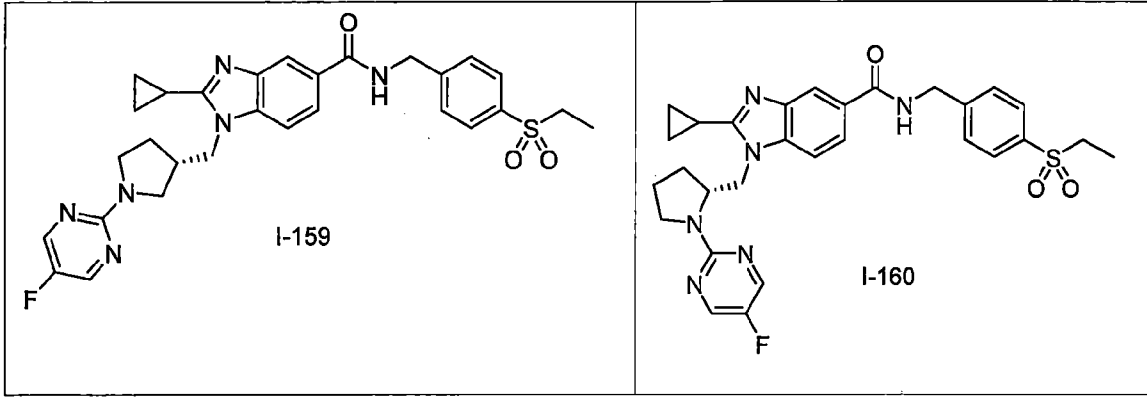
N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(5-氟嘧啶-2-基)吡啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (I-158)



【0412】 於 100°C ，微波加熱 N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((吡啶-4-基甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 TFA 鹽 (18 mg, $29\mu\text{mol}$)、2-氯-5-氟嘧啶 (11.5 mg, $86\mu\text{mol}$) 與 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ($21\mu\text{L}$, 0.12 mmol) 之 MeCN (1 mL) 溶液 3 小時。製備型 HPLC 得到呈其 TFA 鹽之標題化合物 (5 mg, 23%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.86-7.98 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 4.77 (s,

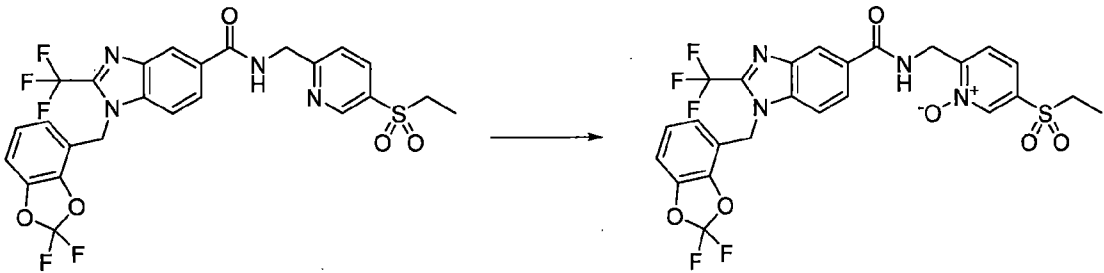
2H), 4.41 (d, 2H), 3.15-3.40 (m, 4H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.28-2.42 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.25 (t, 3H)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.54$ 分鐘, $m/z = 605$ 。

【0413】 下述化合物係使用類似程序製備。



實施例 11

2-((1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺)甲基)-5-(乙基磺醯基)吡啶 1-氧化物 (I-161)



【0414】 於 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (28 mg, 49 μmol) 之 CH_2Cl_2 (2 mL) 攪拌溶液中, 添加 *m*-CPBA (16 mg, 65 μmol 假設 70% 純度)。此混合物於室溫攪拌過夜, 濃縮, 殘留物利用製備型 HPLC 純化, 得到標題化合物 (5.6 mg, 19%)。 ^1H NMR

(CD₃OD, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.08-7.21 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.35 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)。LC-MS 方法 1 t_R = 1.43 分鐘, m/z = 599。亦回收起始物質(14 mg, 50%)。

實施例 12

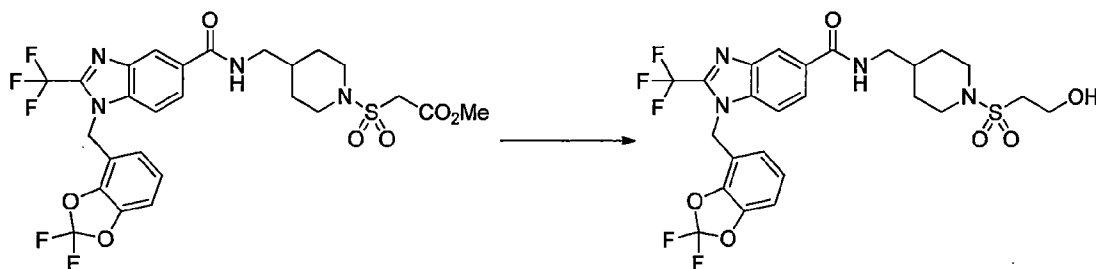
1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(二甲胺基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-162)

【0415】 於室溫, 攪拌 3-胺基-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)苯甲醯胺(52 mg, 0.1 mmol)、光氣氯化亞鉍(phosgene iminium chloride)(34 mg, 0.21 mmol)、i-Pr₂NEt(0.3 mL, 1.7 mmol)與 1,2-二氯乙烷(1 mL)之混合物 4 小時。以 EtOAc (90 mL)稀釋混合物, 以水(10 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液(5 mL)與鹽水(5 mL)洗滌, 及以 Na₂SO₄ 乾燥。去除溶劑, 留下油狀物(50 mg)。製備型 HPLC 得到呈油狀物之標題化合物(5 mg, 7%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.82-7.88 (m, 3H), 7.62 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.15-7.27 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.68 (d, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.18 (q, 2H), 1.20 (t, 3H)。LC-MS 方法 1 t_R = 1.30 分鐘, m/z = 557。

實施例 13

1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((1-

((2-羥乙基)磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-163)



【0416】 於 2-((4-((1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺)甲基)哌啶-1-基)磺醯基)乙酸甲酯(Cpd No I-74, 25 mg, 0.0396 mmol)之 MeOH(1 mL)混合物中，添加 NaBH₄(8 mg, 0.1978 mmol)。N₂ 下，於室溫攪拌此混合物 2 小時。LC-MS 顯示觀察到 63%產物。以飽和 NH₄Cl 水溶液(15 mL)淬滅此混合物並以 EtOAc(3×15 mL)萃取。合併之有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及減壓濃縮。殘留物利用製備型 TLC 純化(使用 CH₂Cl₂/ 丙酮 = 2/1)及以鹼性製備型 HPLC 分離，然後直接冷卻乾燥，得到呈白色固體之 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((1-((2-羥乙基)磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-163, 9.90 mg, 41%)。LC-MS 方法 3 t_R = 0.731 分鐘，MS (ESI) m/z 605.0 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.26 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45-6.38 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.83 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.6 Hz, 2H),

2.90-2.75 (m, 3H), 1.93-1.81 (m, 3H), 1.45-1.32 (m, 2H)。

【0417】 鹼性製備型 HPLC 方法：

移動相 A：水與 0.05%氨溶液

移動相 B：MeCN

流速：25 mL/分鐘

檢測：UV 220 nm

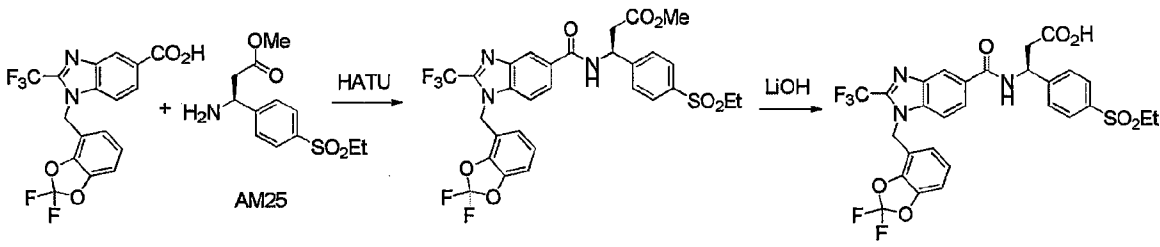
管柱：Gemini 150*25 5u

管柱溫度：40 °C

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	65	35
10.00	35	65
10.20	0	100
12.00	0	100

實施例 14

(S)-3-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺)-3-(4-(乙基磺醯基)苯基)丙酸(I-165)



【0418】 步驟 1

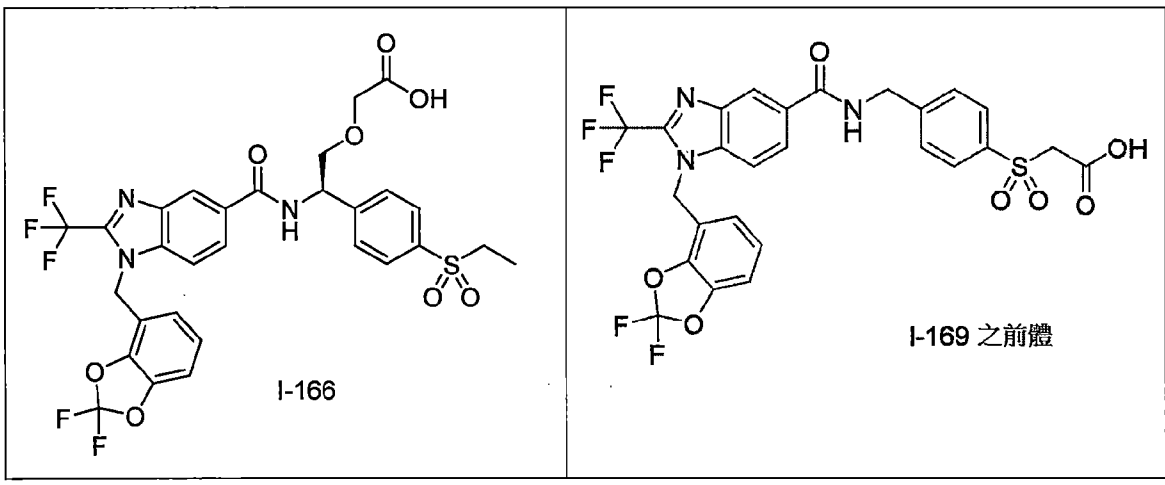
【0419】 (S)-3-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺)-3-

(4-(乙基磺醯基)苯基)丙酸甲酯係遵循類似於實施例 2 中敘述之條件製備。

【0420】 步驟 2

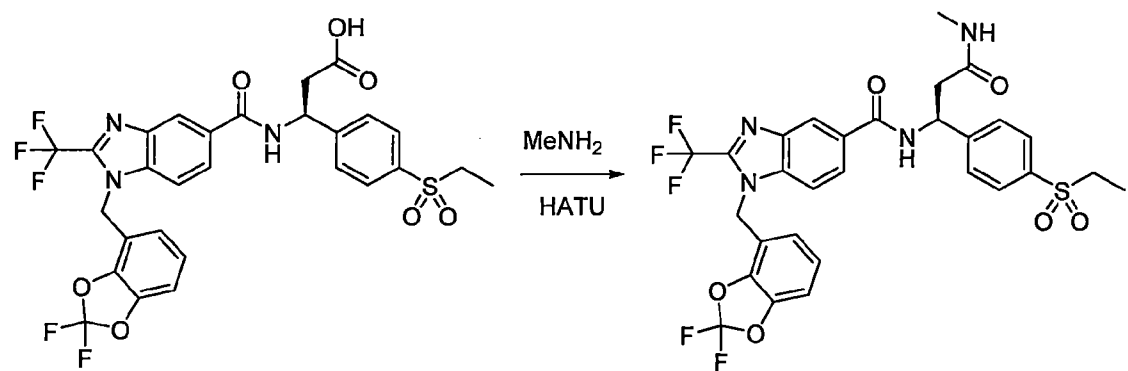
【0421】 在類似於製備例 21，步驟 2 中所述條件下完成水解該甲酯，得到 I-165。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.55-5.41 (m, 3H), 4.85-4.70 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0422】 下文所示化合物係遵循類似程序製備。



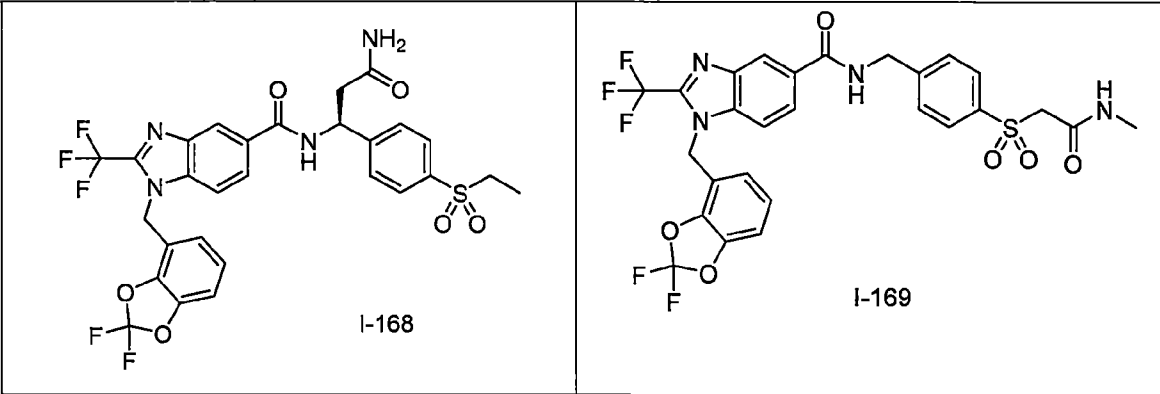
實施例 15

(S)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(1-(4-(乙基磺醯基)苯基)-3-(甲胺基)-3-側氧基丙基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (I-167)



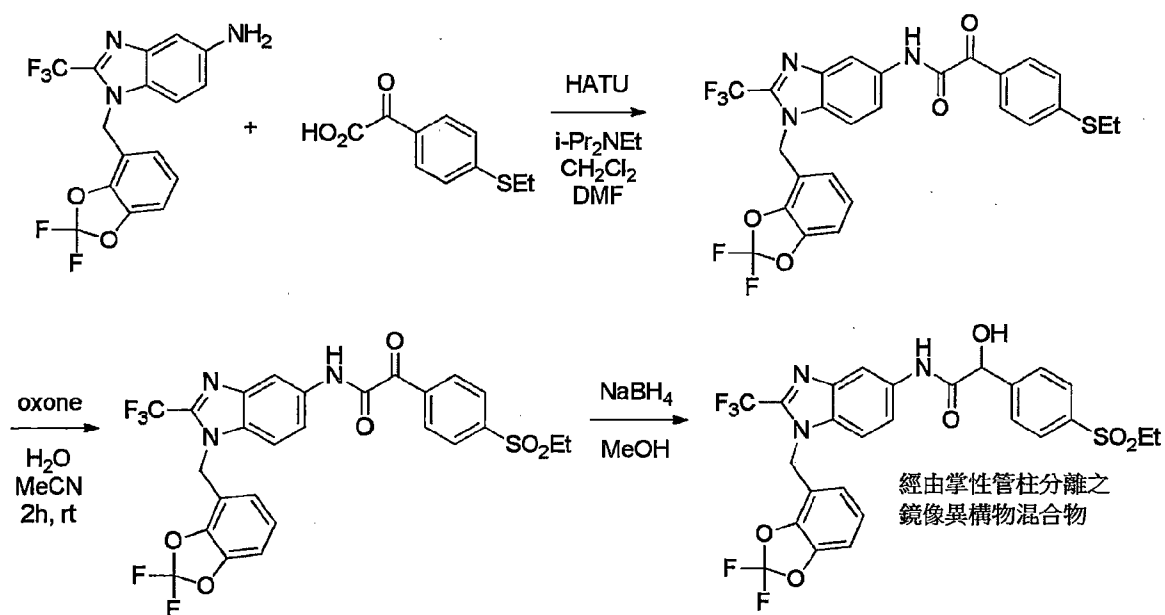
【0423】 標題化合物係遵循類似於實施例 2 之程序，以 I-165 製備。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 9.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.57-5.51 (m, 2H), 3.09 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.92 (dd, *J* = 4.8, 14.4 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.63 (dd, *J* = 4.4, 14.8 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

【0424】 下述化合物係以類似程序製備。



實施例 16

N-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-2-羥乙醯胺(I-170)



【0425】 步驟 1

【0426】 遵循類似於實施例 1 中之程序。LC-MS 方法 1 $t_R = 2.03$ 分鐘， $m/z = 564$ (M+H)。

【0427】 步驟 2

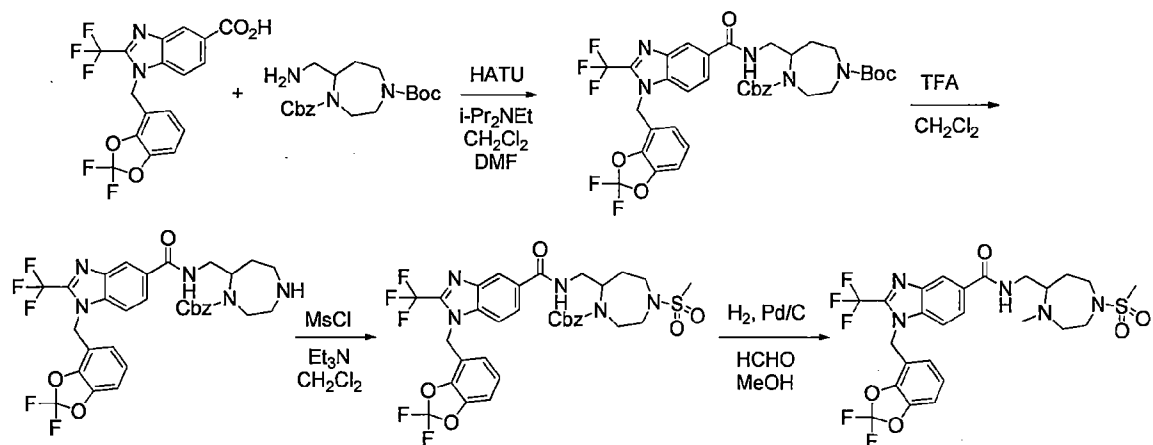
【0428】 以 oxone(3 當量)處理硫醚於 1:1 MeCN/H₂O 中之 0.05 M 溶液，於室溫攪拌過夜；濃縮此混合物。水性殘留物以 EtOAc(2x)萃取。合併之 EtOAc 層以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，留下粗礫。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.79$ 分鐘， $m/z = 596$ (M+H)。

【0429】 步驟 3

【0430】 遵循類似於實施例 13 中之程序，得到 I-170。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.20 (q, 2H), 1.30 (t, 3H)。鏡像異構物(I-170.1 與 I-170.2)係於掌性管柱利用層析法分離。

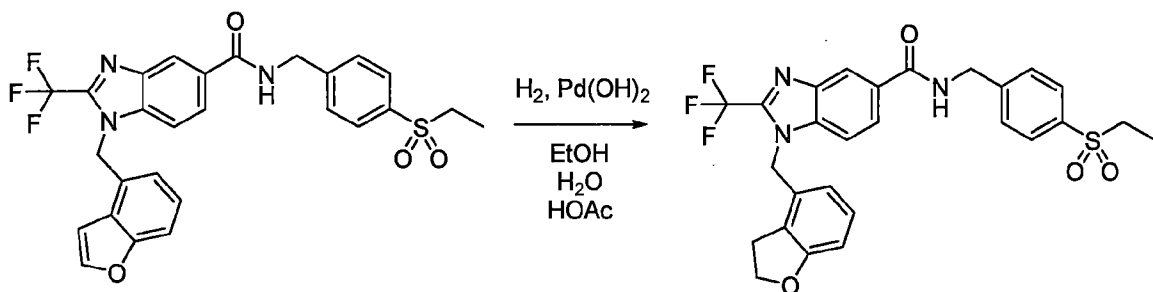
實施例 17

1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-((4-甲基-1-(甲基磺醯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-171)



實施例 18

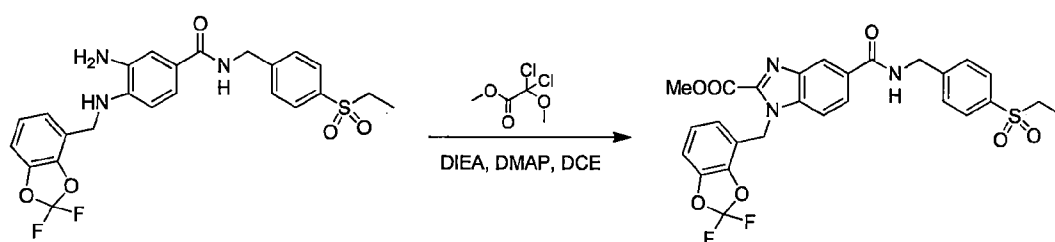
1-((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(I-172)



【0431】 室溫下，於 H_2 (1 atm 氣球)、 $Pd(OH)_2$ (催化量)存在下，攪拌 I-95 (8 mg)之 4:2:1 EtOH/ H_2O /HOAc(3.5 mL)溶液過夜。製備型 HPLC 得到標題化合物(1.1 mg)。 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 6.19 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.73 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 3.19 (q, 2H), 3.05 (t, 2H), 1.20 (t, 3H)。

實施例 19

1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-5-((4-(乙基磺醯基)苄基)胺甲醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-羧酸甲酯
(I-173)



【0432】 步驟 1

【0433】 18℃下，於 3-胺基-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)苯甲醯胺(47 mg, 0.093 mmol)、DIPEA(72 mg, 0.56 mmol)與 DMAP(5.7 mg, 0.047 mmol)之 DCE(4 mL)混合物中，添加 2,2-二氯-2-甲氧基乙酸甲酯(48 mg, 0.28 mmol)。於 18℃攪拌 0.5 小時，40℃攪拌 1 小時，及 60℃攪拌 0.5 小時後，LC-MS 顯示大多數為產物。以 H₂O (25 mL)與 DCM (30 mL)稀釋混合物。分配後，有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，減壓濃縮，利用中性製備型 HPLC 分離純化並冷凍乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(11.60 mg, 23%)。

【0434】 LC-MS 方法 3 t_R = 0.725 分鐘，MS (ESI) m/z 572.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.92-6.91 (m, 1H), 6.70-6.69 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.77 (d, J = 6.0

Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.11 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

【0435】 中性製備型 HPLC 方法：

移動相 A：水與 10mM NH_4HCO_3 溶液

移動相 B： CH_3CN

流速：22 mL/分鐘

檢測：UV 220 nm / 254 nm

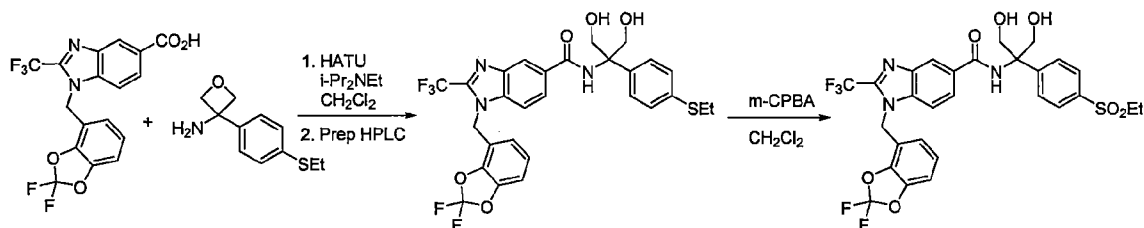
管柱：Phenomenex Synergi C18 150*25*10um

管柱溫度：30 °C

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	62	38
12.00	32	68
12.20	0	100
14.50	0	100

實施例 20

1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-1,3-二羥基丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(I-174)



【0436】 步驟 1

【0437】 於 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(137 mg,

0.34 mmol)、3-(4-(乙硫基)苯基)氧雜環丁烷-3-胺 HCl 鹽 (126 mg, 0.51 mmol)與 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.25 mL, 1.4 mmol)之 CH_2Cl_2 (5 mL)攪拌溶液中，添加固體 HATU (0.26 g, 0.69 mmol)。攪拌此混合物 1 小時，以 EtOAc (90 mL)稀釋，以 5% HCl 水溶液 (10 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL)與鹽水 (10 mL)洗滌，並以 Na_2SO_4 乾燥。去除溶劑，留下油狀物 (570 mg)。於以 0 至 100% EtOAc 己烷類溶液梯度溶洗之 12 g 二氧化矽卡匣的層析，得到油狀物 (142 mg)。此油狀物之 23 mg 部份利用製備型 HPLC 純化 (MeCN 之 H_2O 溶液梯度，0.1% TFA)，得到呈固體之粗 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(2-(4-(乙硫基)苯基)-1,3-二羥基丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (16 mg)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.26$ 分鐘， $m/z = 610$ 。

【0438】 步驟 2

【0439】 於粗 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-(2-(4-(乙硫基)苯基)-1,3-二羥基丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺 (16 mg, 26 μmol)之 CH_2Cl_2 (2 mL)攪拌、冰冷溶液中，添加 m-CPBA ($\leq 77\%$ 純，12 mg, $\leq 53 \mu\text{mol}$)。於冰浴中攪拌此混合物 1 小時，並添加第二等分 m-CPBA ($\leq 77\%$ 、16 mg, $\leq 70 \mu\text{mol}$)。此混合物於室溫攪拌 2 小時，以 CH_2Cl_2 (40 mL)稀釋，以 1 M aq NaOH (5 mL)洗滌，並以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，留下油狀物 (19 mg)。製備型 HPLC 得到呈油狀物之標題化合物 (10 mg, 59%)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.11$ 分鐘， $m/z = 642$ 。 ^1H

NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.43 (s, 1H), 8.02-8.08 (m, 3H), 7.63 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.0 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.21 (q, 2H), 1.16 (t, 3H)。

【0440】 LC-MS 數據

Cpd No	LC-MS 方法	t _R (min)	m/z
I-1	1	1.80	582 (M+H)
I-2	1	1.71	568 (M+H)
I-3	1	1.64	598 (M+H)
I-4	1	1.68	612 (M+H)
I-5	3	0.782	582.9 (M+H)
I-6	1	1.83	515 (M+H)
I-7	1	1.86	576 (M+H)
I-8	1	1.69	548 (M+H)
I-9	1	1.28	554 (M+H)
I-10	2	1.134	575.1 (M+H)
I-11.1	3	0.77	612.0 (M+H)
I-11.2	1	1.63	612 (M+H)
I-12	1	1.10	584 (M+H)
I-13	1	1.31	598 (M+H)
I-14	1	1.62	608 (M+H)
I-15	1	1.07	573 (M+H)
I-16	1	1.23	572 (M+H)
I-17	3	0.73	593.9 (M+H)
I-18	1	1.55	602 (M+H)
I-19	1	1.61	616 (M+H)

I-20.1	3	0.745	597.9 (M+H)
I-20.2	3	0.747	597.8 (M+H)
I-21	3	0.628	570.0 (M+H)
I-22	3	0.776	584.1 (M+H)
I-23.1	3	0.715	579.9 (M+H)
I-23.2	3	0.719	579.9 (M+H)
I-24	3	0.734	587.9 (M+H)
I-25	2	1.25	582.0 (M+H)
I-26	1	1.19	554 (M+H)
I-27	1	1.49	572 (M+H)
I-28	1	1.47	558 (M+H)
I-29	1	1.11	542 (M+H)
I-30	1	1.28	570 (M+H)
I-31	1	1.20	556 (M+H)
I-32	1	1.06	528 (M+H)
I-33	1	1.25	570 (M+H)
I-34	1	1.14	540 (M+H)
I-35	1	1.16	555 (M+H)
I-36	1	1.24	568 (M+H)
I-37	1	1.62	564 (M+H)
I-38	1	1.71	578 (M+H)
I-39.1	1	1.57	584 (M+H)
I-39.2	1	1.52	584 (M+H)
I-40	1	1.71	558 (M+H)
I-41	1	1.54	588 (M+H)
I-42	1	1.62	573 (M+H)

I-43	1	1.67	586 (M+H)
I-44	1	1.43	614 (M+H)
I-45	1	1.70	598 (M+H)
I-46	1	1.60	583 (M+H)
I-47	1	1.27	570 (M+H)
I-48	3	0.893	568.0 (M+H)
I-49.1	3	0.695	572.0 (M+H)
I-49.2	3	0.695	572.0 (M+H)
I-50	3	0.740	549.9 (M+H)
I-51	3	0.758	569.1 (M+H)
I-52	3	0.79	596.0 (M+H)
I-53	3	0.793	625.8 (M+H)
I-54	3	0.758	586.0 (M+H)
I-55	1	1.54	544 (M+H)
I-56	1	1.30	579 (M+H)
I-57	1	1.36	579 (M+H)
I-58	1	1.36	612 (M+H)
I-59	3	0.917	626.0 (M+H)
I-60	3	0.692	597.9 (M+H)
I-61	3	0.790	615.9 (M+H)
I-62	2	1.128	627.1 (M+H)
I-63	1	1.64	583 (M+H)
I-64	1	1.12	555 (M+H)
I-65	1	1.18	569 (M+H)
I-66	1	1.65	579 (M+H)
I-67	1	1.56	573 (M+H)

I-68	1	1.5	559 (M+H)
I-69	1	1.65	587 (M+H)
I-70	3	0.737	569.0 (M+H)
I-71	3	0.764	574.9 (M+H)
I-72	1	1.11	547 (M+H)
I-73	1	1.65	565 (M+H)
I-74	3	0.773	633.0 (M+H)
I-75	3	0.753	632.0 (M+H)
I-76	3	0.776	632.9 (M+H)
I-77	3	0.763	590.0 (M+H)
I-78	3	0.865	618.1 (M+H)
I-79	3	0.678	604.1 (M+H)
I-80	1	1.66	574 (M+H)
I-81	3	0.842	576.0 (M+H)
I-82	1	1.46	562.2 (M+H)
I-83	1	1.62	557 (M+H)
I-84	1	1.59	586 (M+H)
I-85	1	1.35	527 (M+H)
I-86	1	0.94	533 (M+H)
I-87	1	0.78	560 (M+H)
I-88	1	1.45	532 (M+H)
I-89	1	1.31	533 (M+H)
I-90	1	1.35	527 (M+H)
I-91	1	1.18	569 (M+H)
I-92	1	1.43	553 (M+H)
I-93.1	1	1.41	541 (M+H)

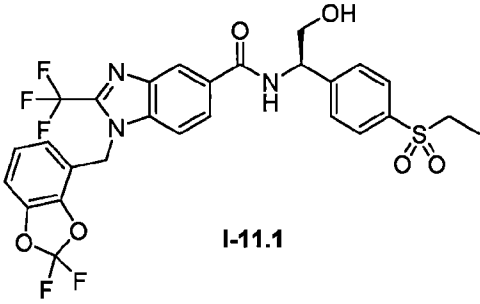
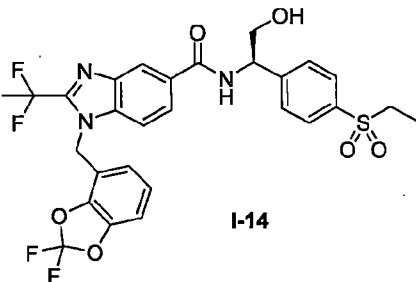
I-93.2	1	1.59	542 (M+H)
I-94	1	1.55	545 (M+H)
I-95	1	1.63	542 (M+H)
I-96	1	1.75	544 (M+H)
I-97	1	1.40	542 (M+H)
I-98	3	0.754	546.0 (M+H)
I-99	3	0.728	560.0 (M+H)
I-100	1	0.79	542 (M+H)
I-101	1	1.34	574 (M+H)
I-102	1	1.05	546 (M+H)
I-103	1	1.05	534.5 (M+H)
I-104	1	1.22	558 (M+H)
I-105	1	1.17	554 (M+H)
I-106	1	1.21	558 (M+H)
I-107	1	1.03	567 (M+H)
I-108	1	1.00	567 (M+H)
I-109	1	1.22	558 (M+H)
I-110	1	1.23	572 (M+H)
I-111	1	0.89	546 (M+H)
I-112	1	0.99	499 (M+H)
I-113	1	1.11	540 (M+H)
I-114	1	0.94	546 (M+H)
I-115	1	1.25	588 (M+H)
I-116	1	1.21	568 (M+H)
I-117	1	1.45	586 (M+H)
I-118	1	1.39	544 (M+H)

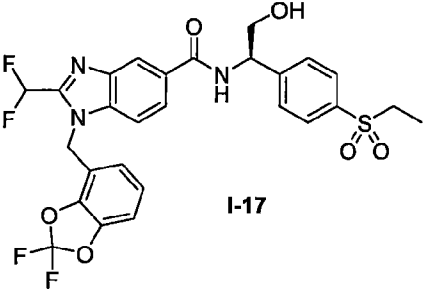
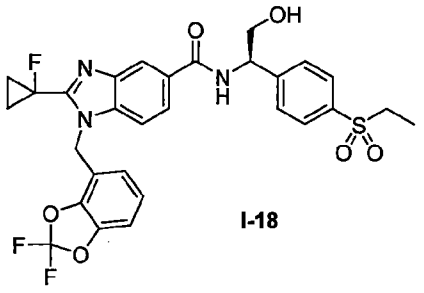
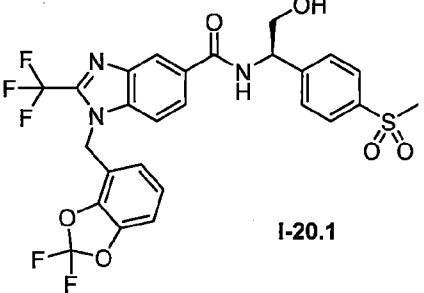
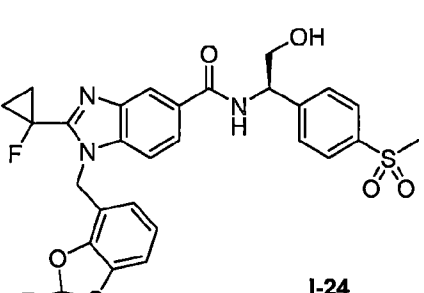
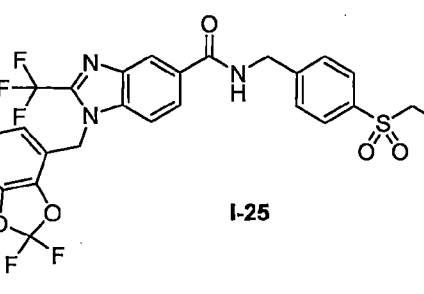
I-119	1	1.09	534 (M+H)
I-120	3	0.9	554.1 (M+H)
I-121	1	1.57	531 (M+H)
I-122	1	1.60	545 (M+H)
I-123	3	0.89	629.9 (M+H)
I-124	1	1.34	578.3 (M+H)
I-125.1	1	1.13	556 (M+H)
I-125.2	1	1.13	556 (M+H)
I-126	1	1.66	598 (M+H)
I-127	3	0.663	593.0 (M+H)
I-128	1	1.39	563.3 (M+H)
I-129	1	1.48	557 (M+H)
I-130.1	3	0.729	613.0 (M+H)
I-130.2	3	0.754	612.9 (M+H)
I-131.1	3	0.713	595.1 (M+H)
I-131.2	3	0.704	595.0 (M+H)
I-132.1	3	0.649	599.1 (M+H)
I-132.2	3	0.653	599.2 (M+H)
I-133.1	3	0.660	584.9 (M+H)
I-133.2	3	0.664	584.9 (M+H)
I-134.1	3	0.846	603.0 (M+H)
I-134.2	3	0.846	603.0 (M+H)
I-135	3	0.865	599.0 (M+H)
I-136	1	1.63	550 (M+H)
I-137	1	1.67	556 (M+H)
I-138	1	1.66	586 (M+H)

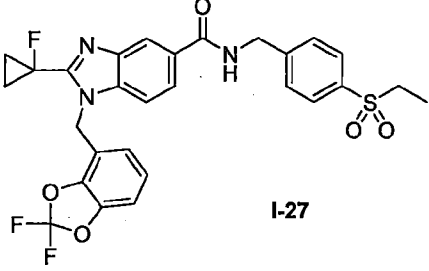
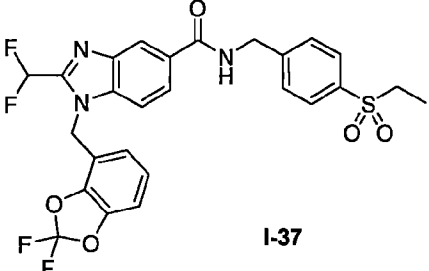
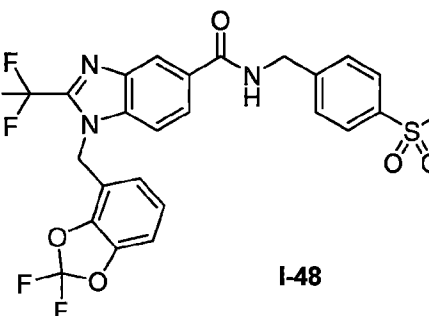
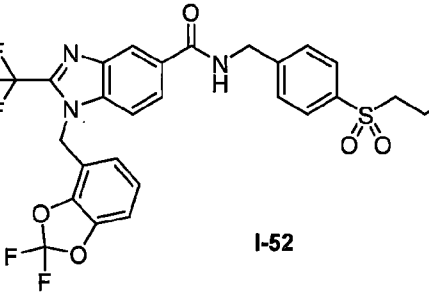
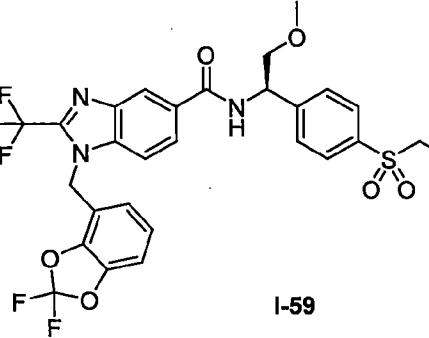
I-139	1	1.42	556 (M+H)
I-140	1	0.93	570 (M+H)
I-141	1	1.44	556 (M+H)
I-142	1	1.33	542 (M+H)
I-143	1	1.30	556 (M+H)
I-144	1	1.33	601 (M+H)
I-145	1	0.98	553 (M-56+H)
I-146	1	1.09	533 (M+H)
I-147	1	1.51	543 (M+H)
I-148	1	1.01	532 (M+H)
I-149	1	1.20	568 (M+H)
I-150	3	0.730	448.2 (M+H)
I-151	1	1.56	544 (M+H)
I-152	1	1.48	543 (M+H)
I-153	1	1.26	574 (M+H)
I-154	1	1.05	506 (M+H)
I-155	1	1.26	591 (M+H)
I-156	1	0.88	549 (M+H)
I-157	1	1.03	549 (M+H)
I-158	1	1.54	605 (M+H)
I-159	1	0.93	563 (M+H)
I-160	1	0.95	563 (M+H)
I-161	1	1.43	599 (M+H)
I-162	1	1.30	557 (M+H)
I-163	3	0.731	605.0 (M+H)
I-164.1	3	0.732	604.9 (M+H)

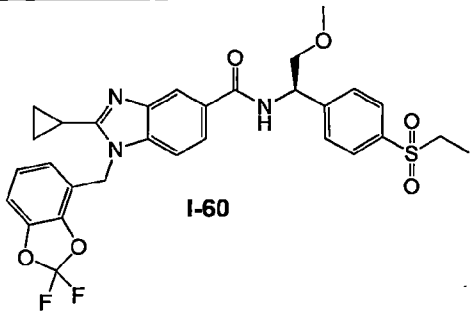
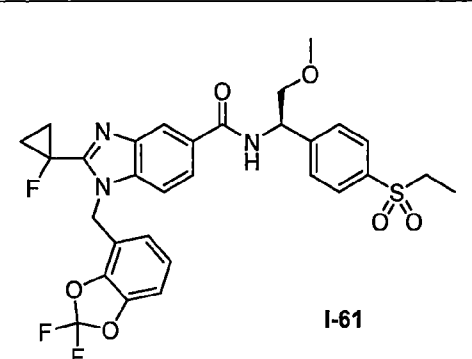
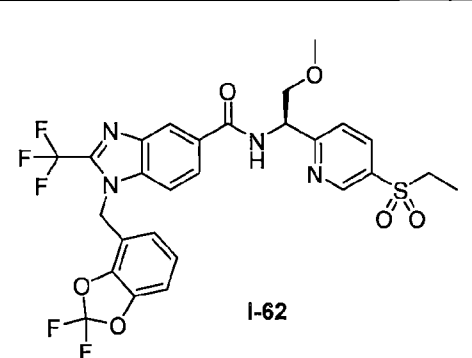
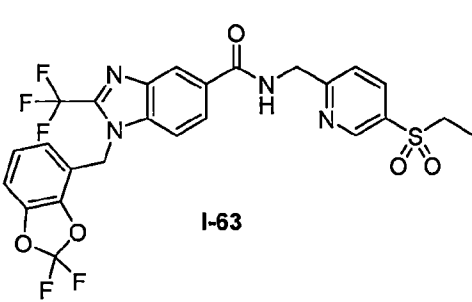
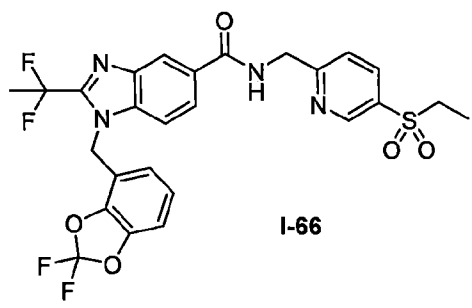
I-164.2	3	0.732	604.9 (M+H)
I-165	3	0.748	639.9 (M+H)
I-166	3	0.759	669.9 (M+H)
I-167	3	0.752	652.9 (M+H)
I-168	3	0.739	638.9 (M+H)
I-169	3	0.751	624.9 (M+H)
I-170	1	1.72	598 (M+H)
I-170.1	3	0.785	597.9 (M+H)
I-170.2	3	0.779	597.9 (M+H)
I-171	1	1.12	604 (M+H)
I-172	1	1.53	544 (M+H)
I-173	3	0.725	572.0 (M+H)
I-174	1	1.11	642 (M+H)

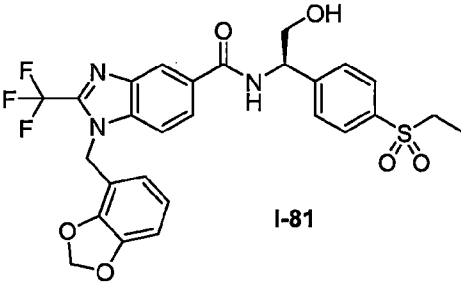
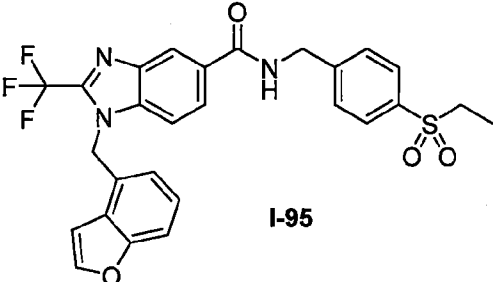
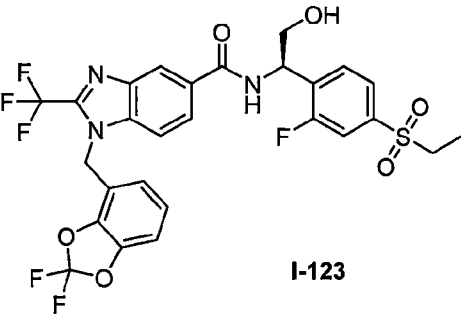
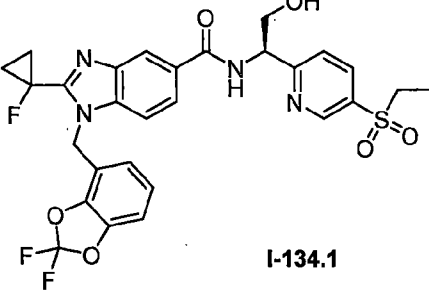
【0441】 所選化合物之 ^1H NMR 數據

Cpd	溶劑	共振
 I-11.1	CDCl_3	8.56 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 5.42-5.40 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 3.42-3.40 (brs, 1H), 3.07 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
 I-14	CD_3OD	8.38 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.00-7.20 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.31 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.19 (q, 2H), 2.25 (t, 3H), 1.20 (t, 3H)

 I-17	CD ₃ OD	8.39 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 1.2$, 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 52.0$ Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.30 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
 I-18	CD ₃ OD	8.33 (s, 1H), 7.92-7.98 (m, 3H), 7.77 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.38 (m, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.23 (q, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.43-1.53 (2H), 1.25 (t, 3H)
 I-20.1	CDCl ₃	8.43 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.38-5.30 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.96 (s, 1H).
 I-24	CDCl ₃	8.26 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.42 (brs, 1H), 1.56 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).
 I-25	CDCl ₃	8.39 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 1.2$, 10.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.6$, 6.8 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) °

 I-27	CD ₃ OD	8.24 (s, 1H), 7.84-7.92 (m, 3H), 7.63 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.05-7.17(m, 2H), 6.83 (d, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.18 (q, 2H), 1.48- 1.60 (m, 2H), 1.35-1.45 (2H), 1.19 (t, 3H)
 I-37	CD ₃ OD	8.42 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96-7.92 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.23 (q, 2H), 1.23 (t, 3H)
 I-48	CDCl ₃	8.33 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.73 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.77 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H) °
 I-52	CDCl ₃	8.35 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.78 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.78 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) °
 I-59	CD ₃ OD	¹ H NMR (CD ₃ OD 400 MHz): δ 9.09 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.46-5.44 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.20 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H) °

 I-60	CDCl ₃	8.15 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.40-5.33 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.09 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.05-0.95 (m, 1H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 5H), 1.18-1.07 (m, 2H) °
 I-61	CDCl ₃	8.24 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.38 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.09 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) °
 I-62	CD ₃ OD	9.04 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 2.0, 6.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.23 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.29 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) °
 I-63	CD ₃ OD	8.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.82 (d, 2H), 3.26 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)
 I-66	CD ₃ OD	8.97 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.02-7.17 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.82 (d, 2H), 3.26 (q, 2H), 2.25 (t, 1H), 1.23 (t, 3H)

 I-81	CDCl₃ 8.45 (s, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.80-6.71 (m, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.97 (dd, <i>J</i> = 1.2, 5.2 Hz, 2H), 5.53 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 5.39-5.33 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.21 (brs, 1H), 3.06 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H) °
 I-95	CD₃OD 9.22 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.75-7.95 (m, 4H), 7.63 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.70 (d, 2H), 3.17 (q, 2H), 1.19 (t, 3H)
 I-123	CDCl₃ 8.51 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.61 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.05 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) °
 I-134.1	CD₃OD 9.04 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.40 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.08 (q, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 3.28 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) °

生物分析

放射性配體 ROR γ 結合分析(分析 1)

【0442】 於無細胞競爭分析中，測試本文所述化合物與市售可得之放射性配體(RL)，25-羥基[26,27- ^3H]-膽固醇(PerkinElmer, Cat. # NET674250UC)，於表現為 6xHis-麩胱甘肽硫轉移酶(GST)融合物之重組 ROR γ 配體結合功能區(LBD)蛋白質之配體結合位點，結合 ROR γ 之能力。此分析於含 150 mM NaCl、5 mM MgCl₂、10% (v/v)甘油、2 mM CHAPS、0.5 mM β -辛基葡萄糖吡喃糖苷與 5 mM DTT 之 50 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4) 之 96 孔 SPA 培養盤(PerkinElmer, Cat. # 1450-401)中進行。將測試化合物溶於 DMSO，於相同溶劑中製備半對數(3.162x)系列稀釋之化合物。使 2 μL 該等 DMSO 溶液與 28 μL 8.6 nM 25-羥基[26,27- ^3H]-膽固醇及 50 μL 24 nM ROR γ LBD 混合。培養盤於 700 rpm 振動 20 分鐘並於室溫培育 10 分鐘，然後添加 40 μL 聚-Lys YSi SPA 珠粒(PerkinElmer, Cat. # RPNQ0010)以達到每孔 50 μg 珠粒。培養盤於迴轉式振盪器上培育 20 分鐘，然後於室溫未振盪靜置 10 分鐘。在 PerkinElmer Microbeta 微量盤讀取計上記錄氬貝他輻射之 SPA 信號。根據以 DMSO 對照所得之高信號和以 10 μM 標準 ROR γ 反向促效劑 T0901317 (SigmaAldrich, Cat. # T2320)觀察到之低信號計算百分比抑制值。將該百分比抑制對濃度之數據擬合至四參數模式中，並從該擬合計算 IC 50 值，作為對應於劑量反應曲線上轉折點之濃度。使用下述等式計算抑制常數

(K_i)，其中 $[RL]$ 為分析中之濃度， K_D 為 25-羥基 [26,27- 3H]-膽固醇之解離常數：

$$K_i = \frac{IC_{50}}{(1 + \frac{[RL]}{K_D})}$$

於尤爾卡特 (Jurkat) 細胞中之 ROR γ t 5xRORE 分析 (分析 2)

【0443】 以細胞基礎之轉錄活性分析測試本文所述化合物之 ROR γ 反向促效劑活性。使用 Secreted Nanoluc[®] 螢光素酶作為尤爾卡特細胞 (ATCC, Cat. # TIB-152) 中全長 ROR γ t 轉錄活性之報導子。經由使用 KpnI 與 HindIII 限制酶之限制位點，將 5 個重複之 ROR 反應元件 (RORE) AAAGTAGGTCA (SEQ ID NO: 1) 嵌入市售可得之無啟動子質體 pNL1.3[secNluc] (Promega, Cat. # N1021) 中，以建構報導質體。ROR γ t 之表現質體係購買 (GeneCopoeia, Cat. # EX-T6988-M02)。使用 Lipofectamine[®] LTX 與 Plus[™] 試劑 (Life Technologies, Cat. # 15338-100)，以 OptiMEM[®] 培養基中 11 μ g EX-T6988-M02 與 26 μ g 報導質體轉染尤爾卡特細胞 (3×10^7 個細胞)。於 37°C/5%CO₂ 培育 5 至 6 小時後，收集細胞，使其再懸浮於含 10% (v/v) 脫脂 FBS (Hyclone, Cat. # SH30855.03) 之無酚紅 RPMI 培養基中，然後分注到 96 槽透明底之組織培養盤 (CoStar, Cat. # 3603)，每孔 8×10^4 個細胞。添加測試化合物至於相同培養基中之細胞 [DMS 之最終濃度為 0.1% (v/v)]，使培養盤於 37°C/5%CO₂ 培育 16 至 18 小時。以 NanoGlo[®] 分析試劑 (Promega,

Cat.# N1130)測定所設定條件上清液中之螢光素酶活性。根據完全抑制及無抑制(DMSO)對照計算百分比抑制值，並使用四參數非線性擬合模式，將該等數值針對測試化合物之濃度進行迴歸以導出 IC50 值。

【0444】 分析 1 與分析 2 之結果示於下文表 3。

表 3

化合物編號	分析 1 Ki (nM)	分析 2 IC ₅₀ (nM)
I-1	+++	+++
I-2	+++	+++
I-3	+++	+++
I-4	+++	+++
I-5	+++	+++
I-6	+++	+
I-7	++	nt
I-8	++	nt
I-9	+++	+++
I-10	+++	+
I-11.1	+++	+++
I-11.2	+++	+++
I-12	+++	+++
I-13	+++	+++
I-14	+++	+++
I-15	+++	+++
I-16	+++	+++
I-17	+++	+++
I-18	+++	+++

I-19	+++	+++
I-20.1	+++	+++
I-20.2	+++	+++
I-21	+++	+++
I-22	+++	+++
I-23.1	+++	+++
I-23.2	+++	++
I-24	+++	+++
I-25	+++	+++
I-26	+++	+++
I-27	+++	+++
I-28	+++	+++
I-29	+++	+++
I-30	+++	+++
I-31	+++	+++
I-32	+++	+
I-33	+++	+++
I-34	+++	+++
I-35	+++	+++
I-36	+++	+++
I-37	+++	+++
I-38	+++	+++
I-39.1	+++	+++
I-39.2	+++	+++
I-40	+++	+++
I-41	+++	+++
I-42	+++	+++
I-43	+++	+++
I-44	+++	+++

I-45	+++	+++
I-46	+++	+++
I-47	+++	+++
I-48	+++	+++
I-49.1	+++	+++
I-49.2	+++	+++
I-50	+++	+++
I-51	+++	++
I-52	+++	+++
I-53	+++	++
I-54	+++	+++
I-55	+++	++
I-56	++	nt
I-57	+++	+++
I-58	+++	++
I-59	+++	+++
I-60	+++	+++
I-61	+++	+++
I-62	+++	+++
I-63	+++	+++
I-64	+++	+++
I-65	+++	+++
I-66	+++	+++
I-67	+++	+++
I-68	+++	+++
I-69	+++	+++
I-70	+++	+++
I-71	+++	+++
I-72	+++	+++

I-73	+++	+++
I-74	+++	+++
I-75	+++	+++
I-76	+++	+++
I-77	+++	+++
I-78	+++	+++
I-79	+++	++
I-80	+++	++
I-81	+++	+++
I-82	+++	+
I-83	+++	++
I-84	+++	++
I-85	+++	+
I-86	+	nt
I-87	++	nt
I-88	+++	+++
I-89	+++	++
I-90	+++	+++
I-91	++	nt
I-92	+++	++
I-93.1	+++	+++
I-93.2	+++	+++
I-94	+++	++
I-95	+++	+++
I-96	+++	+
I-97	+++	+++
I-98	+++	+++
I-99	+++	++
I-100	+++	++

I-101	+++	+
I-102	+++	+++
I-103	+++	++
I-104	+++	+
I-105	++	nt
I-106	+++	++
I-107	+	nt
I-108	+	nt
I-109	+++	+++
I-110	++	+
I-111	+	nt
I-112	++	nt
I-113	+++	+++
I-114	+	nt
I-115	+++	+++
I-116	+++	+++
I-117	+	nt
I-118	+++	+
I-119	+++	+++
I-120	+++	++
I-121	++	nt
I-122	+++	+++
I-123	+++	+++
I-124	+++	+
I-125.1	+++	+
I-125.2	+++	+++
I-126	+++	+++
I-127	+++	+++
I-128	+++	+

I-129	++	nt
I-130.1	+++	+++
I-130.2	+++	+++
I-131.1	+++	+++
I-131.2	+++	++
I-132.1	+++	+++
I-132.2	+++	+++
I-133.1	+++	+++
I-133.2	++	nt
I-134.1	+++	+++
I-134.2	+++	+++
I-135	++	nt
I-136	+++	+++
I-137	+++	+++
I-138	+++	++
I-139	+++	+++
I-140	++	nt
I-141	+	++
I-142	++	nt
I-143	+++	++
I-144	++	nt
I-145	++	nt
I-146	++	nt
I-147	+++	++
I-148	+++	+
I-149	+++	+++
I-150	++	+
I-151	+++	+++
I-152	+++	+++

I-153	+++	+++
I-154	+++	+
I-155	++	nt
I-156	+	nt
I-157	+	nt
I-158	+++	+
I-159	+	nt
I-160	++	nt
I-161	+++	+++
I-162	+++	+++
I-163	+++	+++
I-164.1	+++	+++
I-164.2	+++	+++
I-165	+++	+
I-166	+++	+
I-167	+++	+++
I-168	+++	+++
I-169	+++	+++
I-170	+++	+++
I-170.1	+++	+++
I-170.2	+++	+++
I-171	++	nt
I-172	+++	+++
I-173	+++	++
I-174	+++	nt

nt = 未測試；+，平均值 > 1000 nM；++，平均值 100 nM 至 1000 nM；+++，平均值 < 100 nM。

【0445】 雖然申請人等已敘述一些具體實例，惟顯而易見的是可改變此等基本實施例以提供利用本發明化合物與方法之其他具體實例。因此，應理解的是，本發明範圍係由隨附之申請專利範圍而非由已以實施例方式表示之特定具體實例界定。

【0446】 本申請案全文所引用之全部參考文獻(包括圖書資料之參考文獻、已核發之專利案、已公開之專利申請案、與審查中之專利申請案)之內容特此明確地將其全部內容併入本文以資參考。除非另行界定，否則本文所用之所有技術與科學術語與一般熟習此項技藝者通常了解之意義一致。

【符號說明】

無。

【 序 列 表 】

<110> 美商維它藥物有限責任公司 (VITAE PHARMACEUTICALS, LLC)

<120> ROR - γ 調節劑

<130> 121374-01920

<140>

<141>

<150> 62/320, 893

<151> 2016-04-11

<150> 62/288, 487

<151> 2016-01-29

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註= "人工序列的描述：合成寡核苷酸"

<400> 1

aaagtaggtc a

11

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註= "人工序列的描述：合成6xHis 標誌"

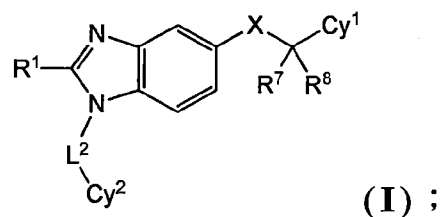
<400> 2

His His His His His His

1 5

申請專利範圍

1. 一種式 I 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



其中：

X 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})-$ ；

R^1 為 (C_1-C_4) 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ 、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-\text{NR}^d\text{R}^e$ 、單環雜環基、或單環環烷基，其中該 (C_1-C_4) 烷基視需要經 $-\text{OR}^c$ 取代，該單環雜環基視需要經 (C_1-C_4) 烷基或 $=\text{O}$ 取代，及該單環環烷基視需要經 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{CN}$ 、或一或多個鹵基取代；

L^2 為 CH_2 、 CHMe 、或環丙基；

Cy^1 為芳基、雜芳基、雜環基、或環烷基，各者視需要經獨立地選自 R^5 之 1 至 3 個基團取代；

Cy^2 為芳基、單環雜芳基或單環雜環基，各者視需要經獨立地選自 R^6 之 1 至 3 個基團取代；

R^5 與 R^6 係各自獨立地選自鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_k\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(=\text{S})\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(=\text{S})\text{OR}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、

-NR^cC(=O)NR^dR^e、-NR^c(C=S)NR^dR^e、-C(=S)R^c、
-C(=O)R^c、側氧基、(C₁-C₆)烷基、環烷基、-(CH₂)₁₋₄-
環烷基、雜環基、-(CH₂)₁₋₄-雜環基、芳基、-NHC(=O)-
雜環基、-NHC(=O)-環烷基、-(CH₂)₁₋₄-芳基、雜芳基與
-(CH₂)₁₋₄-雜芳基，其中存在於 R⁵ 與 R⁶ 各該 (C₁-C₆)烷
基、環烷基、-(CH₂)₁₋₄-環烷基、雜環基、-(CH₂)₁₋₄-雜
環基、芳基、-(CH₂)₁₋₄-芳基、雜芳基與 -(CH₂)₁₋₄-雜芳
基取代基中之該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳
基部分進一步視需要經一或多個鹵基、OR^c、-NO₂、
-CN、-NR^cC(=O)R^c、-NR^dR^e、-S(O)_kR^b、-C(=O)OR^c、
-C(=O)NR^dR^e、-C(=O)R^c、(C₁-C₃)烷基、鹵基 (C₁-C₃)
烷基、(C₁-C₃)烷氧基 (C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基、或
鹵基 (C₁-C₃)烷氧基取代；

R⁷ 與 R⁸ 各自獨立地為氫、OR^c、-C(=O)OR^c、單環
雜環基、鹵苯基、或 (C₁-C₃)烷基，其中該 (C₁-C₃)烷基
視需要經 OR^c、-NR^dR^e、-O(C₁-C₃)烷基 -C(=O)OR^c、
-C(=O)OR^c、-C(=O)NR^dR^e、或鹵苯基取代；

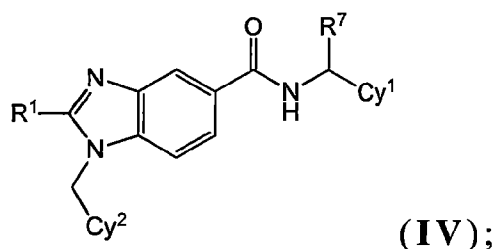
k 為 0、1 或 2；

各 R^b 係獨立地選自氫與視需要經 OH、-O(C₁-C₃)
烷基、-C(O)O(C₁-C₃)烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₃)
烷基、或 -C(O)N((C₁-C₃)烷基)₂ 取代之 (C₁-C₃)烷基；

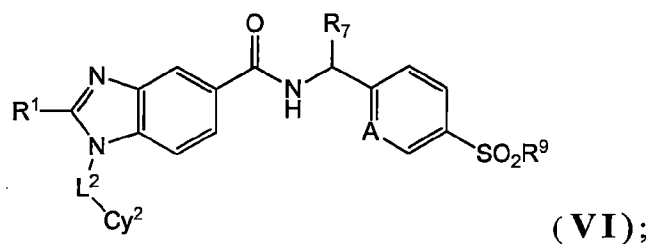
各 R^c 係獨立地選自氫與視需要經一或多個鹵基取
代之 (C₁-C₃)烷基；及

各 R^d 與 R^e 係獨立地選自氫與 (C₁-C₃)烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中該化合物為式 **IV** 或其醫藥上可接受之鹽：



3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物，其中 Cy^1 為視需要經獨立地選自 R^5 之 1 至 3 個基團取代之苯基或吡啶基。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之化合物，其中 R^7 為氫或 (C_1-C_3) 烷基，以及當 R^8 存在時為氫。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之化合物，其中 R^1 係選自 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、及環丁基。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述之化合物，其中 R^5 為 $-SO_2R^b$ 。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述之化合物，其中 R^6 係選自鹵基、 $-CN$ 、 $-OR^c$ 、 (C_1-C_4) 烷基、視需要經 1 至 3 個鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基、 $-C(=O)OR^c$ 、以及視需要進一步經一或多個鹵基取代之雜芳基。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中該化合物為式 **VI** 或其醫藥上可接受之鹽：



其中

A 為 N 或 CH；

R¹ 為 (C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、或視需要經 1 至 3 個鹵基取代之環烷基；

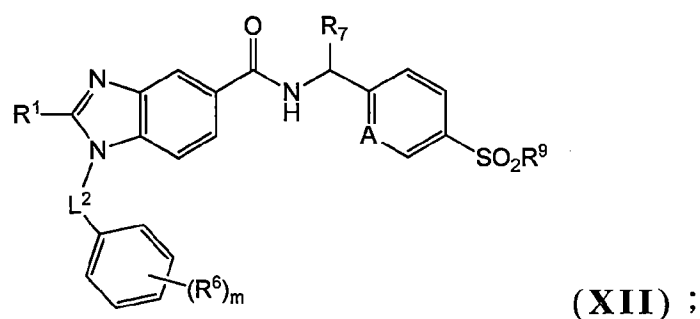
L² 為 CH₂ 或 CHMe；

Cy² 為單環雜環基或單環雜芳基，各者視需要經獨立地選自鹵基、-CN、-OR^c、(C₁-C₄)烷基、視需要經 1 至 3 個鹵基取代之(C₁-C₄)烷基、-C(=O)OR^c、以及進一步視需要經一或多個鹵基取代之雜芳基；

R⁷ 為氫或(C₁-C₃)烷基；及

R⁹ 為(C₁-C₄)烷基、或經 OH 取代之(C₁-C₄)烷基。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中該化合物為式 **XII** 或其醫藥上可接受之鹽：



其中

A 為 N 或 CH；

R^1 為 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、視需要經 1 至 3 個鹵基取代之環丁基、或視需要經 1 至 3 個鹵基取代之環丙基；

L^2 為 CH_2 或 $CHMe$ ；

R^6 之各者係獨立地選自鹵基、 $-CN$ 、 $-OR^c$ 、 (C_1-C_4) 烷基、視需要經鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基、及 $-C(=O)OR^c$ ；

m 為 1 或 2

R^7 為氫或 $-CH_2OH$ ；及

R^9 為 $-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基、或經 OH 取代之 (C_1-C_4) 烷基。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中該化合物係選自由下列各者或其醫藥上可接受之鹽：

1-(3,5-二甲氧基苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

1-(3-氰基-4-甲氧基苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

1-(4-氰基苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

1-(3-氰基苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

1-(1-(3-氰基苄基)環丙基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

(S)-1-(1-(3-氰基苄基)乙基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

(R)-1-(1-(3-氰基苄基)乙基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

1-(5-氰基-2-氟苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

3-((5-((4-(乙基磺醯基)苄基)氨基甲醯基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苄酸甲酯；

2-環丙基-1-(3,5-二甲氧基苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

(R)-3-((2-環丙基-5-((4-(乙基磺醯基)苄基)氨基甲醯基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯；

(R)-2-((2-環丙基-5-((4-(乙基磺醯基)苄基)氨基甲醯基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯；

2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

1-(3-氰基苄基)-2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

2-環丙基-1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((6-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

2-環丙基-1-(2,3-二甲氧基苄基)-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

1-(3,5-二甲氧基苄基)-N-(4-((2-羥乙基)磺醯基)苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

1-(3,5-二甲氧基苄基)-N-((5-(乙基磺醯基)吡啶-2-

基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺；

N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1-(2-氟-3-甲氧基苄基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺；

N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1-((4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺；

N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1-((6-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氢吡啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺；

4-((5-((4-(乙基磺酰基)苄基)氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯；

N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1-((1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺；

1-苄基-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺；

2-環丙基-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1-(3-羟基-5-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺；

2-環丙基-1-(2,3-二羟基苄基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺；

N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺；

(S)-2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

(R)-2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；

(R)-2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺；和

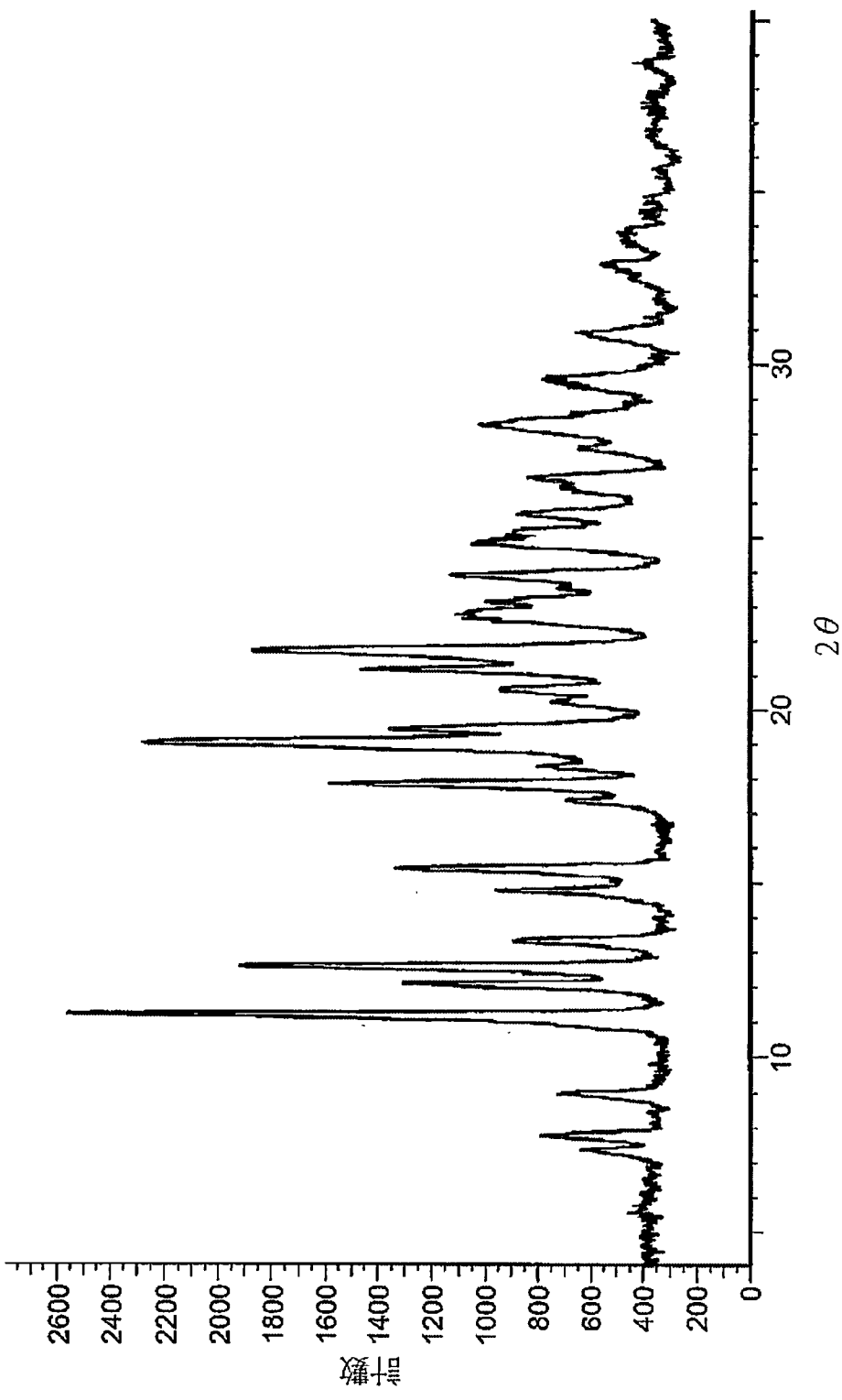
(R)-2-環丙基-N-(4-(乙基磺醯基)苄基)-1-((1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺。

11. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽；及醫藥上可接受之載劑。
12. 一種如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如申請專利範圍第 11 項所述之組成物用於在個體中治療由 ROR- γ 傳介之一或多個疾病或疾患之用途。
13. 一種如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如申請專利範圍第 11 項所

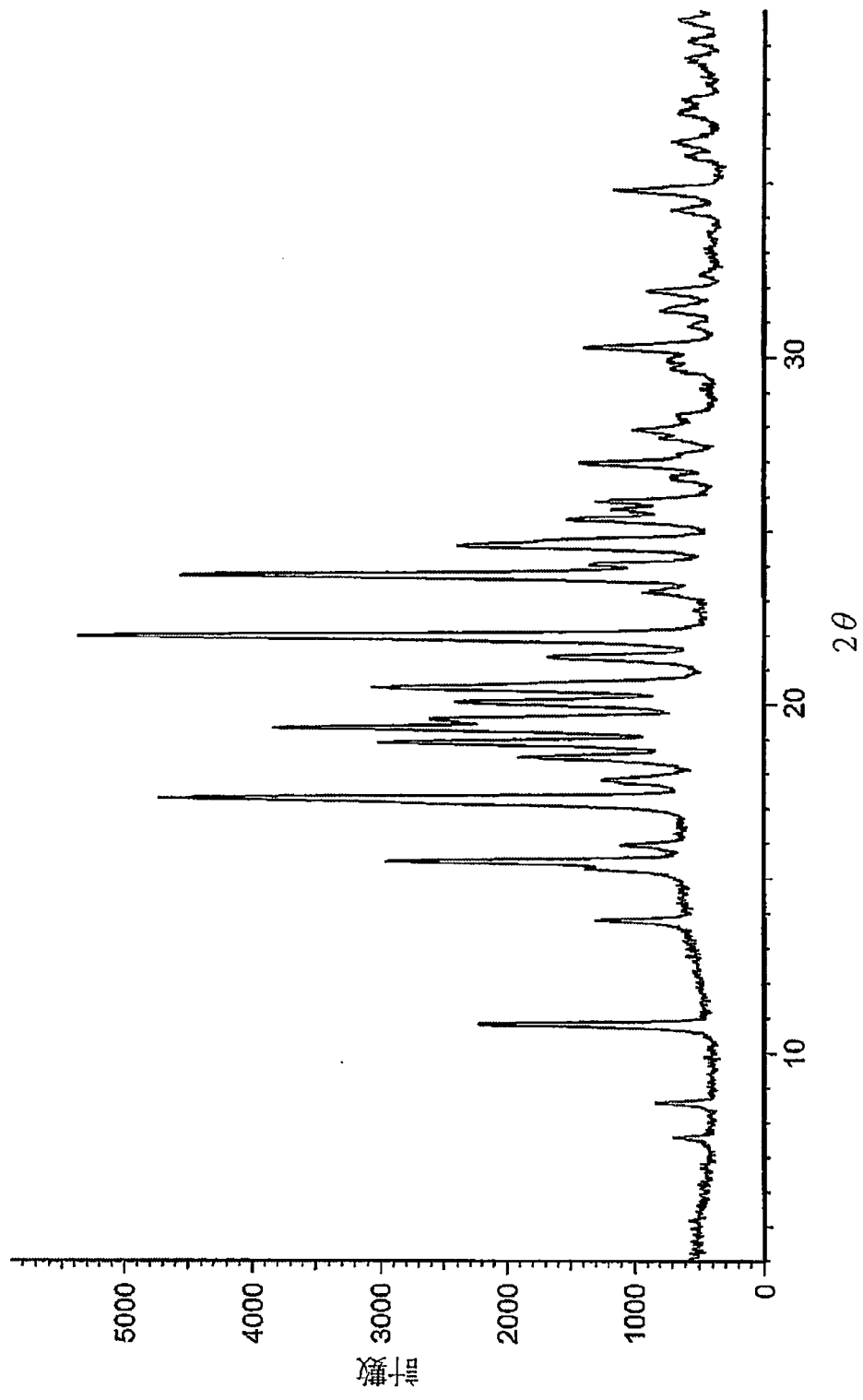
述之組成物用於治療選自氣喘、慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、支氣管炎、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、痤瘡、囊狀纖維化症、同種異體移植物排斥、多發性硬化症、硬皮症、關節炎、類風濕性關節炎、青少年期類風濕性關節炎、骨關節炎、僵直性脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡 (SLE)、橋本氏病、胰臟炎、自體免疫性糖尿病、第 1 型糖尿病、自體免疫性眼睛疾病、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、局部性腸炎、發炎性腸道疾病 (IBD)、發炎性腸道症候群 (IBS)、蕭格倫氏症候群、視神經炎、肥胖症、肝脂肪變性、脂肪組織相關發炎、胰島素抗性、第 2 型糖尿病、視神經脊髓炎、重症肌無力症、老年黃斑部病變、乾眼症、眼色素層炎、格林-巴利症候群、牛皮癬、牛皮癬性關節炎 (PsA)、抗類固醇氣喘、葛瑞夫茲氏症、鞏膜炎、重度憂鬱症、季節性憂鬱症、PTSD、躁鬱症、自閉症、癲癇症、阿茲海默症、與改變睡眠及/或晝夜節律相關之 CNS 障礙、子宮內膜異位症、阻塞型睡眠呼吸中止症候群 (OSAS)、貝賽特氏症、皮膚肌炎、多發性肌炎、移植物抗宿主病、原發性膽汁性肝硬化、肝纖維化、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)、類肉瘤病、原發性硬化性膽管炎、自體免疫性甲狀腺病、自體免疫多內分泌症候群第 1 型、自體免疫多內分泌症候群第 2 型、腹瀉疾病、神經脊髓炎、青少年期自發性關節炎、全身性硬化症、心肌梗塞、肺部高血壓、骨關節炎、皮膚

萊什曼病、鼻竇鼻腔息肉病、與癌症之疾病或疾患的用途。

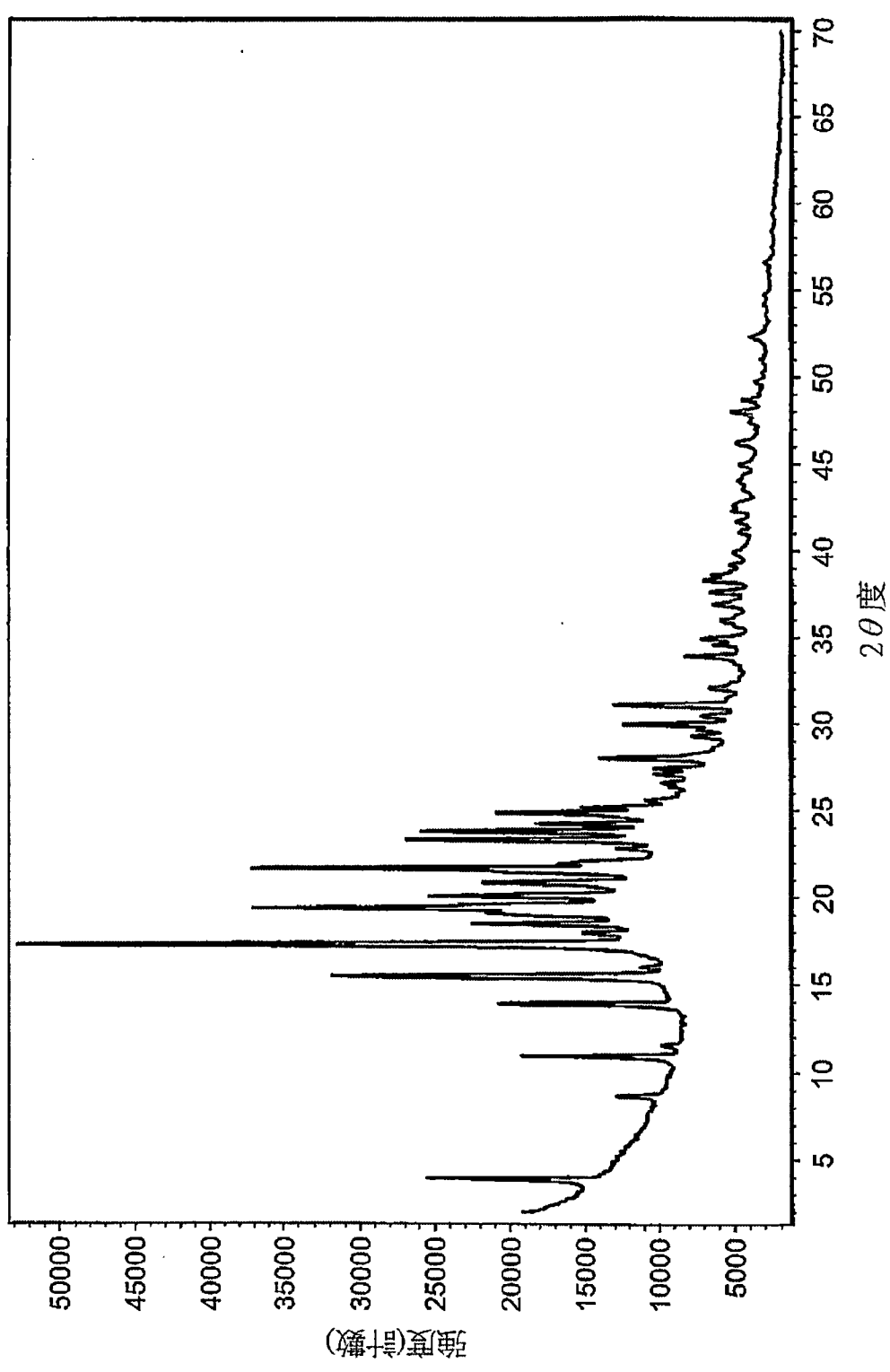
圖式



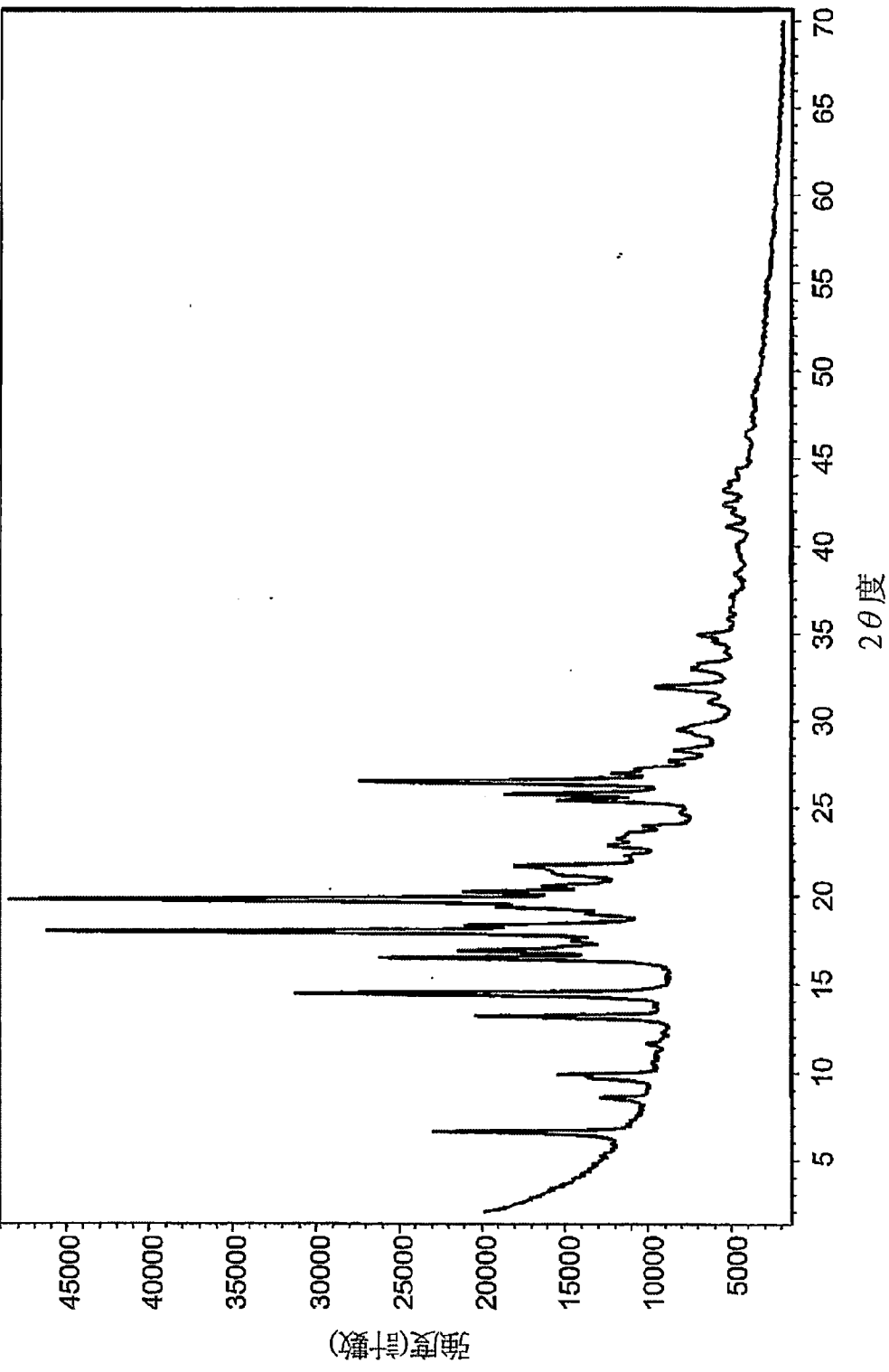
第1圖



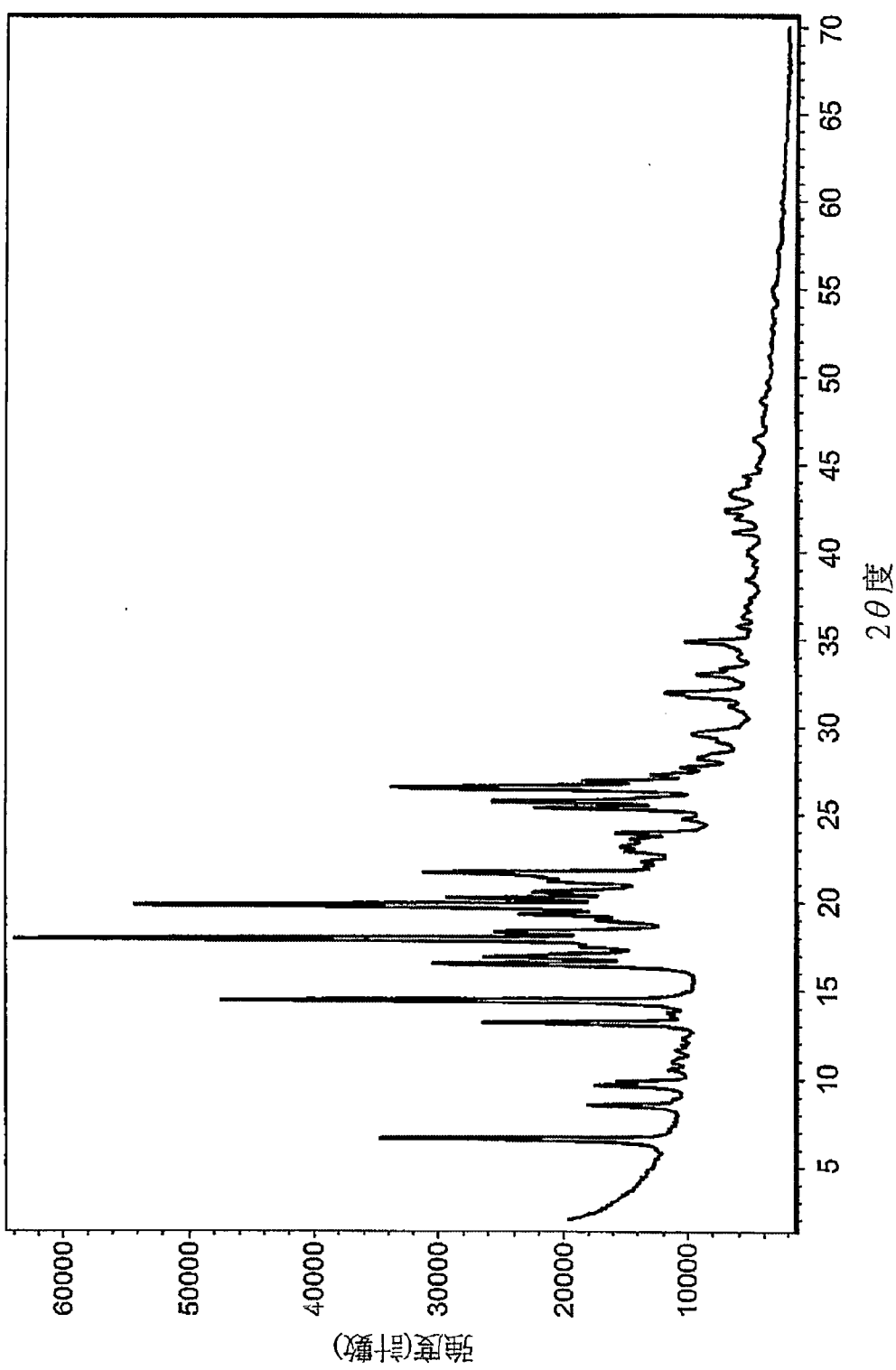
第2圖



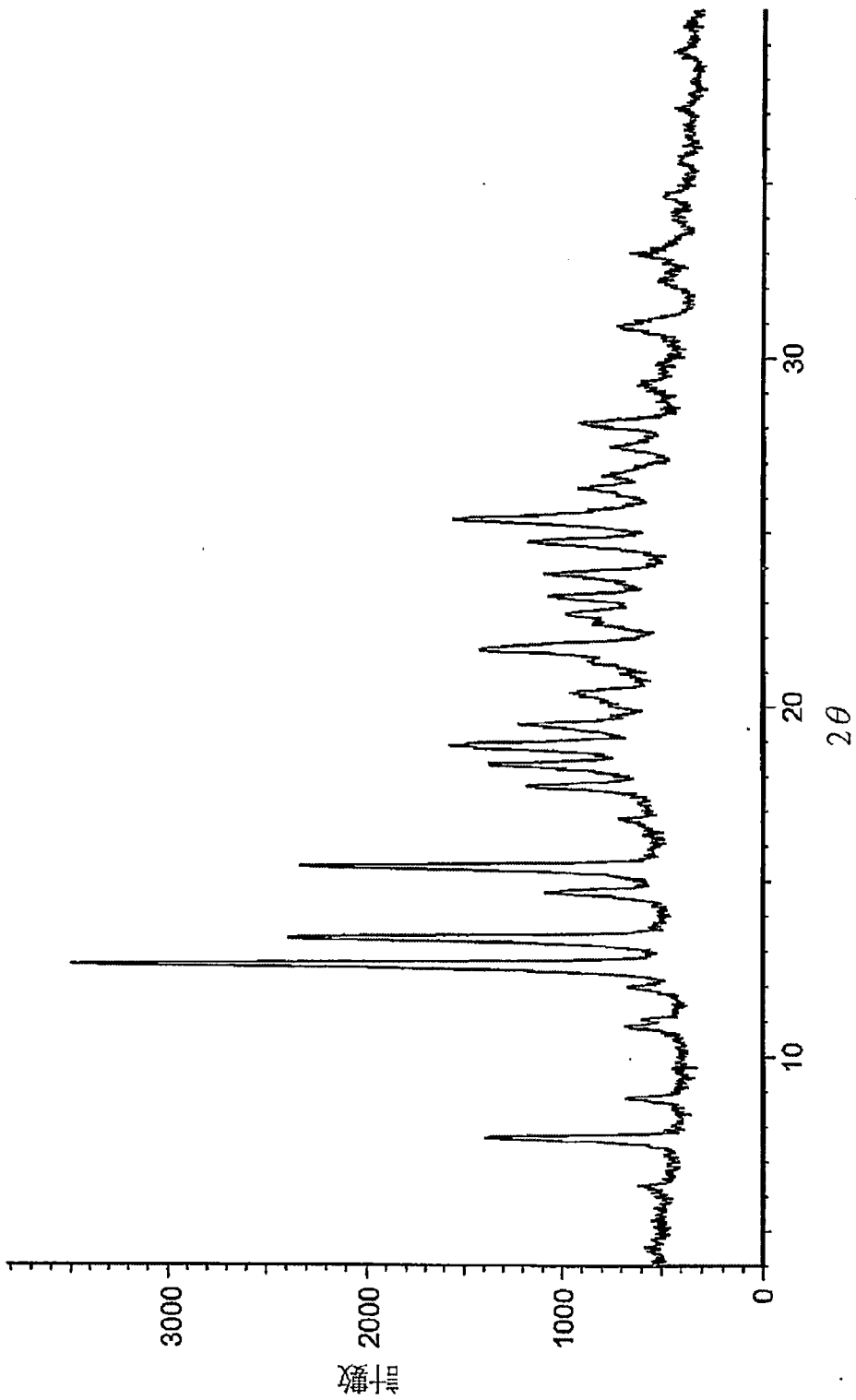
第3圖



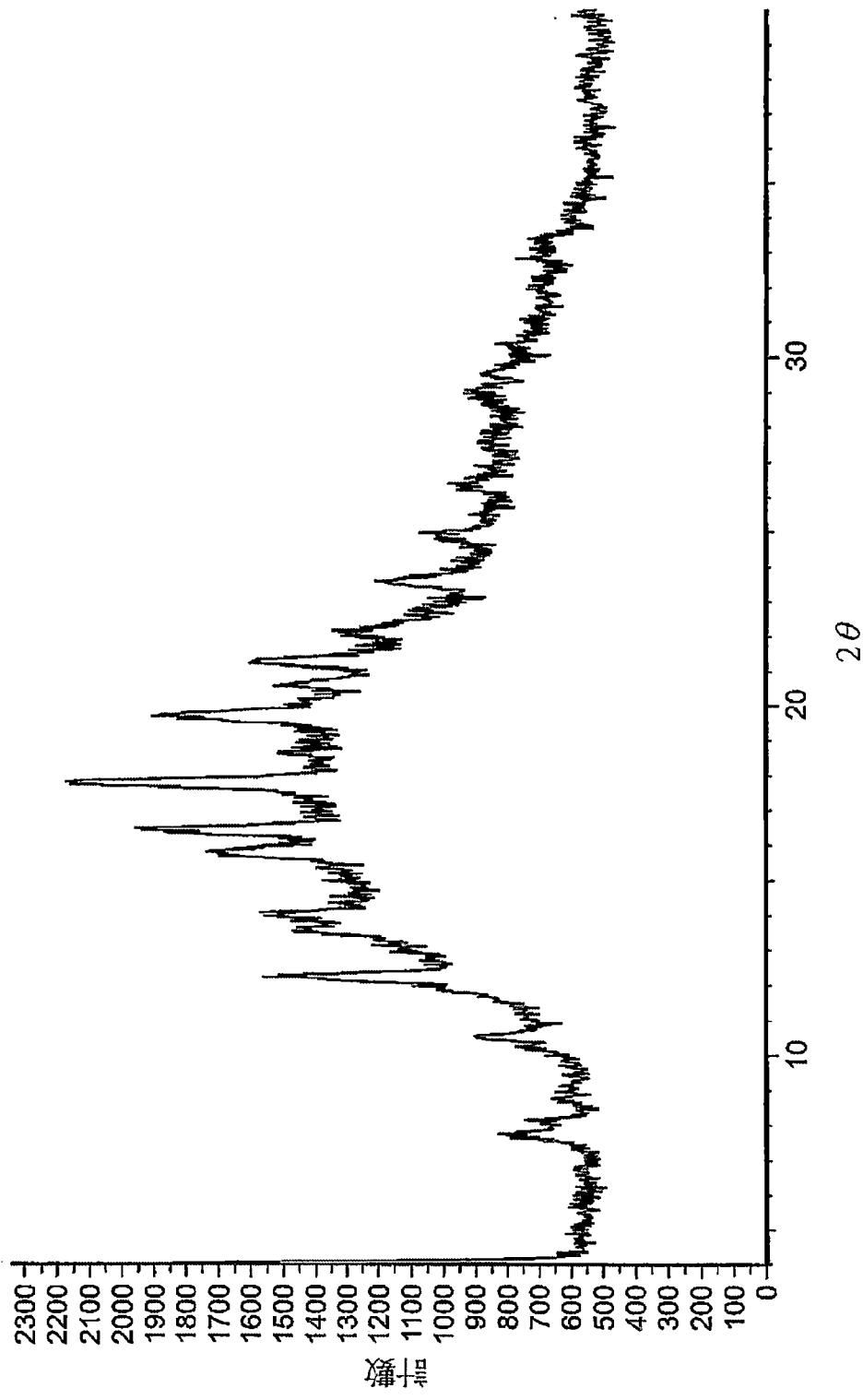
第4圖



第5圖



第6圖



第7圖