202019937

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202019937 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：108125890　(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 22 日

(51)Int. Cl.：*C07D498/04 (2006.01)*　*A61K31/4162 (2006.01)*

A61P25/00 (2006.01)　*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/07/20　美國　62/701,358

2019/07/19　世界智慧財產權組織　PCT/US2019/042703

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG　(CH)

瑞士

(72)發明人：史丹佛　傑佛瑞　A STAFFORD, JEFFREY A. (US)；菲爾　詹姆士　M VEAL, JAMES M. (US)；柔斯　麗妮　林 TRZOSS, LYNNIE LIN (US)；麥可布萊德　克里斯多福 MCBRIDE, CHRISTOPHER (US)；派斯特　理查　M PASTOR, RICHARD M. (US)；史戴本　史蒂芬　湯瑪士 STABEN, STEVEN THOMAS (US)；史迪瓦拉　克雷格 STIVALA, CRAIG (US)；沃葛夫　馬修 VOLGRAF, MATTHEW (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：39 項　圖式數：0　共 230 頁

(54)名稱

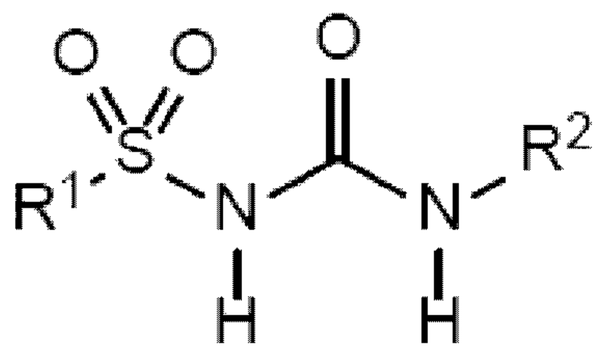
作為介白素-1 活性抑制劑之磺醯脲化合物

(57)摘要

本揭示案係關於新穎磺醯脲化合物及相關化合物，其可用於治療對諸如 IL-1β 及 IL-18 等細胞介素之調節、對 NLRP3 之調節或對抑制 NLRP3 或發炎過程相關組分之活化有反應之病症。

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

特徵化學式：



(I)

202019937

【發明摘要】

【中文發明名稱】作為介白素-1活性抑制劑之磺醯脲化合物

【英文發明名稱】SULFONYLUREA COMPOUNDS AS INHIBITORS OF INTERLEUKIN-1 ACTIVITY

【中文】

本揭示案係關於新穎磺醯脲化合物及相關化合物，其可用於治療對諸如IL-1β及IL-18等細胞介素之調節、對NLRP3之調節或對抑制NLRP3或發炎過程相關組分之活化有反應之病症。

【英文】

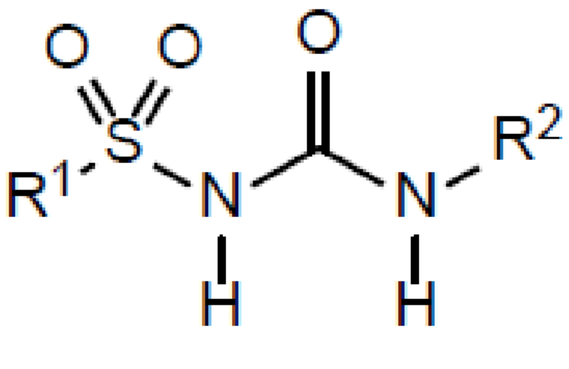
The present disclosure relates to novel sulfonylurea compounds and related compounds useful in treating a disorder responsive to modulation of cytokines such as IL-1β and IL-18, modulation of NLRP3 or inhibition of the activation of NLRP3 or related components of the inflammatory process.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】作為介白素-1活性抑制劑之磺醯脲化合物

【英文發明名稱】SULFONYLUREA COMPOUNDS AS INHIBITORS OF INTERLEUKIN-1 ACTIVITY

【技術領域】

【0001】　本揭示案係關於新穎磺醯脲化合物及相關化合物，其可用於治療對細胞介素(諸如IL-1β及IL-18)之調節、對NLRP3之調節或對抑制NLRP3或發炎過程相關組分之活化有反應之病症。

【先前技術】

【0002】　NOD樣受體(NLR)家族之含熱蛋白結構域之蛋白質3 (NLRP3)發炎體係發炎過程之組分，且其失常活化係遺傳病症(諸如隱熱蛋白相關之週期性症候群(CAPS))及複雜疾病(諸如多發性硬化、2型糖尿病、阿茲海默氏病(Alzheimer’s disease)及動脈粥樣硬化)之致病機制。

【0003】　NLRP3係感測某些發炎信號之細胞內受體蛋白。活化時，NLRP3結合至含有半胱天冬酶活化及募集結構域之細胞凋亡相關之斑點樣蛋白質(ASC)。接著NLRP3 - ASC複合物聚合以形成大的聚集體，稱為ASC斑點。聚合之NLRP3-ASC進而與半胱胺酸蛋白酶半胱天冬酶-1相互作用以形成複合物，稱為發炎體。此引起半胱天冬酶-1之活化，該半胱天冬酶-1將促炎性細胞介素IL-1β及IL-18裂解成其活性形式且介導一種類型之發炎細胞死亡，稱為細胞焦亡(pyroptosis)。ASC斑點亦可募集且活化半胱天冬酶-8，其可處理前-IL-1β及前-IL-18且觸發細胞凋亡性細胞死亡。

【0004】　半胱天冬酶-1將前-IL-1β及前-IL-18裂解成其活性形式，其係自細胞分泌。活性半胱天冬酶-1亦裂解消皮素-D (gasdermin-D)以觸發細胞焦亡。經由

其對細胞焦亡性細胞死亡路徑之控制，半胱天冬酶-1亦介導警報素(alarmin)分子(諸如IL-33及高遷移率族蛋白1 (HMGB1))之釋放。半胱天冬酶-1亦裂解細胞內IL-1R2，從而引起其降解且容許釋放IL-1α。在人類細胞中，半胱天冬酶-1亦可控制IL-37之處理及分泌。多種其他半胱天冬酶-1受質(諸如細胞骨架及糖解路徑之組分)可促使半胱天冬酶-1依賴性發炎。

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

【0006】　源自NLRP3發炎體活化之活性細胞介素係發炎之重要驅動子且與其他細胞介素路徑相互作用以形成對感染及損傷之免疫反應。舉例而言，IL-1β信號傳導誘導促發炎性細胞介素IL-6及TNF之分泌。IL-1β及IL-18與IL-23協同作用以誘導在不存在T細胞受體接合下由記憶CD4 Th17細胞及γδ T細胞產生IL-17。IL-18及IL-12亦協同作用以誘導自驅動Th1反應之記憶T細胞及NK細胞產生IFN-γ。

【0007】　其他細胞內模式識別受體(PRR)亦能夠形成發炎體。該等受體包括其他NLR家族成員，諸如NLRP1及NLRC4，以及非NLR PRR，諸如在黑色素瘤2 (AIM2)及干擾素γ可誘導蛋白16 (IFI16)中不存在之雙鏈DNA (dsDNA)感測器。NLRP3依賴性IL-1β處理亦可由半胱天冬酶-11下游之間接、非正規路徑活化。

【0008】　遺傳性CAPS疾病穆-韋二氏症候群(Muckle-Wells syndrome，MWS)、家族性寒冷自體發炎症候群及新生兒發作性多系統發炎性疾病係由NLRP3之功能獲得型突變引起，因此將NLRP3定義為發炎過程之關鍵組分。NLRP3亦參與多種複雜疾病(尤其包括代謝失調，諸如2型糖尿病、動脈粥樣硬化、肥胖症及痛風)之致病機制。

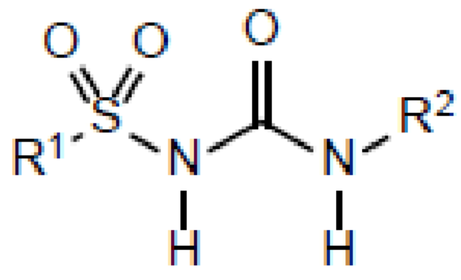
【0009】　NLRP3在中樞神經系統疾病中之作用正在顯現，且亦已顯示肺病受NLRP3影響。此外，NLRP3在肝病、腎病及衰老之發生中起作用。許多該等相關性係使用具有組成型NLRP3活化之小鼠來定義，但亦已瞭解該等疾病中NLRP3之特異性活化。在2型糖尿病中，胰島類澱粉多肽在胰臟中之沈積使NLRP3及IL-1β信號傳導活化，從而引起細胞死亡及發炎。

【0010】　需要提供具有改良之藥理學及/或生理學及或物理化學性質之化合物及醫藥組合物及/或提供已知化合物及醫藥組合物之可用替代物之彼等化合物及醫藥組合物。

【發明內容】

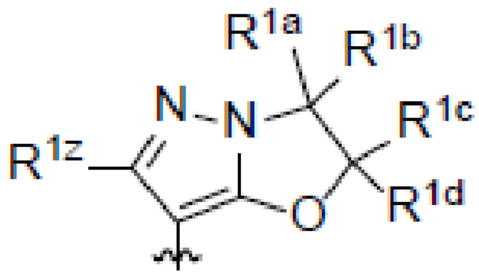
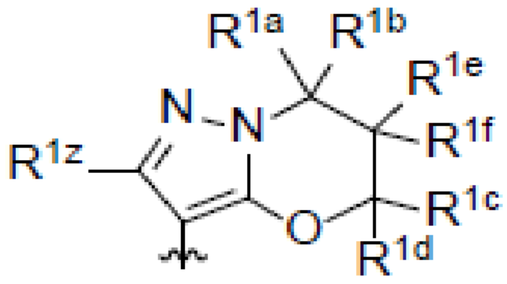
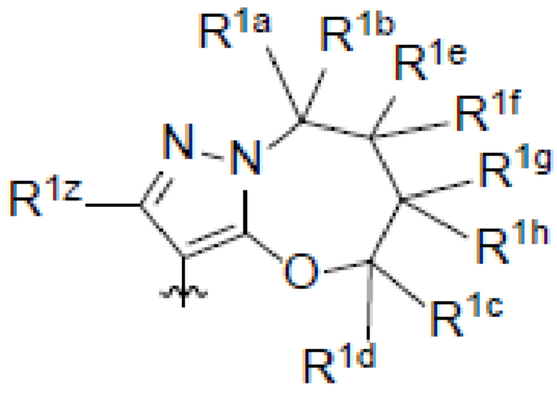
【0011】　本揭示案提供可用於抑制發炎體(諸如NLRP3發炎體)之化合物及醫藥組合物。該等化合物及醫藥組合物亦可用於調節介白素。所揭示之化合物具有期望分子量、物理-化學性質及親脂性，該等特徵有助於達成治療效能且減少非預期之不利因素。

【0012】　本揭示案提供具有式(I)結構之化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物、前藥或互變異構物，其中：

R^1係  、  或  ；

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

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

每一R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}獨立地選自H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{11a}$、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、該C_2-C_6烯基、該C_4-C_8環烯基、該C_2-C_6炔基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_6芳基、該3員至7員雜環基及該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基；或

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

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

在存在時，兩個變位基團R^{1a}及R^{1b}；R^{1c}及R^{1d}；R^{1e}及R^{1f}；或R^{1g}及R^{1h}可形成側氧基；

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、5員至7員雜環基、5員雜芳基、含有6至11個環原子之6員雜芳基或$-NR^{2g}R^{2h}$；其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該5員至7員雜環基、該5員雜芳基及該含有6至11個環原子之6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個取代基取代，或視情況該等取代基中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成環；

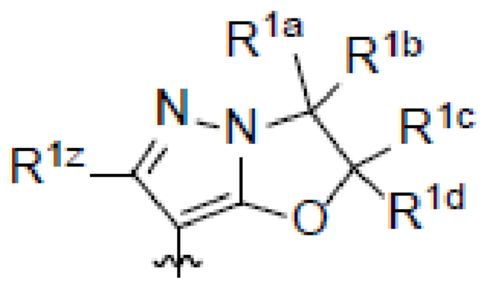
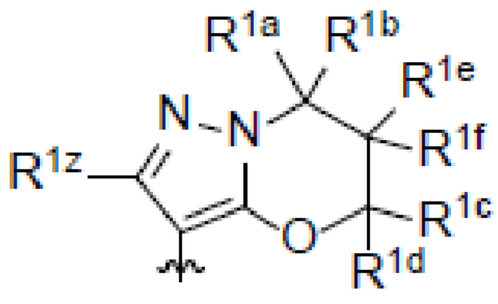
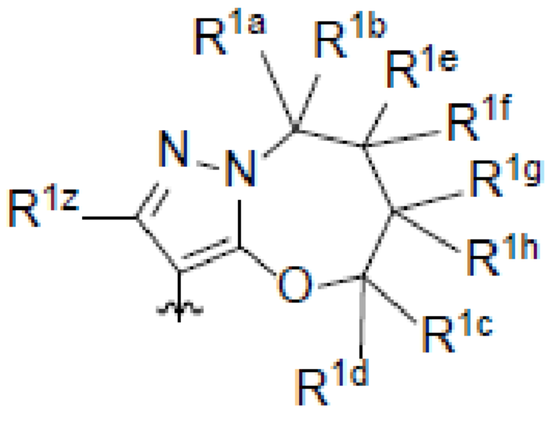
每一R^{2g}及R^{2h}獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基，其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_6芳基、該3員至7員雜環基及該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基；

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

基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基；且

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

【0013】　在一態樣中，提供式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物、前藥及互變異構物，其中：

R^1係  、  或  ；

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

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

每一R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}獨立地選自H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{11a}$、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、該C_2-C_6烯基、該C_4-C_8環烯基、該C_2-C_6炔基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_6芳基、該3員至7員雜環基及該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基；或

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

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

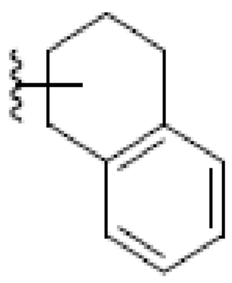
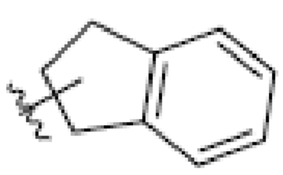
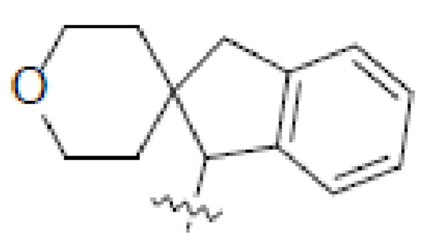
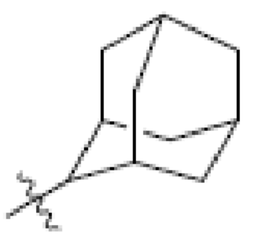
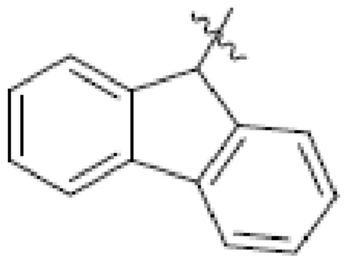
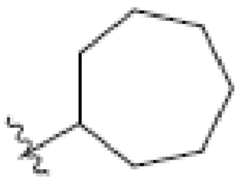
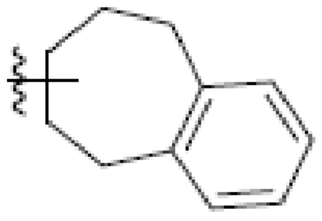
R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、5員至7員雜環基、5員

雜芳基、含有6至11個環原子之6員雜芳基或-$NR^{2g}R^{2h}$，其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該5員至7員雜環基、該5員雜芳基及該含有6至11個環原子之6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^{23a}、-$C(O)R^{23b}$、-$P(O)R^{23b}R^{24b}$、-$S(O)_2R^{23b}$、-$S(O)R^{23b}$、-$NR^{23a}R^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)R^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、-$NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基；

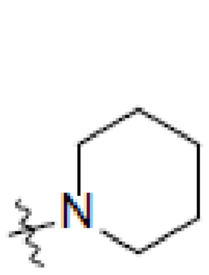
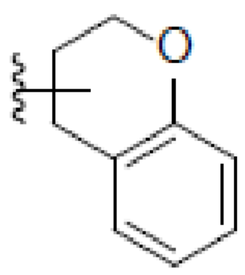
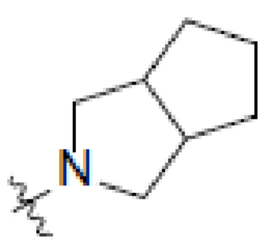
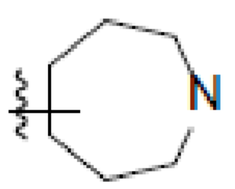
每一R^{2g}及R^{2h}獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基，其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_6芳基、該3員至7員雜環基及該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^{21a}、-$C(O)R^{21b}$、-$P(O)R^{21b}R^{22b}$、-$S(O)_2R^{21b}$、-$S(O)R^{21b}$、-$NR^{21a}R^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)R^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、-$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基；

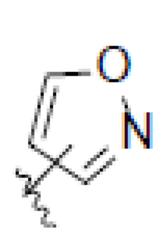
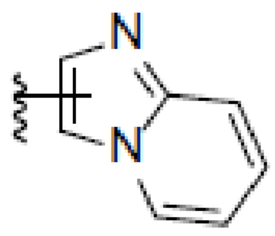
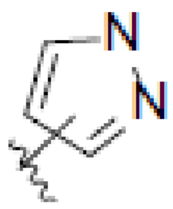
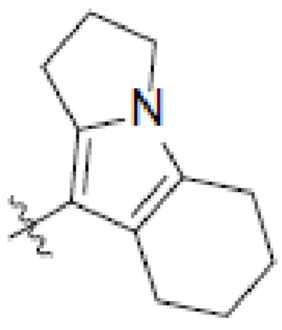
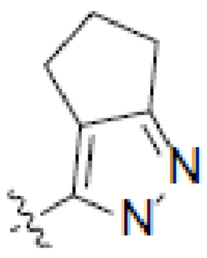
R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}及R^{24a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基；其中該C_1-C_8烷基、該C_2-C_8烯基、該C_2-C_8炔基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_4-C_8環烯基、該C_6芳基、該3員至7員雜環基及該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6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

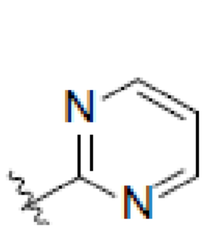
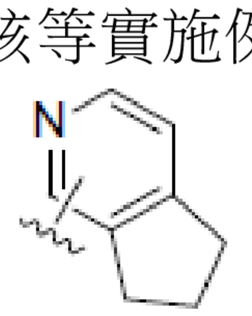
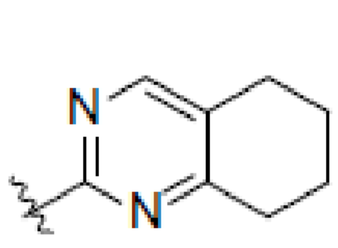
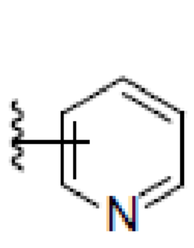
R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}及R^{24b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基；其中該C_1-C_8烷基、該C_2-C_8烯基、該C_2-C_8炔基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_4-C_8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

【0014】　在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物、前藥或互變異構物之一些實施例中，其中R^2係C_1-C_6烷基，其未經取代或經一或多個C_6芳基取代。在該等實施例中之一些中，R^2係C_3-C_{10}環烷基，其未經取代或經一或多個選自由C_1-C_6烷基及C_6芳基組成之群之取代基取代。在該等實施例中之一些中，R^2係C_5環烷基、C_6環烷基或C_7環烷基，其各自獨立地未經取代或經一或多個選自由C_1-C_6烷基及C_6芳基組成之群之取代基取代。在該等實施例中之一些中，R^2之該C_3-C_{10}環烷基係環己基、環庚基、2-金剛烷基、2,3-二氫-1H-茚-2-基或9-芴基，其各自獨立地未經取代或經一或多個選自由C_1-C_6烷基及C_6芳基組成之群之取代基取代。在該等實施例中之一些中，R^2之該C_3-C_{10}環烷基係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、 、  及  。

【0015】　在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或

互變異構物之一些實施例中，其中R^2係5員至7員雜環基，其未經取代或經一或多個C_1-C_6烷基取代。在該等實施例中之一些中，R^2之該5員至7員雜環基係選自由以下組成之群：  、  、  及  。

【0016】　在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物之一些實施例中，其中R^2係5員雜芳基，其未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：C_1-C_6烷基、C_6芳基、側氧基及-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基。在該等實施例中之一些中，該5員雜芳基含有2個氮。在該等實施例中之一些中，R^2之該5員雜芳基係選自由以下組成之群：  、  、  、  及  。

【0017】　在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物之一些實施例中，其中R^2係含有6至11個環原子之6員雜芳基，其未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_6芳基、-OR^{23a}、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_6烯基、-CN及-$NR^{23a}R^{24a}$。在該等實施例中之一些中，R^2係含有2個氮之含有6至11個環原子之6員雜芳基。在該等實施例中之一些中，R^2之該6員雜芳基係選自由以下組成之群：  、  、  及  。

【0018】　本揭示案提供醫藥組合物，其包含一或多種本揭示案之化合物，例如式(I)化合物或本文所詳述之任何變化形式或表1中化合物編號1至82中之一或

多者及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物，及醫藥學上可接受之載劑。

【0019】　本揭示案提供治療病症之方法，其包括投與有效量之一或多種本揭示案之化合物(例如式(I)化合物或本文所詳述之任何變化形式或表1中化合物編號1至82中之一或多者及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物)之步驟，以藉此治療有需要之受試者之病症。

【0020】　本揭示案提供治療病症之方法，其包括投與有效量之一或多種本揭示案之醫藥組合物之步驟，以藉此治療有需要之受試者之病症。

【0021】　本揭示案提供一或多種本揭示案之化合物，例如式(I)化合物或本文所詳述之任何變化形式或表1中化合物編號1至82中之一或多者及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物，或一或多種本揭示案之醫藥組合物，其用於治療有需要之受試者之病症。

【0022】　本揭示案提供一或多種本揭示案之化合物(例如式(I)化合物或本文所詳述之任何變化形式或表1中化合物編號1至82中之一或多者及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物)之用途，其用於治療有需要之受試者之病症。

【0023】　本揭示案提供一或多種本揭示案之醫藥組合物之用途，其用於治療有需要之受試者之病症。

【0024】　本揭示案提供一或多種本揭示案之化合物(*例如*式(I)化合物或本文所詳述之任何變化形式或表1中化合物編號1至82中之一或多者及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物)之用途，其用於製造用於治療病症之藥劑。

【0025】　本揭示案提供一或多種本揭示案之醫藥組合物之用途，其用於製造

用於治療病症之藥劑。

【0026】　在一些實施例中，病症對發炎體抑制有反應。

【0027】　在一些實施例中，病症對抑制NLRP3發炎體之活化有反應。

【0028】　在一些實施例中，病症係免疫系統、肝臟、肺、皮膚、心血管系統、腎臟系統、胃腸道、呼吸系統、內分泌系統、中樞神經系統之病症，或係癌症或其他惡性病，或係由病原體引起或與病原體相關。

【0029】　本揭示案提供調節生物靶標之活性之方法，其包括使該生物靶標暴露於一或多種本揭示案之化合物(*例如*式(I)化合物或本文所詳述之任何變化形式或表1中化合物編號1至82中之一或多者及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物)之步驟。

【0030】　本揭示案提供調節生物靶標之活性之方法，其包括使該生物靶標暴露於一或多種本揭示案之醫藥組合物之步驟。

【0031】　生物靶標可選自由以下組成之群：NLRP3發炎體、IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22、IL-33及Th17細胞。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0032】　本申請案主張2018年7月20日提出申請之美國臨時申請案第62/701,358號之權益，該臨時申請案之內容係以全文引用的方式併入本文中。

定義

【0033】　如在整個本揭示案中所使用，除非另有指示，否則以下術語應理解為具有以下含義。若術語缺失，則以如熟習此項技術者已知之習用術語為準。

【0034】　亦應注意，對於本文之文字說明、方案、實例及表格中之具有不飽和化合價之任一碳以及任一雜原子，均假定其具有足夠氫原子數以使化合價達

到飽和。

【0035】　如本文所闡述，本揭示案之化合物可視情況經一或多個取代基取代，諸如本文所概述或如由本揭示案之特定類別、亞類及物質所例示之彼等取代基。一般而言，術語「經取代」係指用指定取代基置換給定結構中之氫原子。本揭示案所設想之取代基組合通常係使得形成穩定或化學上可行化合物之彼等組合。

【0036】　如本文所用，術語「包括」、「含有」及「包含」係以其開放、非限制性意義使用。

【0037】　如本揭示案中所用之冠詞「一(a及an)」可指一個或一個以上(亦即指至少一個)之該冠詞之文法受詞。舉例而言，「元素」可意指一種元素或一種以上元素。

【0038】　除非另有指示，否則如本揭示案中所用之術語「及/或」可意指「及」或「或」。

【0039】　為提供更簡明之說明，本文給出之一些定量表述不經術語「約」限定。應理解，不論是否明確使用術語「約」，本文中所給出之每個量均欲指實際給定值，且由於此給定值之實驗及/或量測條件，其亦欲指此給定值之近似值，其可基於此項技術中之一般技術合理地推斷，包括等效物及近似值。每當產率係以百分比給出時，此產率係指給出該產率之實體的質量相對於相同實體在特定化學計量條件下可獲得之最大量。除非另外指示，否則以百分比給出之濃度係指質量比。

【0040】　「患者」或「受試者」可涵蓋哺乳動物及非哺乳動物二者。哺乳動物之實例可包括(但不限於)哺乳動物綱(*Mammalia*)之任一成員：人類；非人類靈長類動物，諸如黑猩猩、猴、狒狒或恆河猴以及其他猿及猴物種；農場動

物，諸如牛、馬、綿羊、山羊及豬；伴侶動物，諸如兔、狗及貓；實驗室動物，包括嚙齒類動物，諸如大鼠、小鼠及天竺鼠；及諸如此類。非哺乳動物之實例包括(但不限於)鳥、魚及諸如此類。「患者」或「受試者」可包括人類及動物二者。在一些實施例中，患者或受試者係人類。

【0041】　術語「抑制劑」可指阻斷或以其他方式干擾特定生物學活性之分子，諸如化合物、藥物、酶或激素。

【0042】　術語「有效量」或「治療有效量」在結合一或多種化合物或醫藥組合物使用時可指足以提供期望生物結果之該一或多種化合物或醫藥組合物之量。該結果可為降低及/或緩和病症之徵象、症狀或病因或生物系統之任何其他期望變化。舉例而言，對於治療用途而言，「有效量」可係使病症在臨床上顯著減輕所需之如本文所揭示之包含一或多種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、同分異構物、前藥及互變異構物之醫藥組合物的量。任一個別情形下之適當「有效量」可由熟習此項技術者使用常規實驗來確定。因此，表述「有效量」通常可指活性物質具有治療效應之量。在本發明情形下，活性物質可係發炎體抑制劑。

【0043】　如本文所用，術語「治療(treat或treatment)」欲指示延緩病症之發生；預防病症之發生；及/或減輕將發生或預計發生之此等症狀之嚴重程度。因此，該等術語可包括改善現有病症症狀；預防其他症狀；改善或預防症狀之潛在病因；抑制病症，例如阻滯病症之發生；減輕病症；使病症消退；減輕由病症引起之症狀；或終止或緩和病症之症狀。

【0044】　術語「醫藥學上可接受」或「藥理學上可接受」可指不會在生物學上或其他方面不期望之材料，亦即該材料可投與個體而不引起任何實質上不期望之生物學效應或以有害方式與含有其之組合物之任一組分相互作用。

【0045】　如本揭示案中所用之術語「載劑」可涵蓋載劑、賦形劑及稀釋劑，且可意指參與將本揭示案之醫藥劑(諸如一或多種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、同分異構物、前藥及互變異構物)自受試者身體之一個器官或部分攜載或運輸至身體之另一器官或部分之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。載劑應基於相容性及期望劑型之釋放曲線性質進行選擇。例示性載劑材料可包括(例如)黏合劑、助懸劑、崩解劑、填充劑、表面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、潤濕劑、稀釋劑、噴霧乾燥分散液及諸如此類。例如，參見Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences,* Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975。

【0046】　如本文所用之術語「IC_{50}」可指將可量測之活性、表型或反應(例如諸如腫瘤細胞等細胞之生長或增殖)抑制50%之濃度。IC_{50}值可(例如)藉由眼或藉由使用適當曲線擬合或統計軟體自適當劑量-反應曲線來估計。更準確地，IC_{50}值可使用非線性回歸分析來測定。

【0047】　如本揭示案中所用之術語「投與(administered、administration或administering)」可指直接向受試者投與本揭示案之一或多種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物。

【0048】　如本文所用，「烷基」可意指具有1至10個碳原子之直鏈或具支鏈飽和鏈。代表性飽和烷基包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正

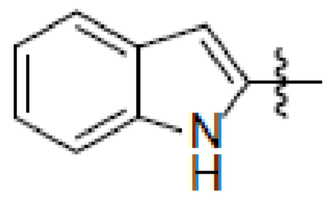
己基及諸如此類，以及更長烷基，諸如庚基及辛基及諸如此類。烷基可未經取代或經取代。含有三個或更多個碳原子之烷基可係直鏈或具支鏈。如本文所用，「低碳數烷基」意指具有1至6個碳原子之烷基。

【0049】　如本文所用，「烯基」可包括含有2至12個碳原子之無支鏈或具支鏈烴鏈。「烯基」含有至少一個雙鍵。烯基之雙鍵可係非共軛的或與另一不飽和基團共軛。烯基之實例可包括(但不限於)乙基烯基、乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基及諸如此類。烯基可未經取代或經取代。如本文所定義之烯基亦可為具支鏈或直鏈的。

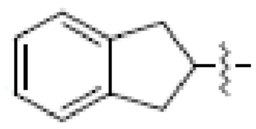
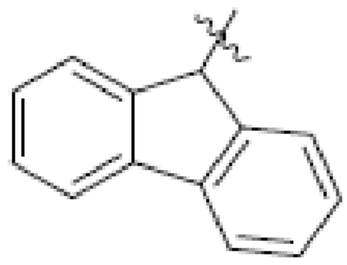
【0050】　如本文所用，「炔基」可包括含有2至12個碳原子之無支鏈或具支鏈不飽和烴鏈。「炔基」含有至少一個三鍵。炔基之三鍵可係非共軛的或與另一不飽和基團共軛。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基、4-丁基-2-己炔基及諸如此類。炔基可未經取代或經取代。

【0051】　術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

【0052】　術語「鹵代烷基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代之如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及諸如此類。

【0053】　與同本文所述之環系統有關之術語(例如環烷基、環烯基、芳基、雜環基及雜芳基)結合使用之術語「環原子」係指系統中所存在之環原子總數。因此，「環原子」不包括連接至環之取代基中所存在之原子。因此，「環原子」數包括稠環中所存在之所有原子。舉例而言，2-吲哚基環  視為

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

【0054】　「環烷基」係指具有3至20個環碳原子、例如3至15個環原子、例如3至12個環原子之飽和全碳單環(亦即，C_3-C_{20}環烷基)。在某些實施例中，環烷基為單環(「單環環烷基」)，或含有稠合、橋接或螺合環系統(諸如二環系統(「二環環烷基」))且可係飽和的。「環烷基」包括其中如上文所定義之環烷基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點係在環烷基環上，且在此等情況下，所陳述之碳原子數繼續指定含有連接點之環烷基環中之碳數。環烷基之實例包括環己基、環庚基、2-金剛烷基( )、2-(2,3-二氫-1H-茚)()及9-芴基()。如上所述，環烷基環可進一步由環原子數表徵。舉例而言，環己基環係具有6個環原子之C_6環烷基環，而2-(2,3-二氫-1H-茚)係具有9個環原子之C_5環烷基環。此外，例如9-芴基係具有13個環原子之C_5環烷基環，且2-金剛烷基係具有10個環原子之C_6環烷基。

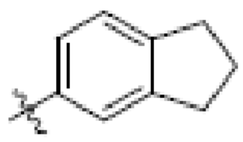
【0055】　在某些實施例中，C_3-C_{10}環烷基具有3至14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烷基具有3至10個環原子。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烷基具有3至12個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烷基具有3至7個環原子。在某些實施例中，C_3-C_9環烷基具有3至14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_9環烷基具有3至10個環原子。在某些實施例中，C_3-C_9環烷基具有3至9個環原子。在某些實施例中，C_3-C_8環烷基具有3至8個環原子。在某些實施例中，C_3-C_8環烷基具有3至14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烷基具有3至14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烷基具有3至10個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烷基具有3至7

個環原子。

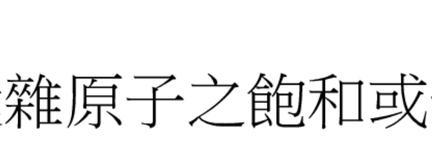
【0056】　如本文所用，術語「環烯基」可指每個環具有3至18個碳原子之部分飽和、單環、稠合或螺合多環全碳環且含有至少一個雙鍵。「環烯基」包括其中如上文所定義之環烯基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點係在環烯基環上，且在此等情況下，所陳述之碳原子數繼續指定含有連接點之環烯基環中之碳數。環烯基環可進一步由環原子數表徵。環烯基之實例包括1-環己-1-烯基及環戊-1-烯基。

【0057】　在某些實施例中，環烯基具有3至14個環原子。在某些實施例中，環烯基具有3至10個環原子。在某些實施例中，環烯基具有3至9個環原子。在某些實施例中，環烯基具有3至7個環原子。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烯基具有3至14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烯基具有3至10個環原子。在某些實施例中，C_3-C_9環烯基具有3至9個環原子。在某些實施例中，C_3-C_8環烯基具有3至8個環原子。在某些實施例中，C_3-C_8環烯基具有3至14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烯基具有3至14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烯基具有3至10個環原子。在某些實施例中，C_3-C_7環烯基具有3至7個環原子。

【0058】　如本文所用之術語「芳基」係指全碳芳香族單環或其中至少一個環為芳香族之多重縮合全碳環系統。舉例而言，在某些實施例中，芳基具有5至20個環碳原子、5至14個環碳原子或5至12個環碳原子。芳基亦包括具有約9至20個碳原子之多重縮合環系統(例如，包含2、3或4個環之環系統)，其中至少一個環為芳香族且其中其他環可為芳香族或非芳香族(亦即，環烷基)。「芳基」包括其中如上文所定義之芳基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合之環系統，且其中連接點係在芳基環上，且在此等情況下，所陳述之碳原子數繼續指定含有連接點之芳基環中之碳原子數。芳基之實例包括苯基

及5-(2,3-二氫-1H-茚)：  。如上所述，芳基環可進一步由環原子數表徵。舉例而言，苯基係具有6個環原子之C_6芳基，而5-(2,3-二氫-1H-茚)係具有9個環原子之C_6芳基。

【0059】　在某些實施例中，芳基環係具有6至14個環原子之C_6-芳基。在某些實施例中，芳基環係具有6至10個環原子之C_6芳基。在某些實施例中，芳基環係具有6至12個環原子之C_6芳基。

【0060】　如本文所用之「雜環基」係指飽和或部分不飽和非芳香族單環或非芳香族多環系統，其在環中具有至少一個雜原子(至少一個環雜原子選自氧、氮及硫)。除非另外規定，否則雜環基具有5至約20個環原子，例如5至15個環原子、例如5至10個環原子。因此，該術語包括在環中具有約1至6個環碳原子及約1至3個選自由氧、氮及硫組成之群之環雜原子之飽和或部分不飽和單環(例如3員、4員、5員、6員或7員環)。該術語亦包括在環中具有約4至9個環碳原子及約1至3個選自由氧、氮及硫組成之群之環雜原子之飽和或部分不飽和單環(例如5員、6員、7員、8員、9員或10員環)。「雜環基」包括其中如上文所定義之雜環基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點係在雜環上，且在此等情況下，所陳述之環成員數繼續指定含有連接點之雜環中之環原子數。雜環可進一步由環原子數表徵。雜環基團之實例包括六氫吡啶基(具有6個環原子之6員雜環)、氮雜環庚烷基(具有7個環原子之7員雜環)及3-色滿基(具有10個環原子之6員雜環)  。

【0061】　在某些實施例中，3員至7員雜環基具有3至7個環原子。在某些實施例中，3員至6員雜環基具有3至6個環原子。在某些實施例中，3員至5員雜環基具有3至5個環原子。在某些實施例中，3員至5員雜環基具有3至9個環原子。在

某些實施例中，3員至7員雜環基具有3至14個環原子。在某些實施例中，3員至7員雜環基具有3至12個環原子。在某些實施例中，3員至7員雜環基具有3至10個環原子。

【0062】　如本文所用之術語「雜芳基」係指單一芳香族環，其在環中除碳以外亦具有至少一個原子，其中該原子係選自由氧、氮及硫組成之群；該術語亦包括具有至少一個此芳香族環之多重縮合環系統。因此，該術語包括在環中具有約1至6個環碳原子及約1至4個選自由氧、氮及硫組成之群之環雜原子之單一雜芳基環。倘若環為芳香族，則硫及氮原子亦可以氧化形式存在。「雜芳基」包括其中如上文所定義之雜芳基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點係在雜芳基環上，且在此等情況下，環成員數繼續指定含有連接點之雜芳基環中之環成員數。雜芳基環可進一步由環原子數表徵。舉例而言，吡啶係具有6個環原子之6員雜芳基。

【0063】　在某些實施例中，雜芳基環係具有5至15個環原子之5員至6員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基環係具有5至10個環原子之5員至6員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基環係具有5至6個環原子之5員至6員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基環係具有5至12個環原子之5員至6員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基環係具有5至15個環原子之5員雜芳基。在某些實施例中，5員雜芳基具有5個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5至8個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5至9個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5至10個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5至12個環原子。在某些實施例中，雜芳基環係具有6至15個環原子之6員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基環係具有6至10個環原子之6員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基環係具有6至14個環原子之6員雜芳基。在某些實施例中，6員雜芳基具有6至13個環原子。在某些

實施例中，6員雜芳基具有6個環原子。在某些實施例中，6員雜芳基具有6至9個環原子。在某些實施例中，6員雜芳基具有6至10個環原子。在某些實施例中，6員雜芳基具有6至12個環原子。

【0064】　如本文所用之數值範圍可包括連續整數。舉例而言，表述為「0至5」之範圍將包括0、1、2、3、4及5。

【0065】　如本文所用，術語「未經取代」可意指所指定之基團不帶有超出所陳述部分之取代基(例如，化合價由氫飽和之情形)。

【0066】　如本文所用之術語「側氧基」係指「=O」基團。其亦可在本文中縮寫為C(O)或C=O。

【0067】　本揭示案係關於如本文所闡述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物，及包含一或多種如本文所闡述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之醫藥組合物。

【0068】　本揭示案係關於如本文所闡述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、水合物、溶劑合物、前藥、同分異構物、前藥或互變異構物。使用術語「鹽」、「水合物」、「溶劑合物」、「前藥」、「酯」及諸如此類意欲同樣適用於所揭示化合物之鏡像異構物、同分異構物、前藥、旋轉異構物、互變異構物、位置異構物或外消旋物之鹽、水合物、溶劑合物、前藥或酯。

【0069】　應理解，所有異構形式均包括在本揭示案內，包括其混合物。術語「異構物」可指具有相同組成及分子量，但物理及/或化學性質不同之化合物。結構差異可在於構成(幾何異構物或位置異構物)或使偏光平面旋轉之能力(立體異構物)。關於立體異構物，本揭示案之化合物可具有一或多個不對稱碳原子，且可作為外消旋物、外消旋混合物及個別鏡像異構物或非鏡像異構物存在。本

揭示案化合物之個別異構物可(例如)實質上不含其他異構物，或可係(例如)外消旋物混合物或可與所有其他異構物或其他所選異構物混合。若化合物含有雙鍵，則取代基可呈E或Z構形或順式或反式構形或前述中任一者之混合物。所揭示之分析結果可反映針對外消旋形式、鏡像異構純形式或就立體化學或構成而言任一其他形式(例如幾何異構物或位置異構物)所收集之數據。

【0070】　本揭示案之化合物可含有不對稱或手性中心，且因此以不同立體異構形式存在。術語「立體異構物」可指具有相同數目及類型之原子且在彼等原子之間共享相同鍵連結性，但三維結構不同之化合物集。術語「立體異構物」可指此化合物集中之任一成員。舉例而言，立體異構物可係鏡像異構物或非鏡像異構物。預期本揭示案化合物之所有立體異構形式以及其混合物(包括外消旋混合物)形成本揭示案之一部分。

【0071】　術語「鏡像異構物」可指彼此為不可疊合鏡像之一對立體異構物。術語「鏡像異構物」可指此立體異構物對之單一成員。術語「外消旋」可指一對鏡像異構物之1:1混合物。除非明確指示立體化學，否則本文所揭示之每一化合物可包括符合該化合物之一般結構之所有鏡像異構物(其甚至可在不存在不對稱碳之情形下存在)。化合物可呈外消旋或鏡像異構純形式，或關於立體化學之任一其他形式。本揭示案之手性中心可具有如由IUPAC 1974 Recommendations所定義之S或R構形。在所呈現之一些實例中，合成途徑可產生單一鏡像異構物或鏡像異構物混合物。在本揭示案之一些實施例中，本揭示案之化合物係鏡像異構物。在一些實施例中，本揭示案之化合物係(S)-鏡像異構物。在一些實施例中，本揭示案之化合物係(R)-鏡像異構物。在一些實施例中，本揭示案之化合物可係(+)或(-)鏡像異構物。

【0072】　術語「非鏡像異構物」可指不能藉由圍繞單鍵旋轉使其疊合之立體

異構物集。舉例而言，順式及反式雙鍵、二環系統上之內及外取代及含有多個具有不同相對構形之立體源中心之化合物可視為非鏡像異構物。術語「非鏡像異構物」可指此化合物集之任一成員。在所呈現之一些實例中，合成途徑可產生單一非鏡像異構物或非鏡像異構物混合物。本揭示案可包括本文所述化合物之非鏡像異構物。

【0073】　在一些實施例中，本揭示案之醫藥組合物可經富集以主要提供本文所述化合物之一種鏡像異構物。鏡像異構富集之混合物可包含(例如)至少60 mol%或更佳至少75 mol%、至少80 mol%、至少85 mol%、至少90 mol%、至少95 mol%、至少96 mol%、至少97 mol%、至少98 mol%、至少99 mol%、至少99.5 mol%或甚至100 mol%之一種鏡像異構物。在一些實施例中，富含一種鏡像異構物之本文所述組合物可實質上不含另一鏡像異構物，其中實質上不含可意指所討論之物質與另一鏡像異構物(例如)在醫藥組合物或化合物混合物中之量相比佔小於10%、或小於5%、或小於4%、或小於3%、或小於2%、或小於1%。舉例而言，若醫藥組合物化合物混合物含有98克第一鏡像異構物及2克第二鏡像異構物，則將稱其含有98 mol%之第一鏡像異構物及僅2 mol%之第二鏡像異構物。

【0074】　在一些實施例中，本揭示案之醫藥組合物可經富集以主要提供本文所揭示化合物之一種非鏡像異構物。非鏡像異構富集之混合物可包含(例如)至少60 mol%或更佳至少75 mol%、至少80 mol%、至少85 mol%、至少90 mol%、至少95 mol%、至少96 mol%、至少97 mol%、至少98 mol%、至少99 mol%、至少99.5 mol%或甚至100 mol%之一種非鏡像異構物。在一些實施例中，富含一種非鏡像異構物之本文所述組合物可實質上不含其他非鏡像異構物，其中實質上不含可意指所討論之物質與其他非鏡像異構物(例如)在醫藥組合物或化合物

混合物中之量相比佔小於10%、或小於5%、或小於4%、或小於3%、或小於2%、或小於1%。

【0075】　可基於其物理化學差異，藉由熟習此項技術者所熟知之方法(諸如藉由層析及/或分段結晶)將非鏡像異構混合物分離成其個別非鏡像異構物。鏡像異構物可藉由以下來分離：藉由與適當光學活性化合物(例如手性助劑，諸如手性醇或莫舍醯氯(Mosher's acid chloride))反應而將鏡像異構混合物轉化成非鏡像異構混合物，分離該等非鏡像異構物且將個別非鏡像異構物轉化(例如，水解)成相應之純鏡像異構物。鏡像異構物亦可藉由使用手性HPLC管柱來分離。此外，本揭示案之一些化合物可係阻轉異構物或旋轉異構形式且視為本揭示案之一部分。

【0076】　本揭示案之化合物可以其互變異構形式存在(例如，作為醯胺或亞胺基醚)。本文涵蓋所有此等互變異構形式作為本揭示案之一部分。此外，舉例而言，化合物之所有酮-烯醇及亞胺-烯胺形式均包括在本揭示案內。此外，應注意，本文所述之磺胺醯胺基脲具有互變異構形式。在整個此文件中，結構已以圖形方式表示為一種形式，但應注意，互變異構物可以平衡存在。囊括每一化合物之所有互變異構形式，但針對每一化合物僅表示一種互變異構形式，其可係主要互變異構形式或次要互變異構形式。

【0077】　本揭示案可包括本文所揭示化合物之醫藥學上可接受之鹽。「醫藥學上可接受之鹽」可接受用於人類或家畜中，且可指保留游離形式之生物有效性及性質且不會在生物學上或其他方面不期望之彼等鹽。代表性「醫藥學上可接受之鹽」可包括(例如)水溶性及水不溶性鹽，諸如乙酸鹽、胺芪磺酸鹽(amsonate)(4,4-二胺基二苯乙烯-2,2-二磺酸鹽)、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣、依地酸鈣

(calcium edetate)、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、克拉維酸鹽(clavulariate)、二鹽酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、對羥乙醯胺基苯胂酸鹽(glycollylarsanilate)、六氟磷酸鹽、己基雷瑣辛鹽(hexylresorcinate)、哈胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、鎂、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺銨鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、1,1-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽、恩波酸鹽(einbonate)、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、苦味酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺基柳酸鹽、蘇拉酸鹽(suramate)、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物及戊酸鹽。

【0078】　醫藥學上可接受之鹽亦可包括酸及鹼加成鹽二者。「醫藥學上可接受之酸加成鹽」可指保留游離鹼之生物有效性及性質且不會在生物學上或其他方面不期望之彼等鹽，且其可利用以下形成：無機酸，諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類；及有機酸，諸如(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環拉酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、甲酸、富馬酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖醛酸、月桂酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、苦杏仁酸、甲磺酸、黏液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳

清酸、草酸、棕櫚酸、撲酸(pamoic acid)、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、柳酸、4-胺基柳酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸及諸如此類。

【0079】 「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」可指保留游離酸之生物有效性及性質且不會在生物學上或其他方面不期望之彼等鹽。該等鹽可自向游離酸添加無機鹼或有機鹼來製備。衍生自無機鹼之鹽可包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及諸如此類。舉例而言，無機鹽可包括(但不限於)銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽可包括(但不限於)以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、包括天然經取代胺在內之經取代胺、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、地阿諾(deanol)、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙基胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因(procaine)、哈胺、膽鹼、甜菜鹼、苯乙苄胺、苄星青黴素、乙二胺、葡糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、三乙醇胺、胺丁三醇、嘌呤、六氫吡嗪、六氫吡啶、*N*-乙基六氫吡啶、多胺樹脂及諸如此類。

【0080】 本揭示案可包括本文所揭示化合物之兩性離子。「兩性離子」可指具有正電及負電基團二者但總體無電荷(亦即，+及-電荷在分子內平衡)之分子。舉例而言，本揭示案之化合物可包括質子化胺基及去質子化硫酸酯基。

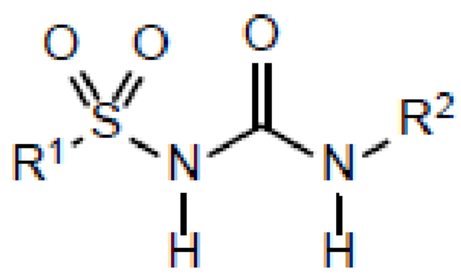
【0081】 本揭示案之化合物可作為溶劑合物存在。術語「溶劑合物」可指由溶質及溶劑形成之可變化學計量之複合物。出於本揭示案之目的，此等溶劑可不干擾溶質之生物活性。適宜溶劑之實例包括(但不限於)水、MeOH、EtOH及AcOH。其中水係溶劑分子之溶劑合物通常稱為水合物。水合物可包括含有化學計算量之水之組合物，以及含有可變量之水之組合物。

【0082】　本文所述之化合物進一步包括所有醫藥學上可接受之經同位素標記之化合物。「經同位素標記」或「經放射性標記」之化合物可係其中一或多個原子經原子質量或質量數不同於通常在自然界中所發現(亦即，天然存在)之原子質量或質量數之原子置換或取代之化合物。舉例而言，在一些實施例中，在本文所述之化合物中，氫原子經一或多個氘或氚置換或取代。本揭示案之某些經同位素標記之化合物(例如，納入放射性同位素之彼等化合物)可用於藥物及/或受質組織分佈研究中。放射性同位素氚(亦即^{3}H)及碳14 (亦即^{14}C)鑒於其易於納入及現成偵測手段可尤其用於此目的。經較重同位素(諸如氘，亦即^{2}H)取代可因具有更強代謝穩定性而提供某些治療優勢，例如活體內半衰期延長或劑量需求減少，且因此可在一些情況下較佳。在一些實施例中，化合物包含至少一個氘原子。舉例而言，本揭示案之化合物中之一或多個氫原子可經氘置換或取代。在一些實施例中，化合物包含兩個或更多個氘原子。在一些實施例中，化合物包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個氘原子。可納入本文所述化合物中之適宜同位素包括(但不限於) ^{2}H (對於氘亦寫為D)、^{3}H (對於氚亦寫為T)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S、^{36}Cl 、^{82}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I及^{131}I。經正電子發射同位素(諸如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N)取代可用於正電子發射斷層掃描(PET)研究中。

【0083】　本文所揭示化合物之經同位素標記之化合物通常可藉由遵循與本文方案及/或實例中所揭示之彼等程序類似之程序、藉由用適當同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

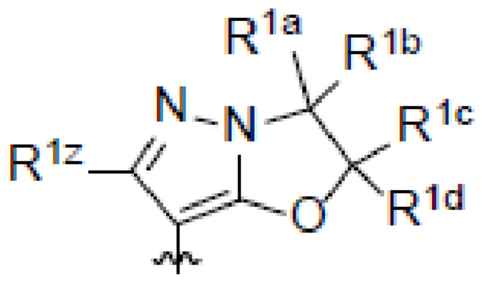
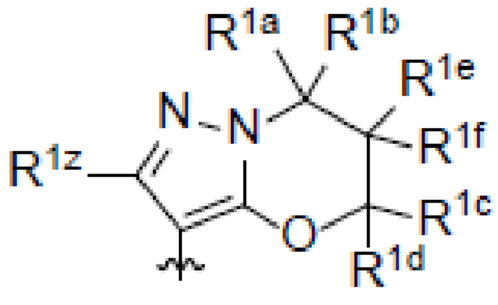
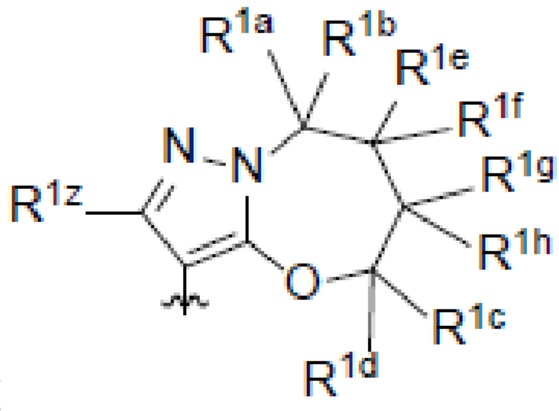
化合物

【0084】　本揭示案提供具有式(I)結構之化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物、前藥或互變異構物，其中：

R^1係  、  或  ；

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

每一R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}獨立地選自H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{11a}、-OR^{11a}、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、該C_2-C_6烯基、該C_4-C_8環烯基、該C_2-C_6炔基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_6芳基、該3員至7員

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

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

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

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、5員至7員雜環基、5員雜芳基、含有6至11個環原子之6員雜芳基或-$NR^{2g}R^{2h}$；其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該5員至7員雜環基、該5員雜芳基及該含有6至11個環原子之6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個取代基取代，或視情況該等取代基中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成環；

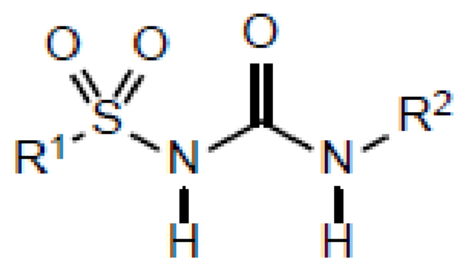
每一R^{2g}及R^{2h}獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基，其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_6芳基、該3員至7員雜環基及該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^{21a}、-$C(O)R^{21b}$、-$P(O)R^{21b}R^{22b}$、-$S(O)_2R^{21b}$、-$S(O)R^{21b}$、-

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

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

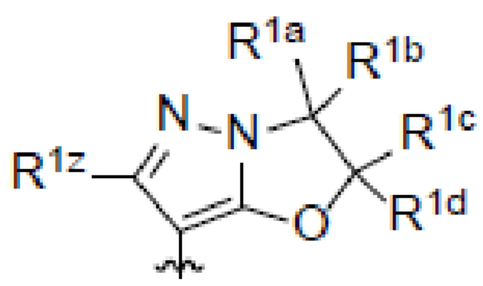
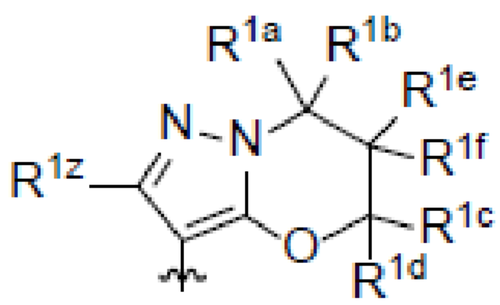
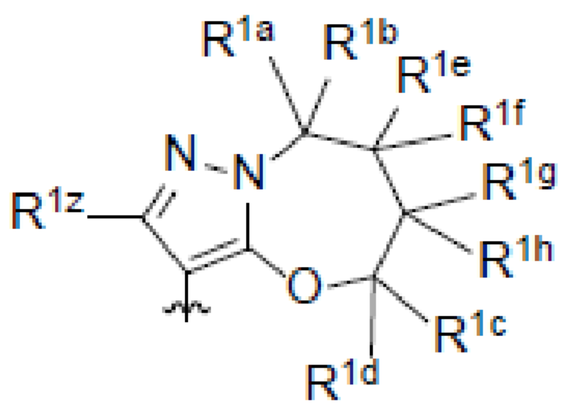
R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{21b}及R^{22b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基；其中該C_1-C_8烷基、該C_2-C_8烯基、該C_2-C_8炔基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_4-C_8環烯基、該C_6芳基、該3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

【0085】　在一些實施例中，提供具有式(I)結構之化合物，



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物、前藥及互變異構物，其中：

R^1係  、  或  ；

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

每一R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}獨立地選自H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{11a}、-OR^{11a}、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、該C_2-C_6烯基、該C_4-C_8環烯基、該C_2-C_6炔基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_6芳基、該3員至7員雜環基及該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、-OR^{11a}、-$C(O)R^{11b}$、-

$P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基；或

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

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

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、5員至7員雜環基、5員雜芳基、含有6至11個環原子之6員雜芳基或$-NR^{2g}R^{2h}$，其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該5員至7員雜環基、該5員雜芳基及該含有6至11個環原子之6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基；

每一R^{2g}及R^{2h}獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基，其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_6芳基、該3員至7員雜環基及該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_2-C_6烯

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

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

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

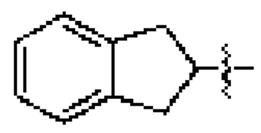
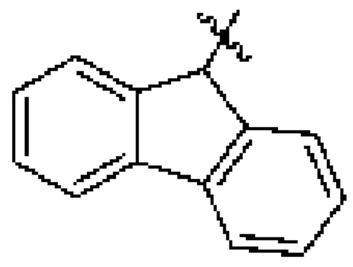
【0086】　如上文所闡述，R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、5員至7員雜環基、5員雜芳基、含有6至11個環原子之6員雜芳基或-

$NR^{2g}R^{2h}$。

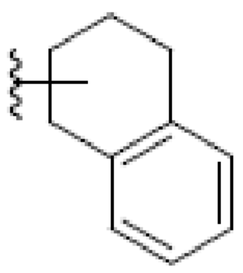
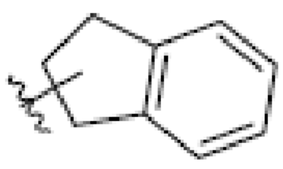
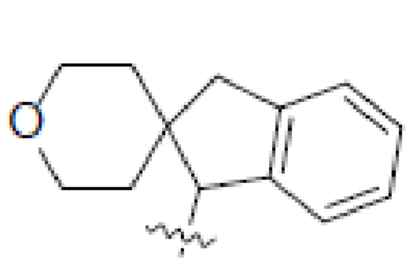
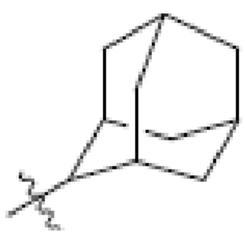
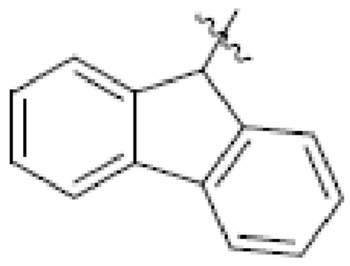
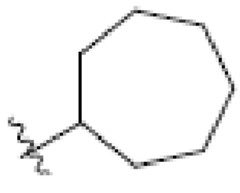
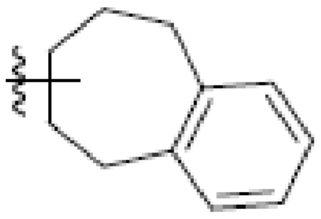
【0087】　在某些實施例中，R^2係C_1-C_6烷基。在某些實施例中，R^2係C_1烷基、C_2烷基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基或C_6烷基。在某些實施例中，R^2係經一或多個C_6芳基取代之C_1-C_6烷基。

【0088】　在某些實施例中，R^2係C_3-C_{10}環烷基。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烷基具有3至14個環原子。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烷基具有3至12個環原子。在某些實施例中，C_3-C_{10}環烷基具有3至10個環原子。在某些實施例中，R_2係具有3至9個環原子之C_3-C_9環烷基。在某些實施例中，R^2係具有3至14個環原子之C_3-C_9環烷基。在某些實施例中，R_2係具有3至10個環原子之C_3-C_9環烷基。在某些實施例中，R_2係具有3至8個環原子之C_3-C_8環烷基。在某些實施例中，R_2係具有3至14個環原子之C_3-C_8環烷基。在某些實施例中，R_2係具有3至14個環原子之C_3-C_7環烷基。在某些實施例中，R_2係具有3至10個環原子之C_3-C_7環烷基。在某些實施例中，R_2係具有3至7個環原子之C_3-C_7環烷基。

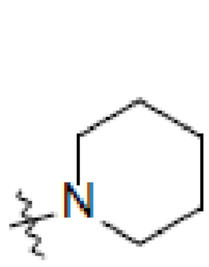
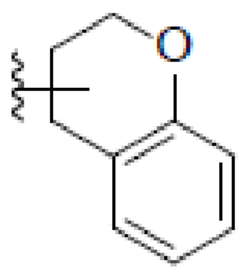
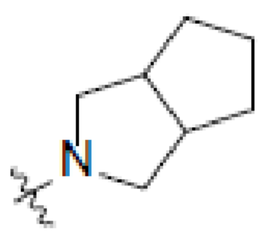
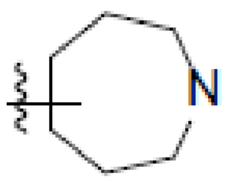
【0089】　在某些實施例中，R^2係C_5環烷基、C_6環烷基或C_7環烷基。

【0090】　環烷基之實例包括環己基、環庚基、2-金剛烷基( )、2-(2,3-二氫-1H-茚)()及9-芴基()。如上所述，環烷基環可進一步由環原子數表徵。舉例而言，環己基環係具有6個環原子之C_6環烷基環，而2-(2,3-二氫-1H-茚)係具有9個環原子之C_5環烷基環。此外，舉例而言，9-芴基係具有13個環原子之C_5環烷基環，且2-金剛烷基係具有10個環原子之C_6環烷基環。

【0091】　在某些實施例中，R^2係未經取代或經取代之C_3-C_{10}環烷基，其中該

C_3-C_{10}環烷基係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、 、  及  。在某些實施例中，R^2係C_3-C_{10}環烷基，其經一或多個選自由C_1-C_6烷基及C_6芳基組成之群之取代基取代。

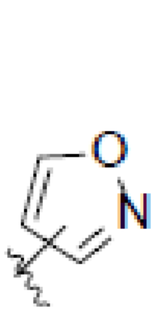
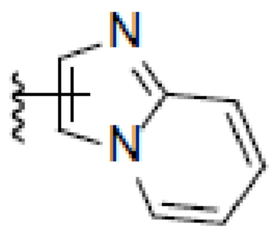
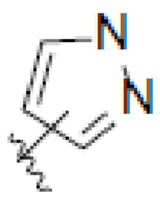
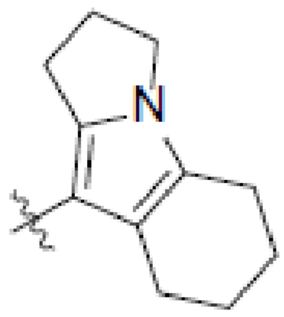
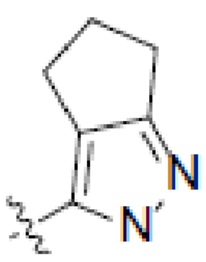
【0092】　在某些實施例中，R^2係5員至7員雜環基。在某些實施例中，5員至7員雜環基具有5至7個環原子。在某些實施例中，5員至7員雜環基具有5至9個環原子。在某些實施例中，5員至7員雜環基具有5至14個環原子。在某些實施例中，5員至7員雜環基具有5至12個環原子。在某些實施例中，5員至7員雜環基具有5至10個環原子。

【0093】　在某些實施例中，R^2係未經取代或經取代之5員至7員雜環基，其中該5員至7員雜環基係選自由以下組成之群：  、  、  及  。在某些實施例中，R^2係經一或多個C_1-C_6烷基取代之5員至7員雜環基。

【0094】　在某些實施例中，R^2係5員雜芳基。在某些實施例中，5員雜芳基具有5個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5至8個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5至9個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5至10個環原子。在某些實施例中，5員雜芳基具有5至12個環原子。

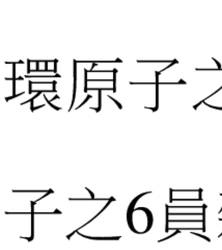
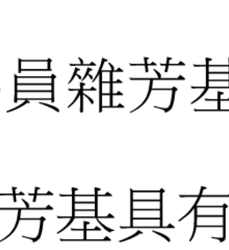
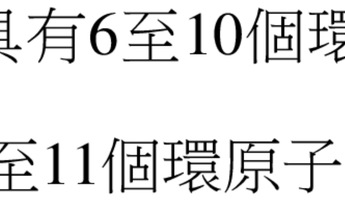
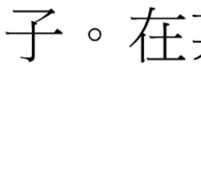
【0095】　在某些實施例中，R^2係含有1或2個氮之5員雜芳基。在某些實施例

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

【0096】　在某些實施例中，R^2係未經取代或經取代之5員雜芳基，其中該5員雜芳基係選自由以下組成之群：  、  、  、  及  。在某些實施例中，R^2係經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代之5員雜芳基：C_1-C_6烷基、C_6芳基、側氧基及-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基。

【0097】　在某些實施例中，R^2係含有6至11個環原子之6員雜芳基。在某些實施例中，含有6至11個環原子之6員雜芳基具有6個環原子。在某些實施例中，含有6至11個環原子之6員雜芳基具有6至8個環原子。在某些實施例中，含有6至11個環原子之6員雜芳基具有6至9個環原子。在某些實施例中，含有6至11個環原子之6員雜芳基具有6至10個環原子。在某些實施例中，含有6至11個環原子之6員雜芳基具有6至11個環原子。

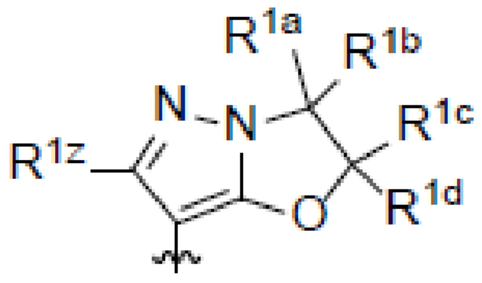
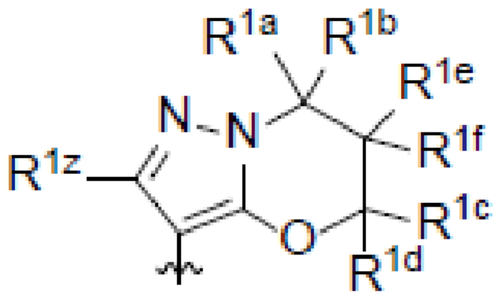
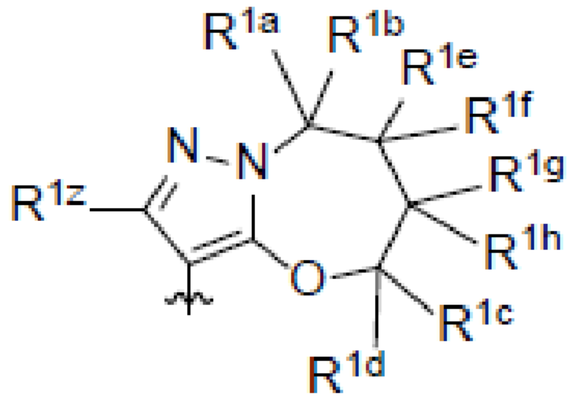
【0098】　在某些實施例中，R^2係含有6至11個環原子且含有1或2個氮之6員雜芳基。在某些實施例中，R^2係含有6至11個環原子且含有1個氮之6員雜芳基。在某些實施例中，R^2係含有6至11個環原子且含有2個氮之6員雜芳基。

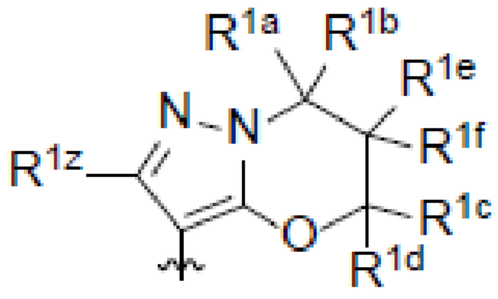
【0099】　在某些實施例中，R^2係未經取代或經取代之含有6至11個環原子之6員雜芳基，其中該含有6至11個環原子之6員雜芳基係選自由以下組成之群：  、  、  及  。在某些實施例中，R^2係經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代之含有6至11個環原子之6員雜芳基：鹵

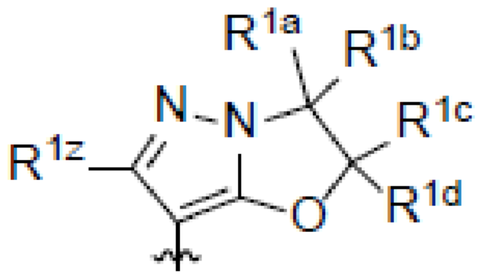
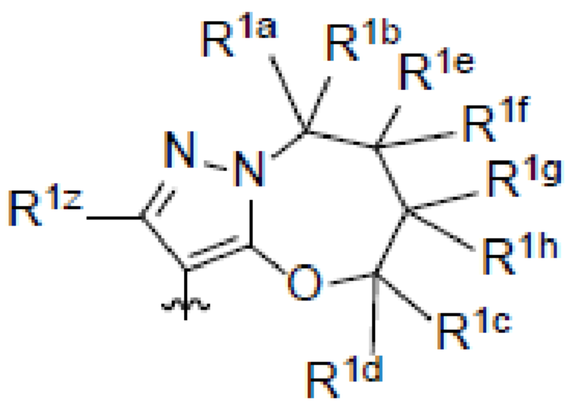
素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_6芳基、-OR^{23a}、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_6烯基、-CN及-$NR^{23a}R^{24a}$。

【0100】　在某些實施例中，R^2係-$NR^{2g}R^{2h}$。如上文所闡述，每一R^{2g}及R^{2h}獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基，其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_6芳基、該3員至7員雜環基及該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^{21a}、-$C(O)R^{21b}$、-$P(O)R^{21b}R^{22b}$、-$S(O)_2R^{21b}$、-$S(O)R^{21b}$、-$NR^{21a}R^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)R^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、-$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、-$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、-$(CH_2)_{1-4}$$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_6$芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基。在某些實施例中，R^{2g}係H且R^{2h}係D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基。

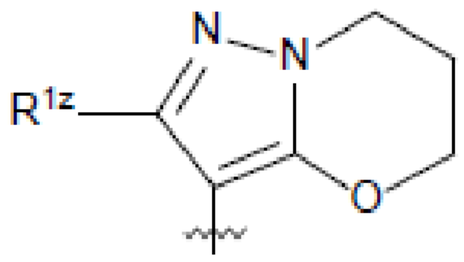
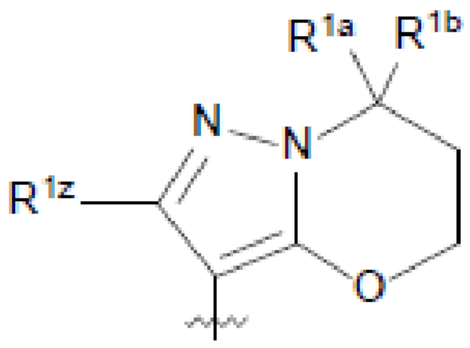
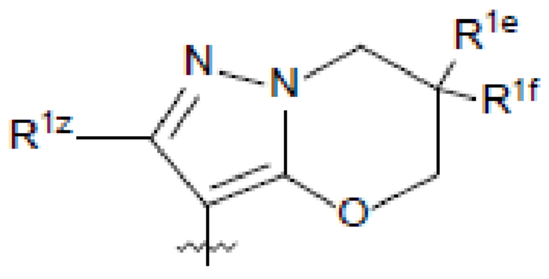
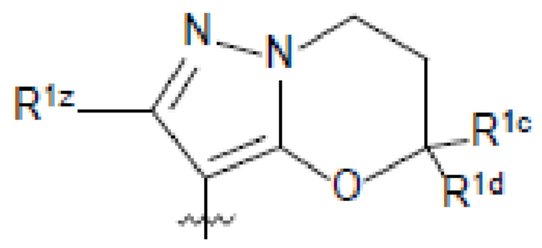
【0101】　如上文所闡述，在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：

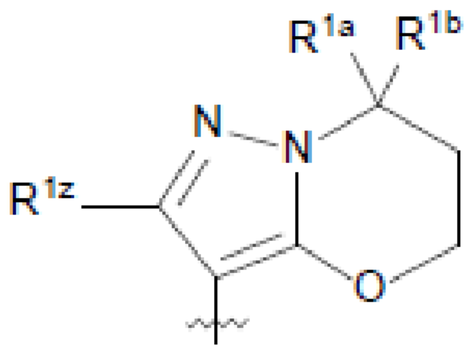
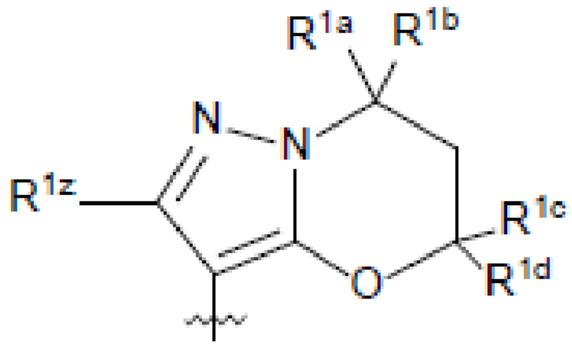
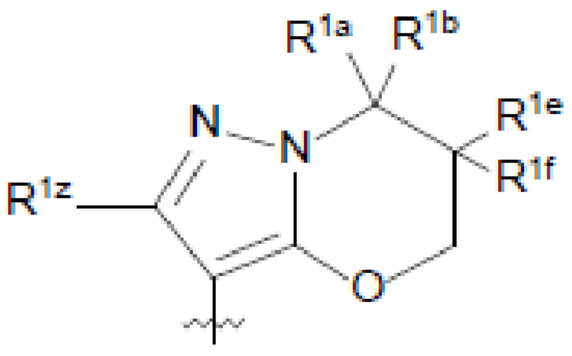

、

及

。

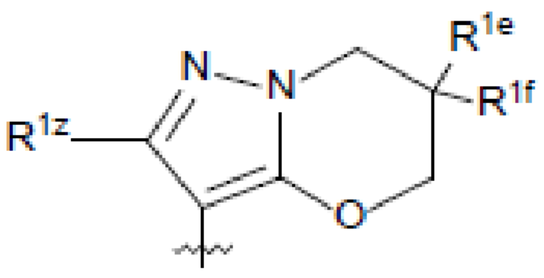
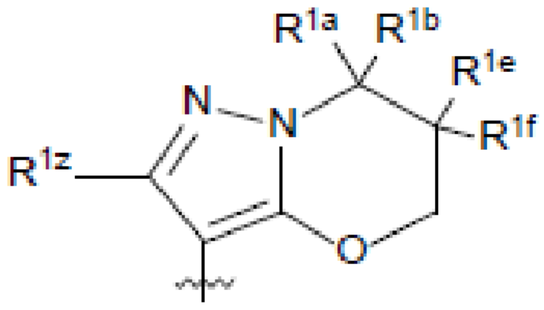
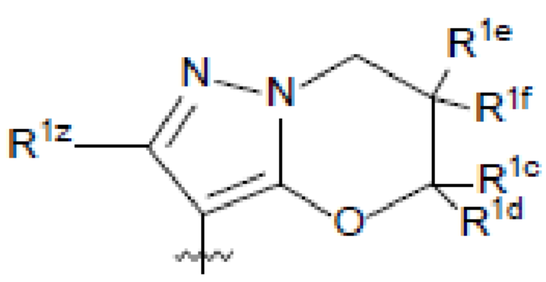


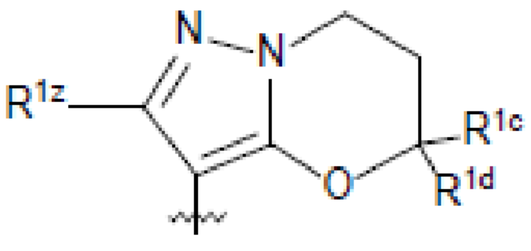
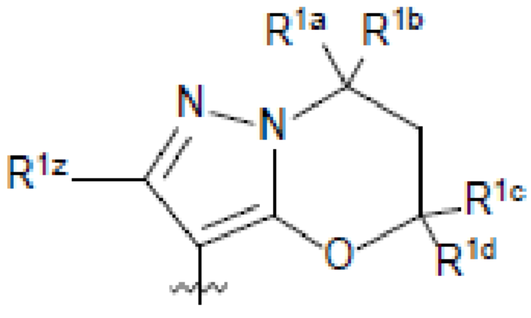
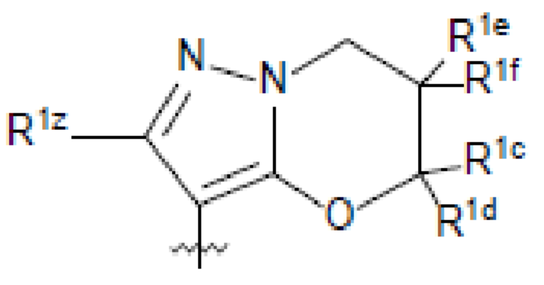
【0102】　在某些實施例中，R^1係

。在某些實施例中，R^1係

。

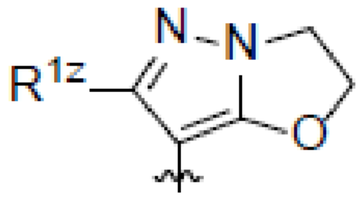
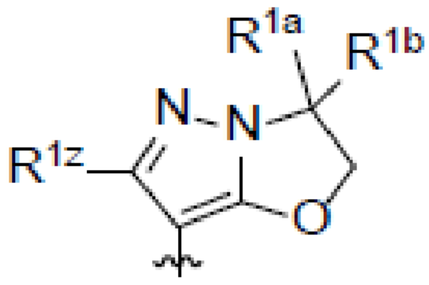
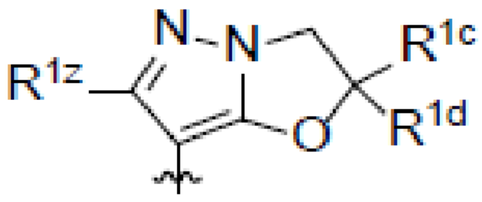
【0103】　在某些實施例中，R^{1z}係H。

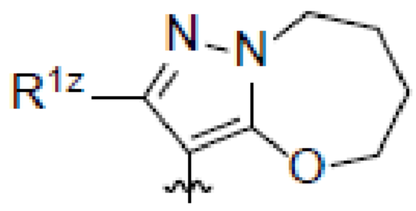
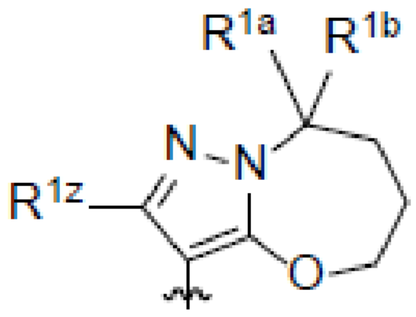
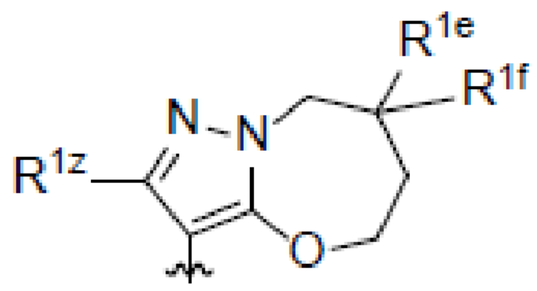
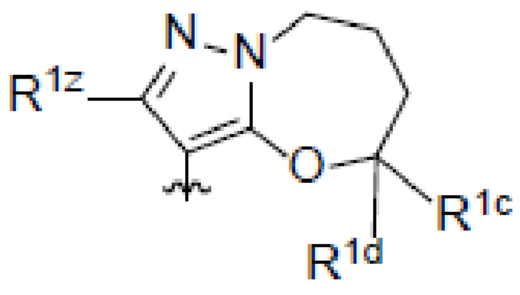
【0104】　在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。

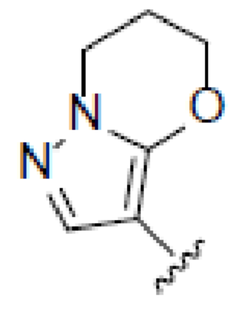
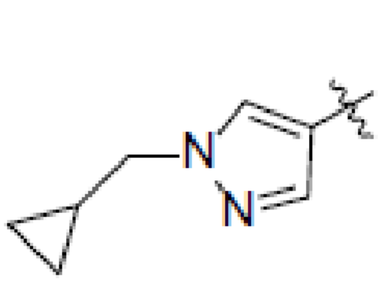
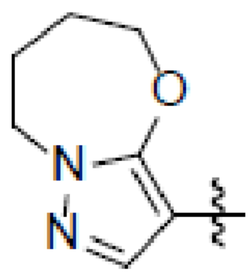
【0105】　在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：  、  及  。

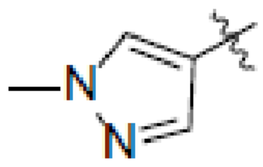
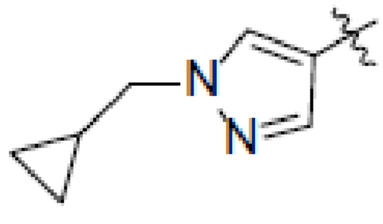
【0106】　在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：  、  及  。

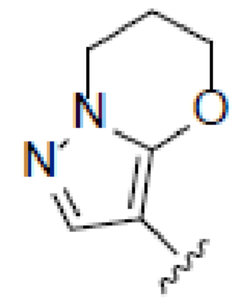
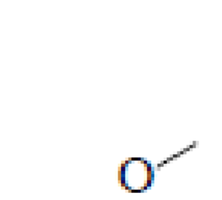
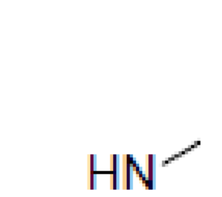
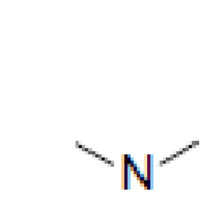
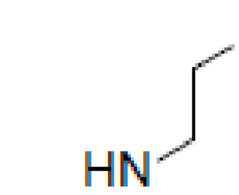
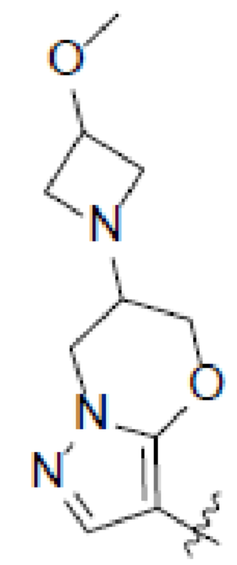
【0107】　在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：  、  及  。

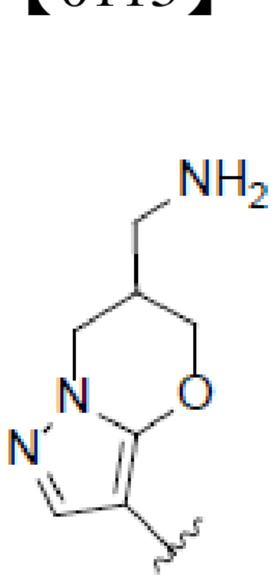
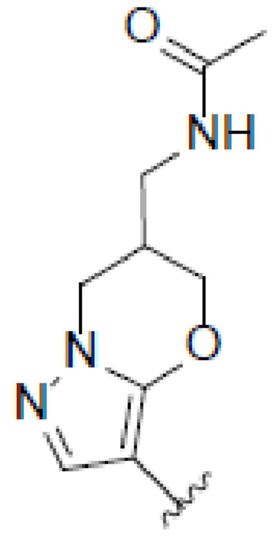
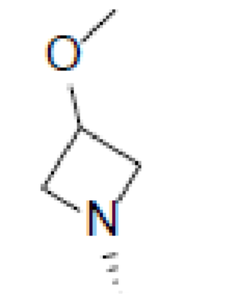
【0108】　在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。

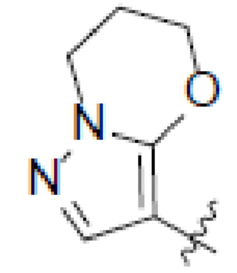
【0109】　在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係  。在某些實施例中，R^1係 。在某些實施例中，R^1係  。

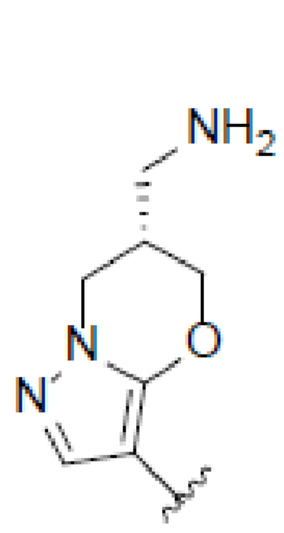
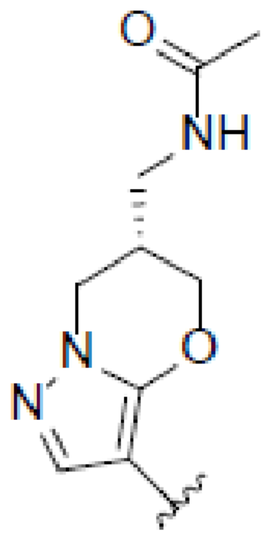
【0110】　在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：  、、、、、 、、、  及  。

【0111】　在某些實施例中，R^1係選自由  及  組成之群。

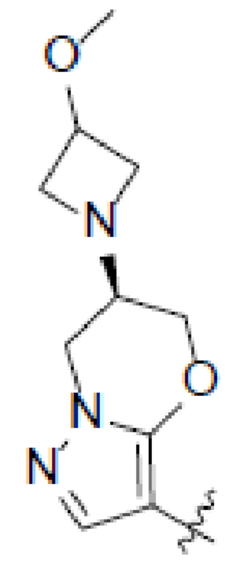
【0112】 在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、、及  。

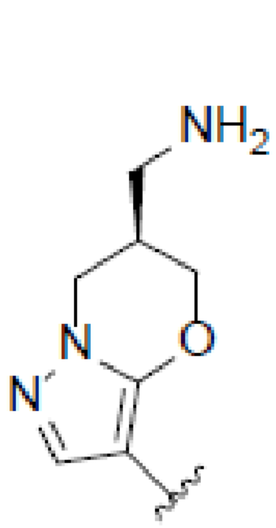
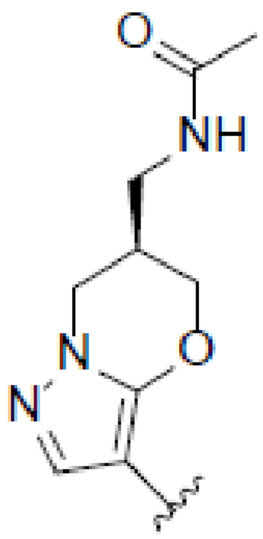
【0113】 在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：  、  及  。

【0114】 在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：  、

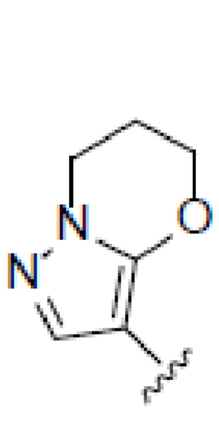
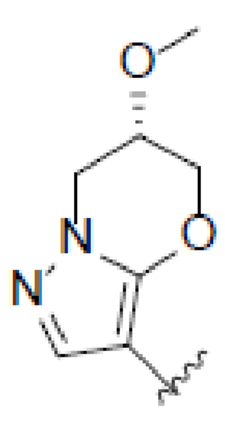
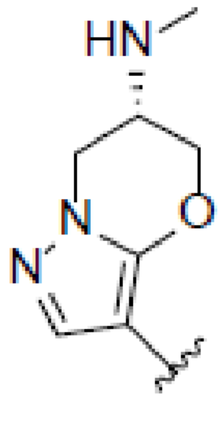
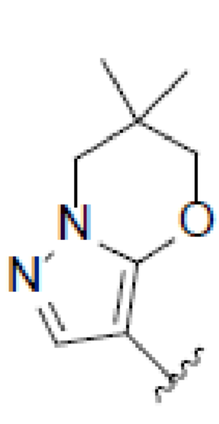
及 。

【0115】 在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：  、

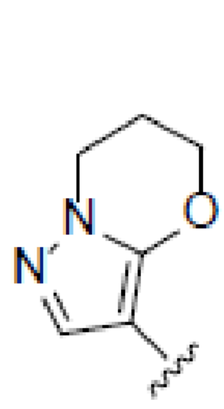
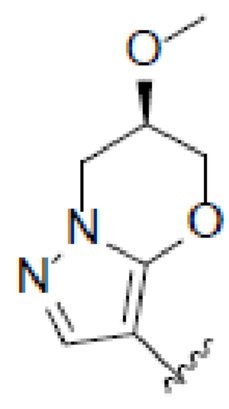
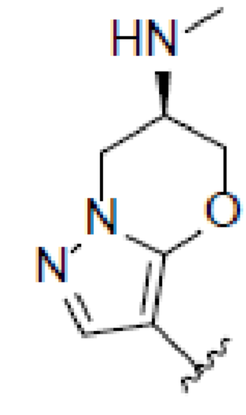
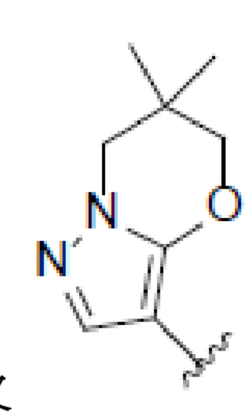



及 。

【0116】 在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：


、

、

及

。

【0117】 在某些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：


、

、

及

。

【0118】 在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}獨立地係H、鹵素、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、

-P(O)$R^{11b}R^{12b}$ 、 -$S(O)_2R^{11b}$ 、 -S(O)R^{11b} 、 -$NR^{11a}R^{12a}$ 、 -$NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 -$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}中之至少一者不係H。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}中之一者不係H。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}二者均不係H。在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}係H。

【0119】 在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}獨立地係H、鹵素、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$ 、 -$S(O)_2R^{11b}$ 、 -S(O)R^{11b} 、 -$NR^{11a}R^{12a}$ 、 -$NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 -$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}中之至少一者不係H。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}中之一者不係H。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}二者均不係H。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}係H。

【0120】 在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}獨立地係H、鹵素、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$ 、 -$S(O)_2R^{11b}$ 、 -S(O)R^{11b} 、 -$NR^{11a}R^{12a}$ 、 -$NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 -$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}中之至少一者不係H。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}中之一者不係H。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}二者均不係H。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}係H。

【0121】 在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}獨立地係H、鹵素、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$ 、 -$S(O)_2R^{11b}$ 、 -S(O)R^{11b} 、 -$NR^{11a}R^{12a}$ 、 -$NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 -$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}中之至少一者不係H。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}中之一者不係H。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}二者均不係H。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}係H。

【0122】　本揭示案之化合物可含有鹼性胺基。向本揭示案之化合物(其亦可帶有酸性部分)中納入鹼性胺基預計將以具有淨零電荷之兩性離子形式存在。兩性離子化合物可具有與弱有機酸不同之物理化學性質。值得注意的是，可存在增加體積之活體內分佈以及降低之血漿蛋白質結合。

【0123】　在某些實施例中，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之至少一者係 $-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，該3員至7員雜環基含有氮。

【0124】　在某些實施例中，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之至少一者係 $-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，該3員至7員雜環基含有氮。

【0125】　在某些實施例中，R^{1a}及R^{1b}獨立地係H、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、-

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

【0126】 在某些實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地係H、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該 C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代： $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 及-

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

【0127】　在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}獨立地係H、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，R^{1c}係H且R^{1d}係$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷

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

【0128】 在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}獨立地係H、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}及-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}及-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$。在某些實施例中，R^{1c}係H且R^{1d}係-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}及-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}及-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$。在某些實施例中，該3員至7員雜環基含有氮。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}中之至少一

者不係H。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}中之一者不係H。在某些實施例中，R^{1c}及R^{1d}二者均不係H。

【0129】 在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}獨立地係H、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，R^{1e}係H且R^{1f}係$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，該3員至7員雜環基含有氮。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}中之至少一者不係H。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}中之一者不係H。在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}二者均不係H。

【0130】 在某些實施例中，R^{1e}及R^{1f}獨立地係H、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷

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

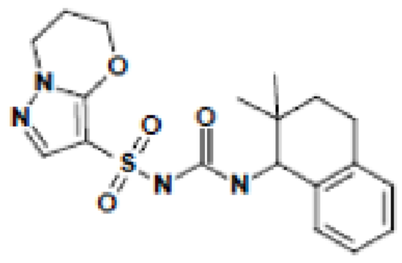
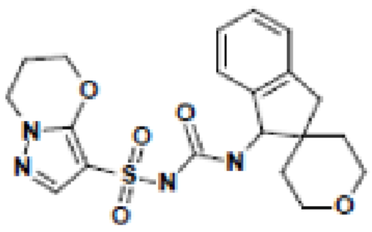
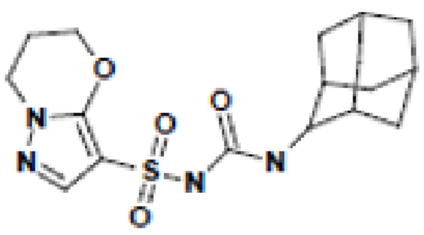
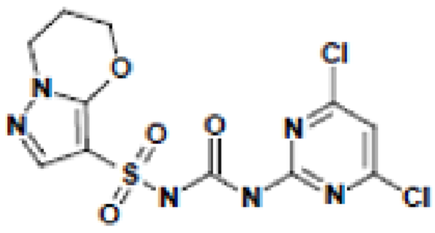
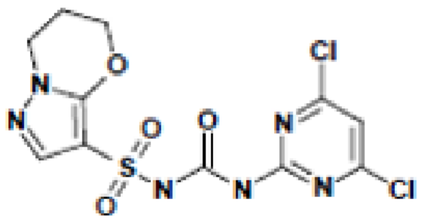
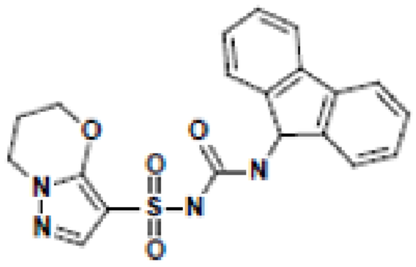
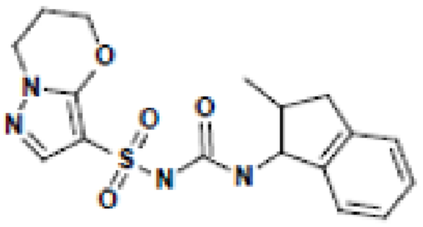
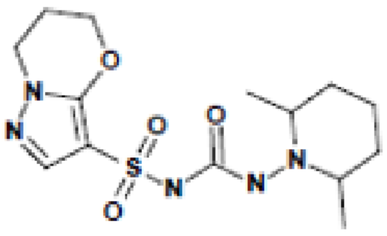
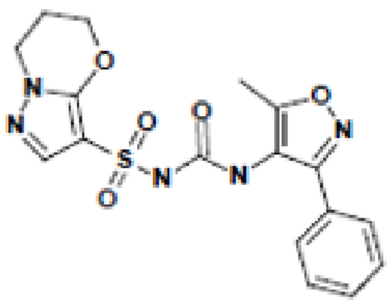
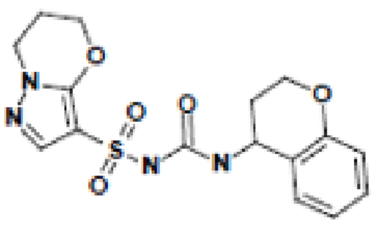
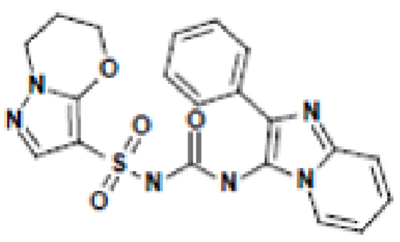
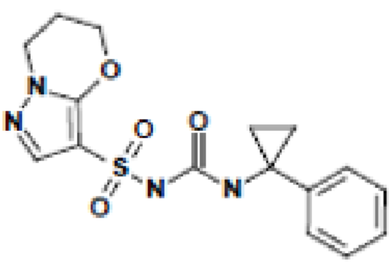
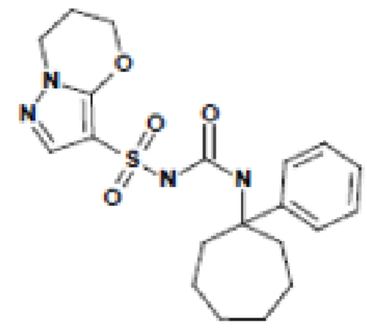
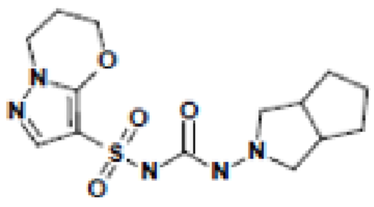
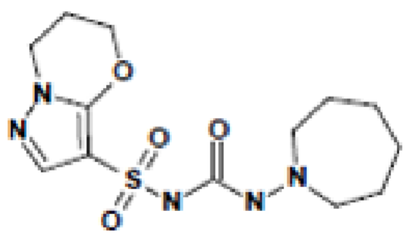
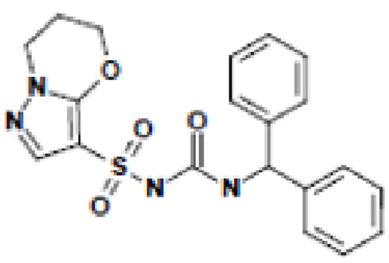
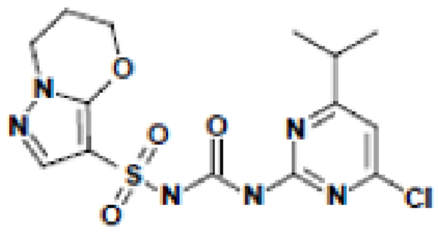
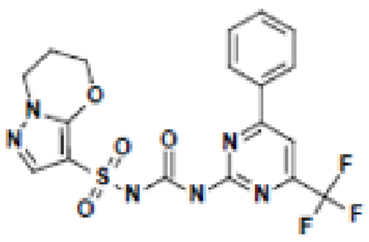
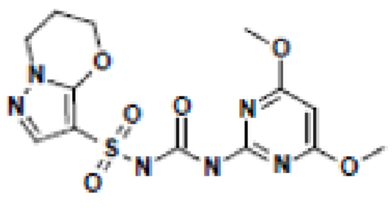
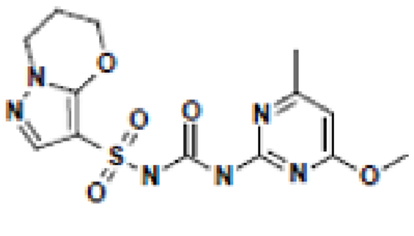
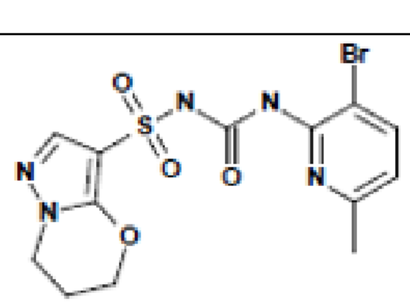
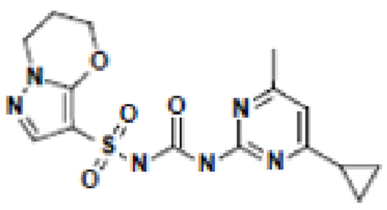
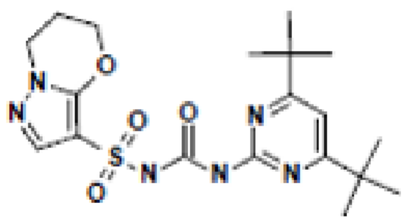
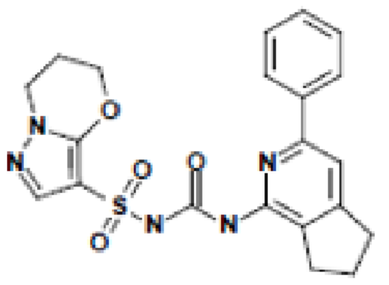
【0131】　在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}獨立地係H、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，R^{1g}係H

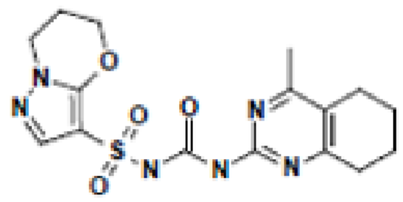
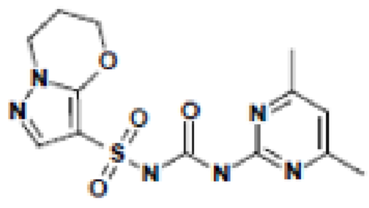
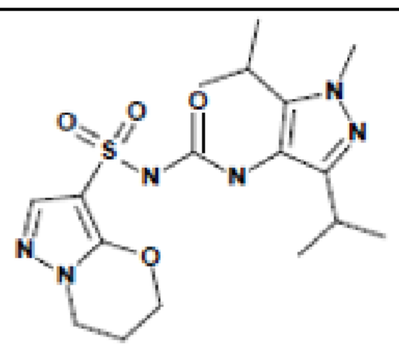
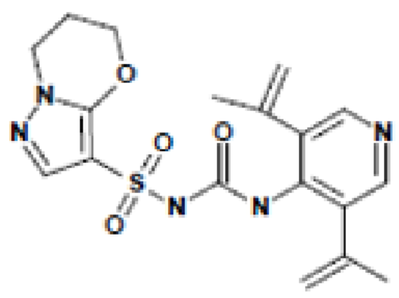
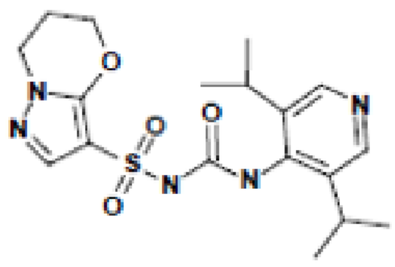
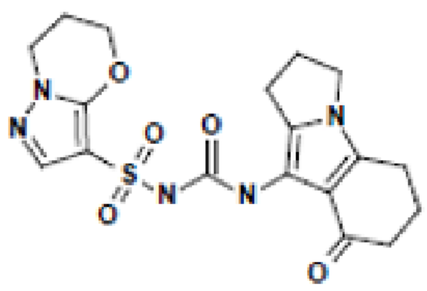
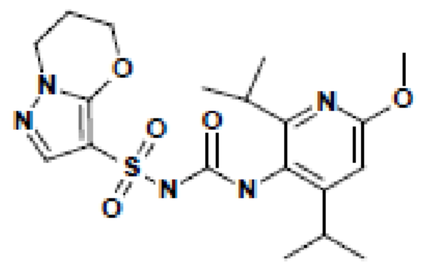
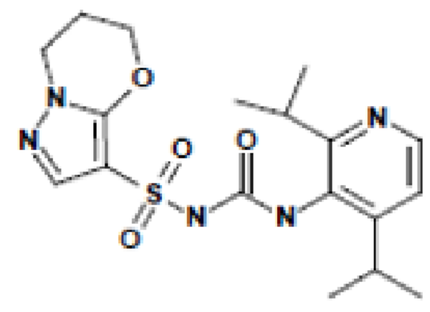
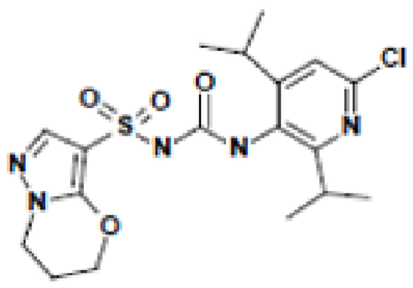
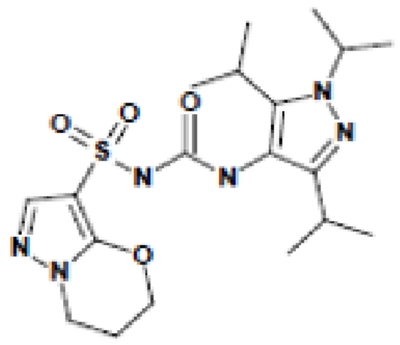
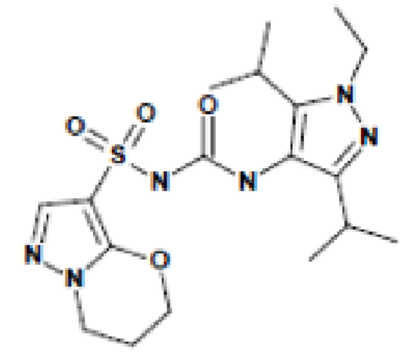
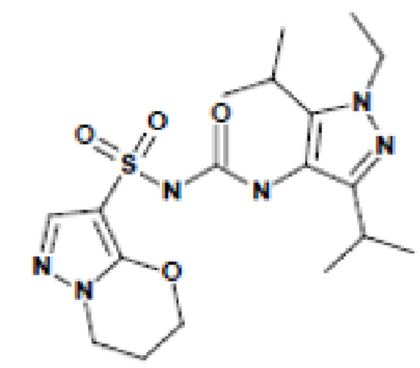
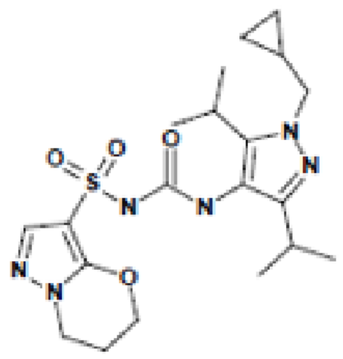
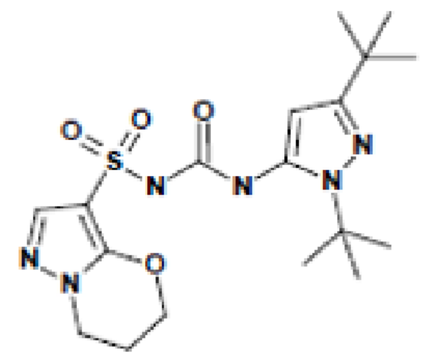
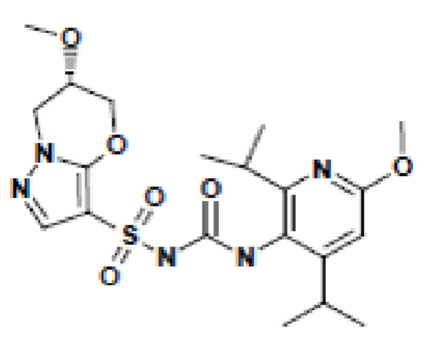
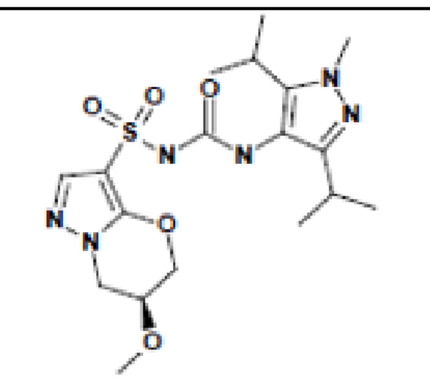
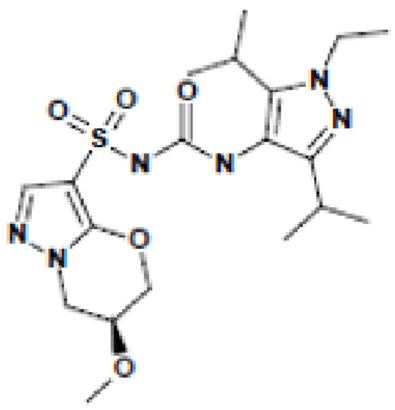
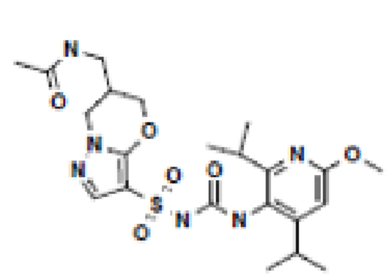
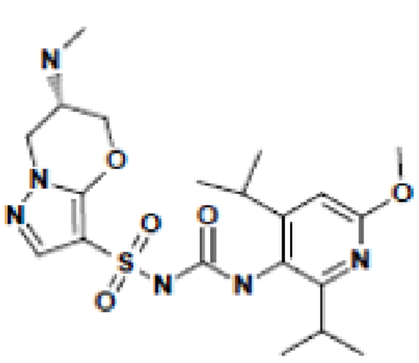
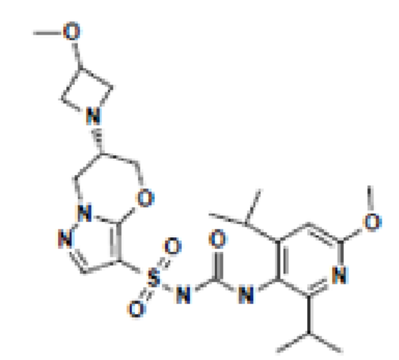
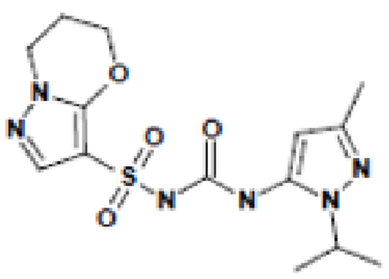
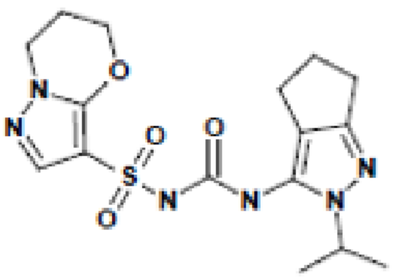
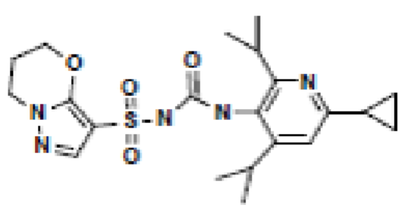
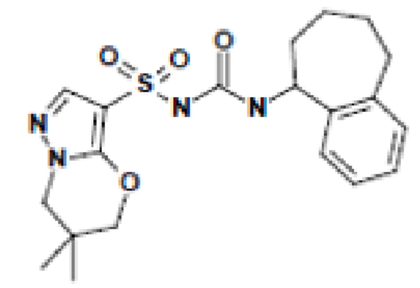
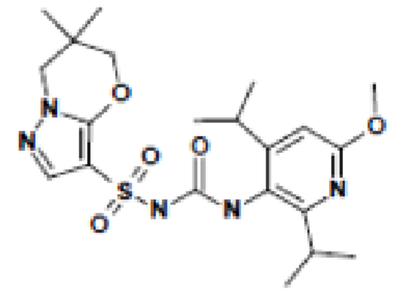
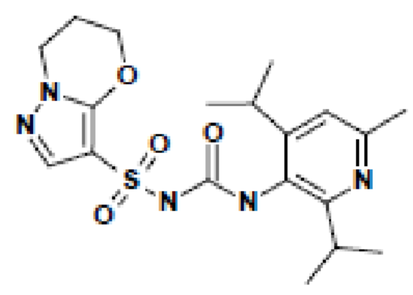
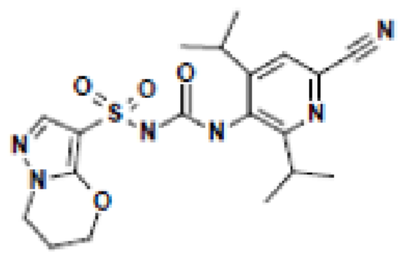
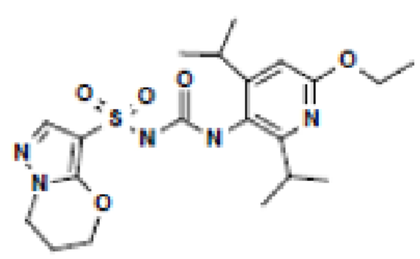
且 R^{1h} 係 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該 C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代： $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$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

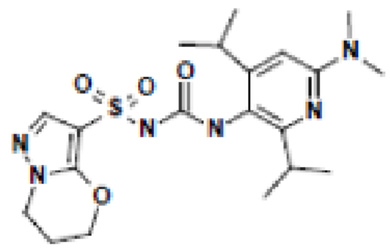
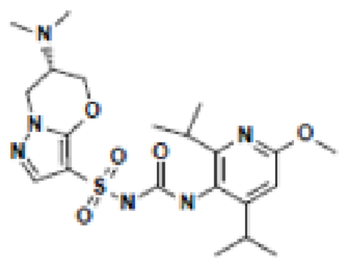
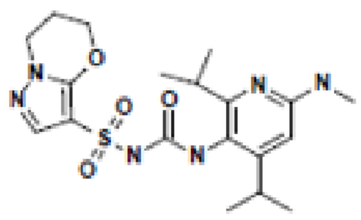
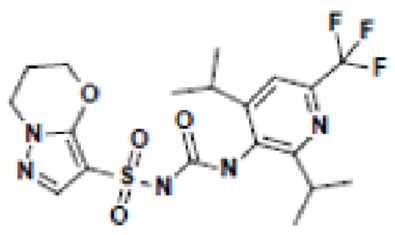
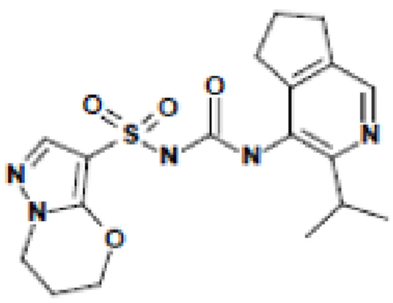
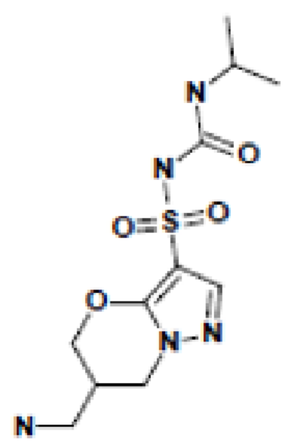
【0132】 在某些實施例中， R^{1g} 及 R^{1h} 獨立地係H、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該 C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代： $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 及 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ ；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代： $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 及 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 。在某些實施例中， R^{1g} 係H且 R^{1h} 係 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該 C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代： $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 及 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ ；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代： $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-$

$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些實施例中，該3員至7員雜環基含有氮。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}中之至少一者不係H。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}中之一者不係H。在某些實施例中，R^{1g}及R^{1h}二者均不係H。

【0133】　在某些實施例中，本揭示案提供化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、前藥及異構物，其係選自由以下組成之群：

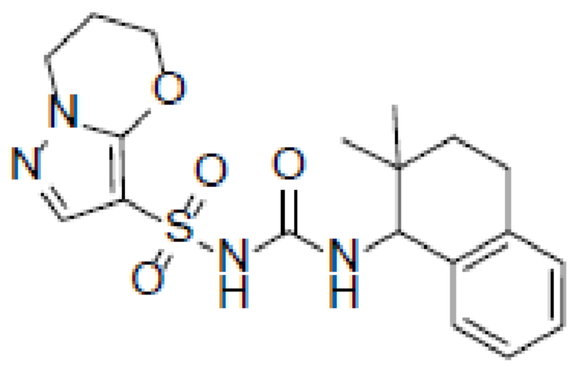
			
			
			
			
			
			
			

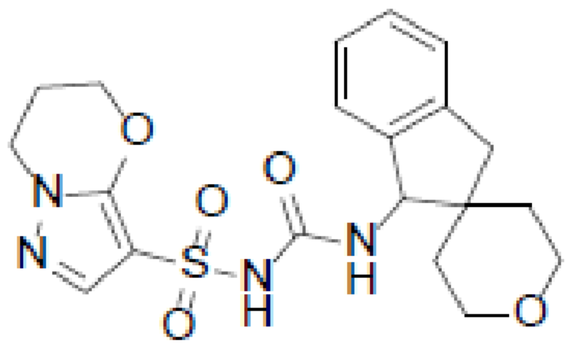
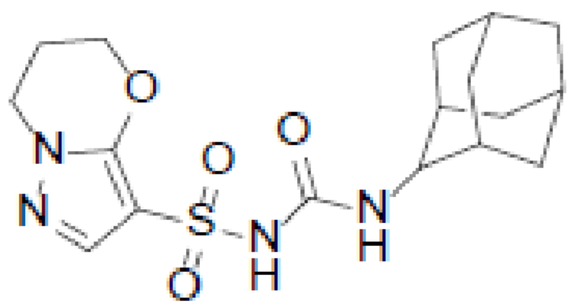
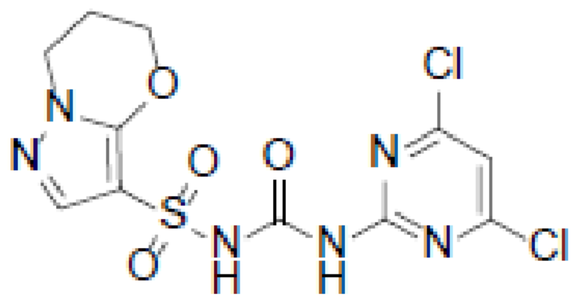
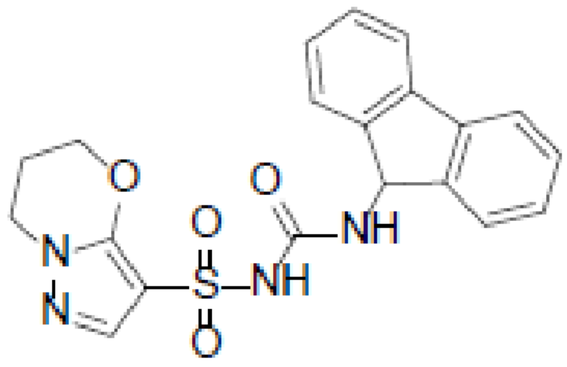
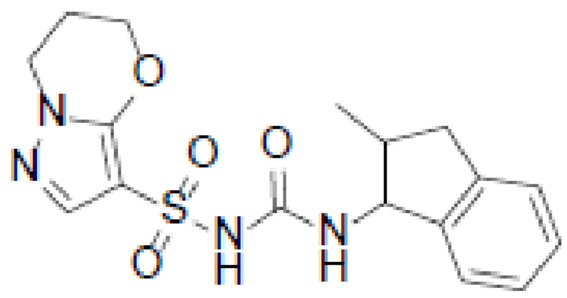
			
			

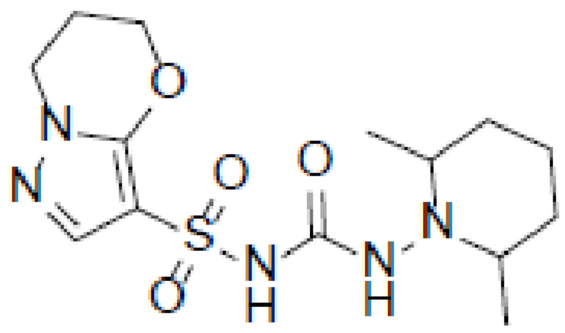
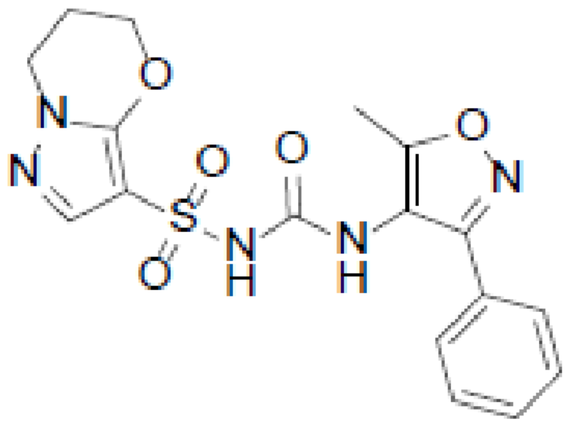
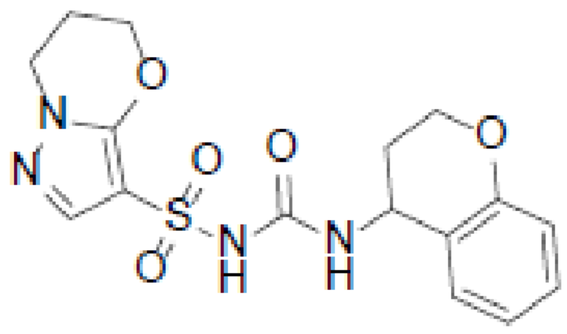
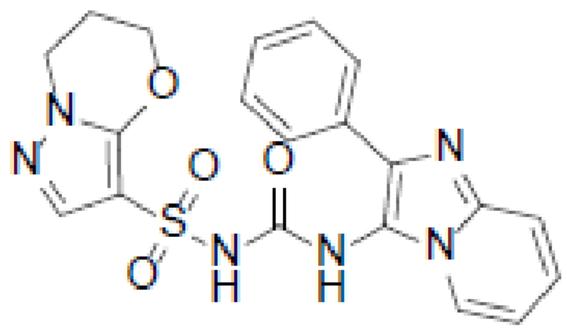
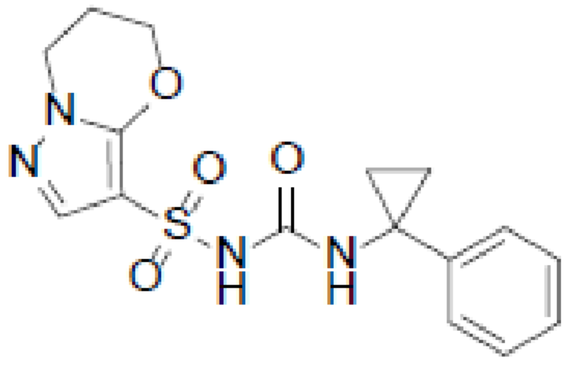
【0134】　在某些實施例中，本揭示案提供上述式I化合物，其中未測定立體化學。

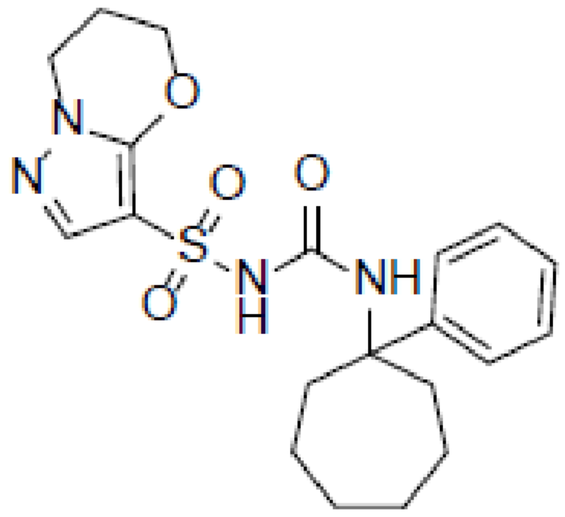
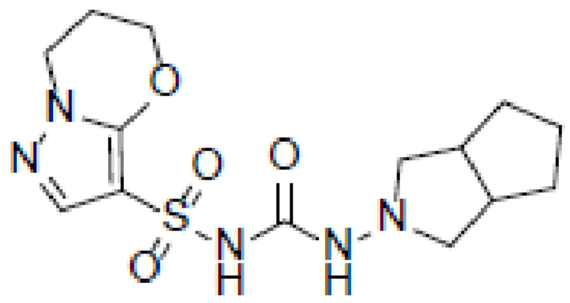
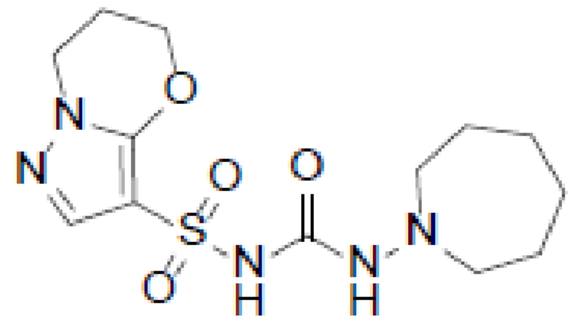
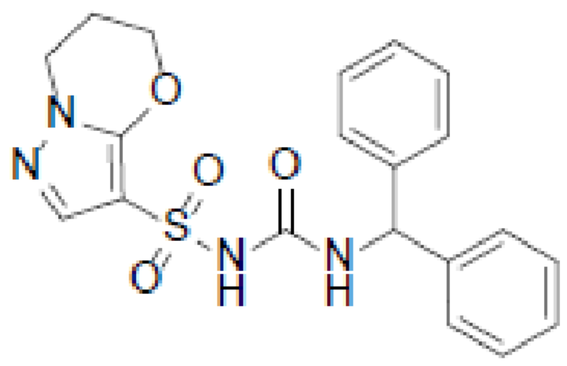
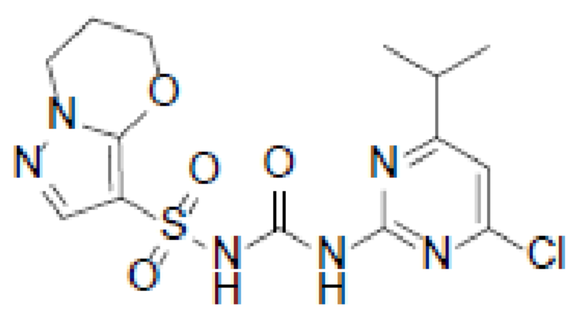
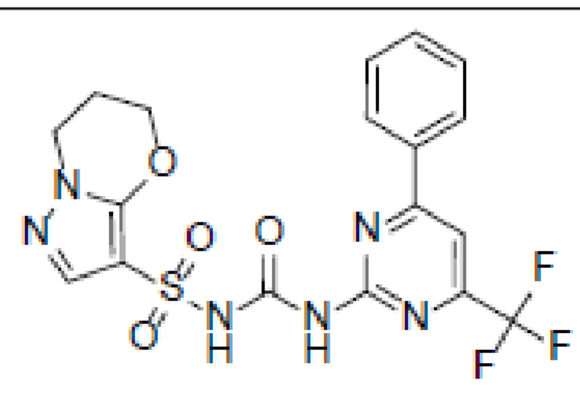
【0135】　代表性化合物列示於表1中。應理解，個別鏡像異構物及非鏡像異構物係藉由化合物編號及化合物名稱包括在下表中，且自其可容易地確定其相應結構。在一些情況下，鏡像異構物或非鏡像異構物係藉由其各別性質來鑑別，例如在手性HPLC上之滯留時間或其生物活性，且手性中心之絕對立體構形係任意分配的。

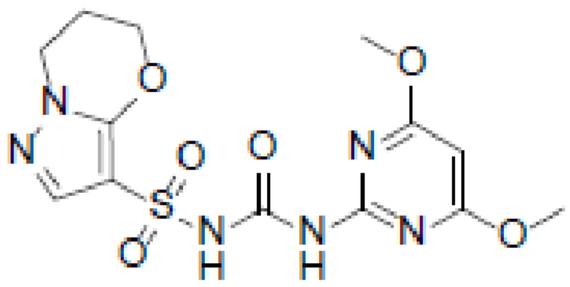
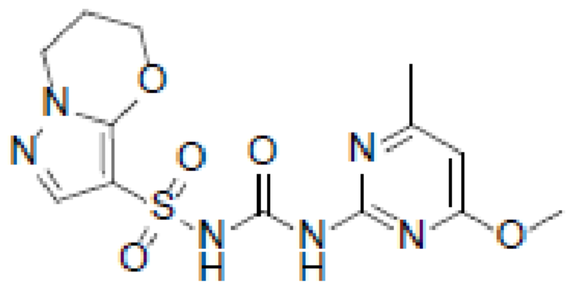
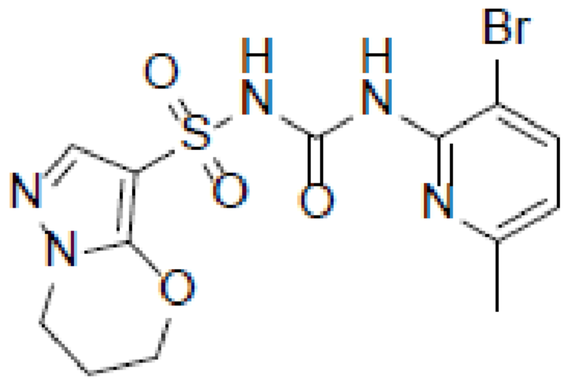
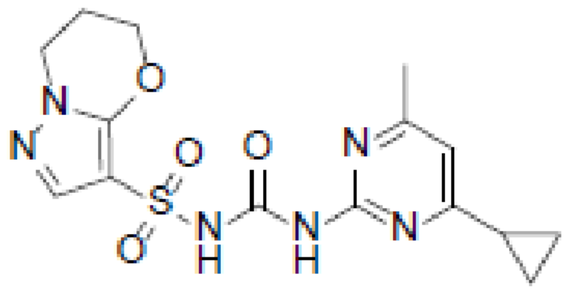
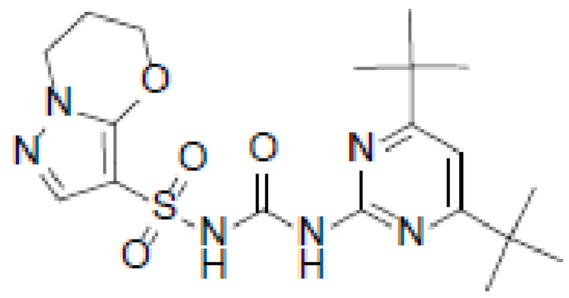
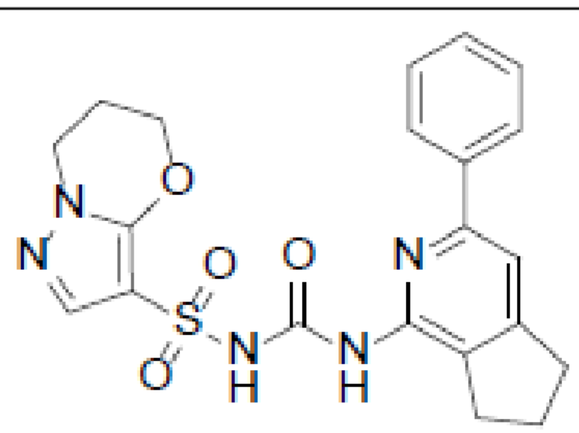
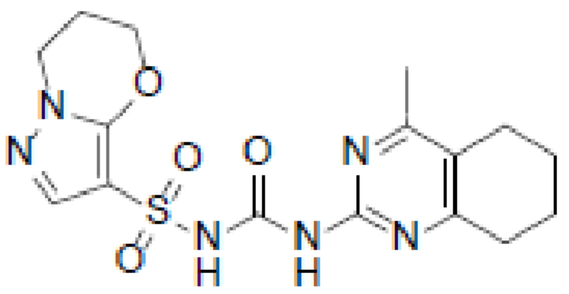
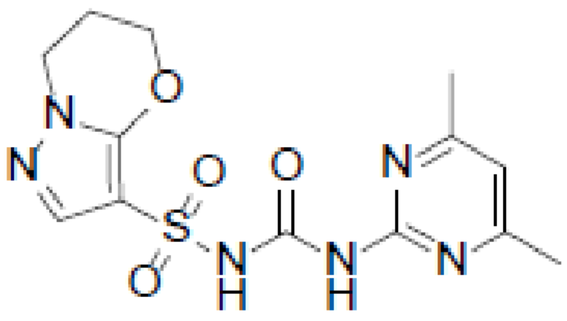
表1

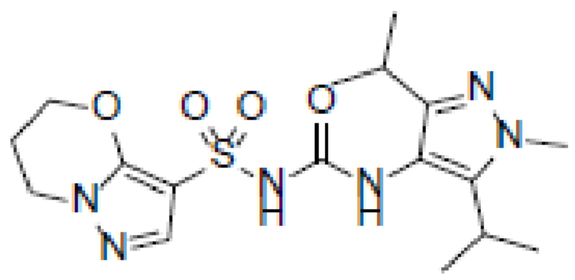
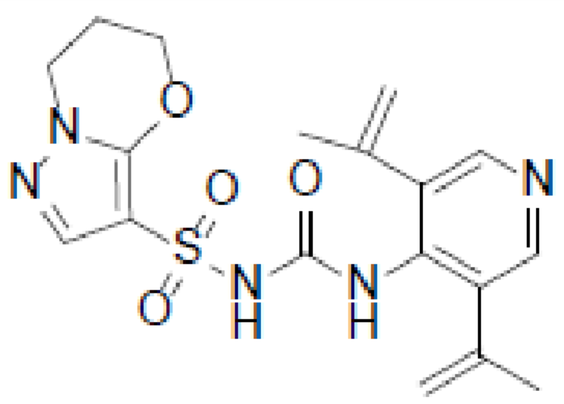
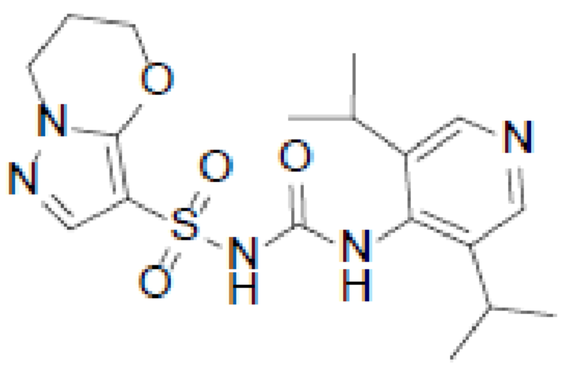
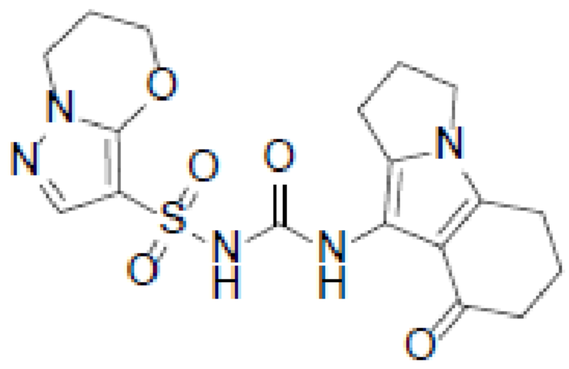
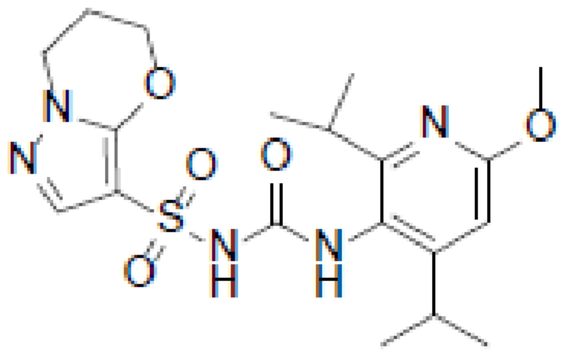
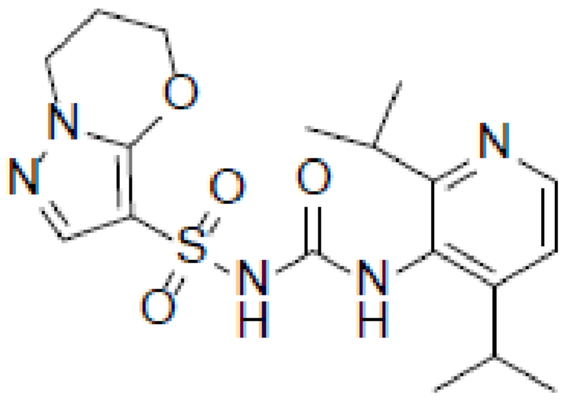
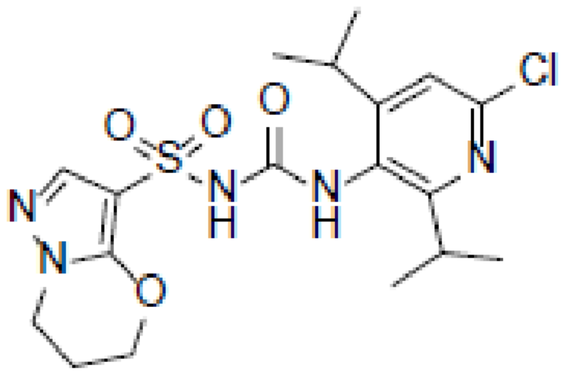
實例編號	化合物結構	名稱
1		*N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
1a 1b		*N*-(((1R)-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 N-(((1S)-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

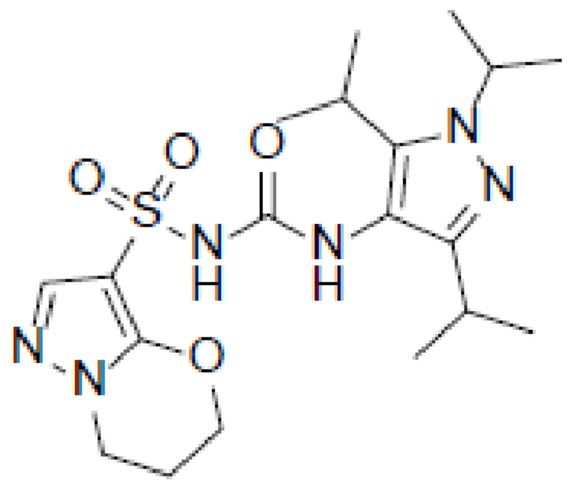
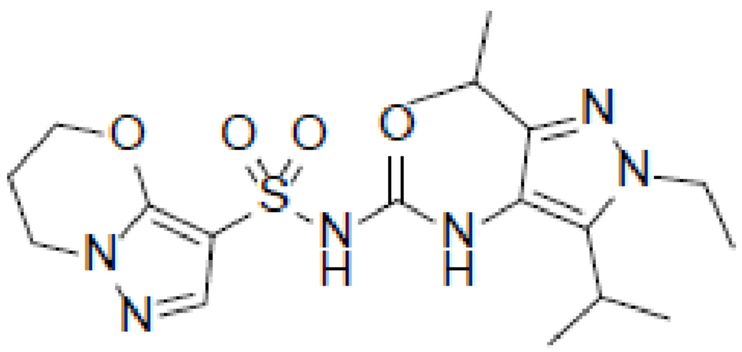
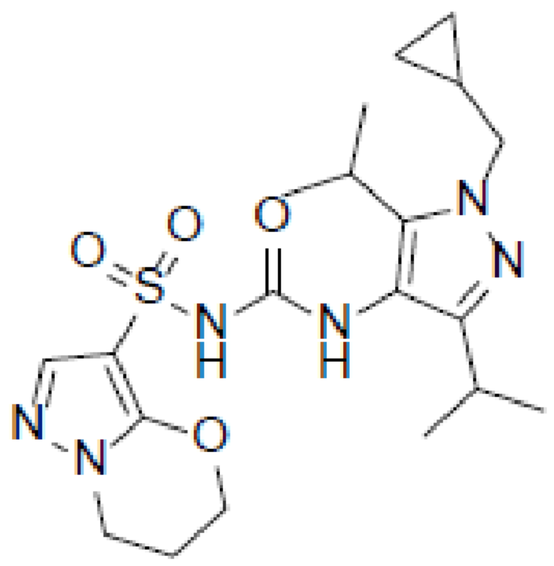
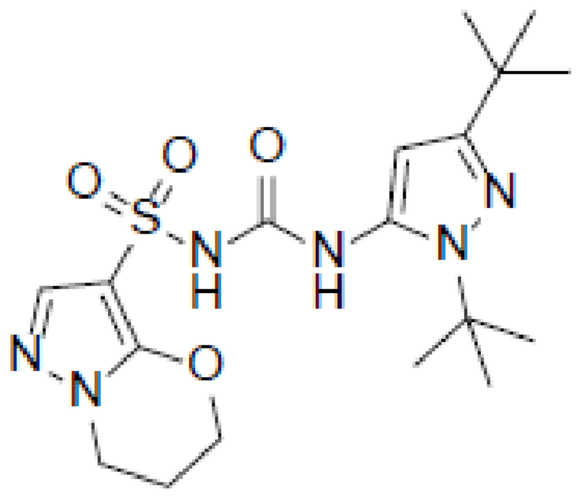
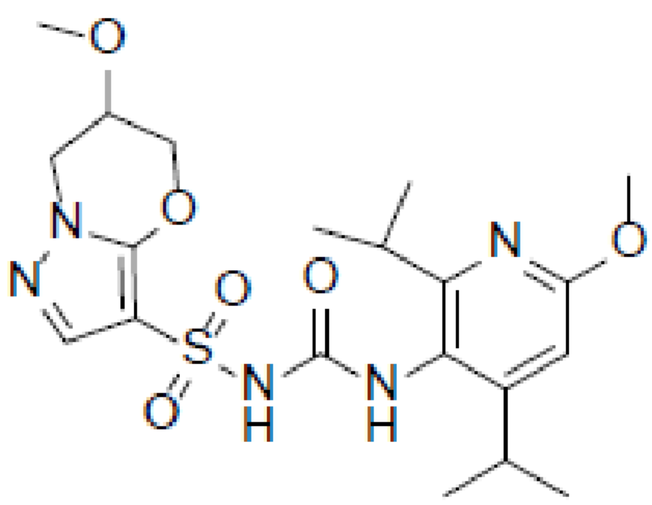
2		*N*-((1,2',3,3',5',6'-六氫螺[茚-2,4'-吡喃]-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
2a 2b		*N*-(((1R)-1,2',3,3',5',6'-六氫螺[茚-2,4'-吡喃]-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 *N*-(((1S)-1,2',3,3',5',6'-六氫螺[茚-2,4'-吡喃]-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
3		*N*-((金剛烷-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
4		*N*-((4,6-二氯嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
5		*N*-((9*H*-芴-9-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
6		*N*-((2-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
6a 6b 6c 6d		*N*-(((1R,2S)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 *N*-(((1R,2R)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 *N*-(((1S,2S)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 *N*-(((1S,2R)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

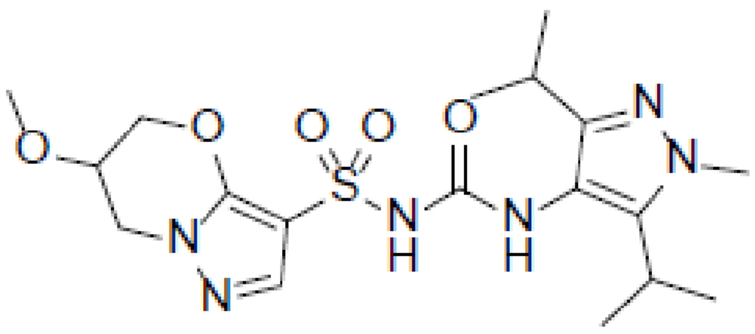
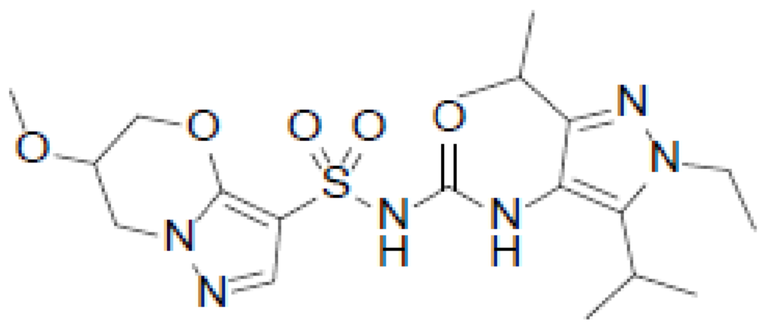
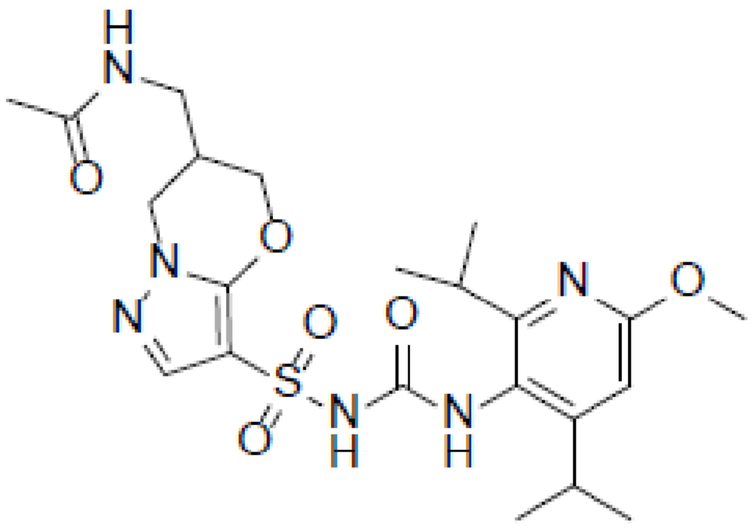
7		*N*-((2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
7a 7b 7c		*N*-(((2R,6S)-2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 *N*-(((2S,6S)-2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 *N*-(((2R,6R)-2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
8		*N*-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
9		*N*-(色滿-4-基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
9a 9b		*N*-((R)-色滿-4-基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 *N*-((S)-色滿-4-基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
10		*N*-((2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
11		*N*-((1-苯基環丙基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

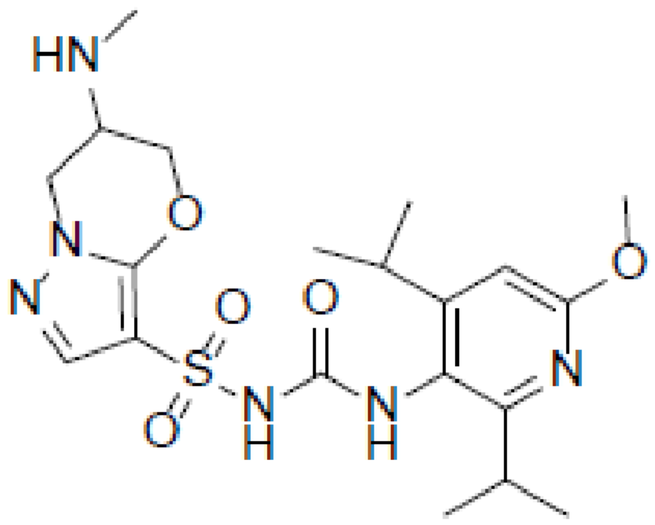
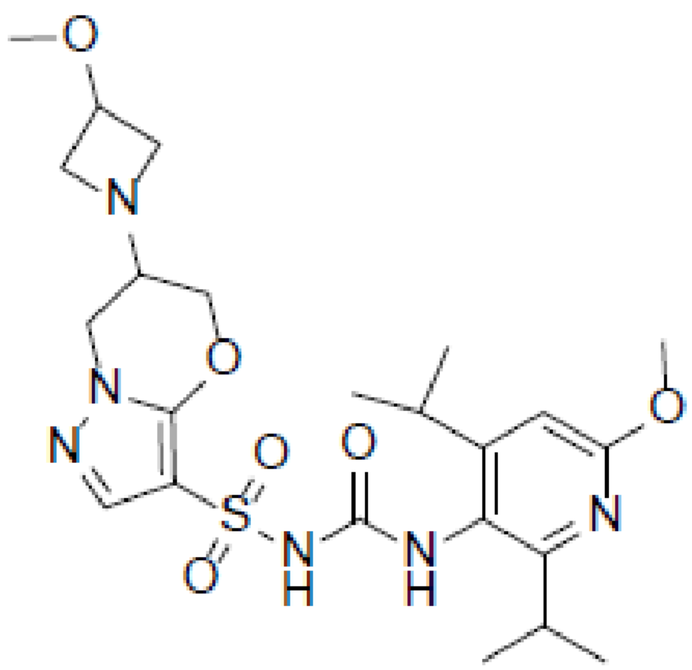
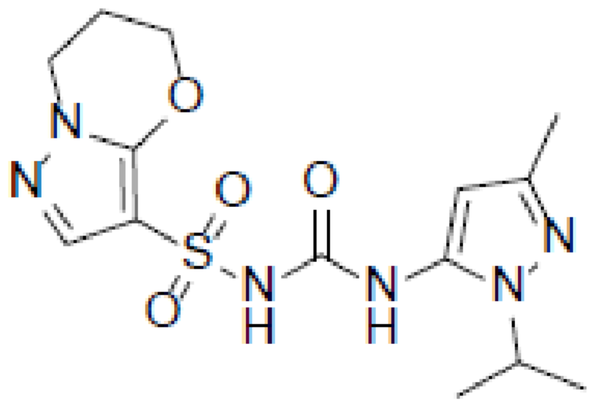
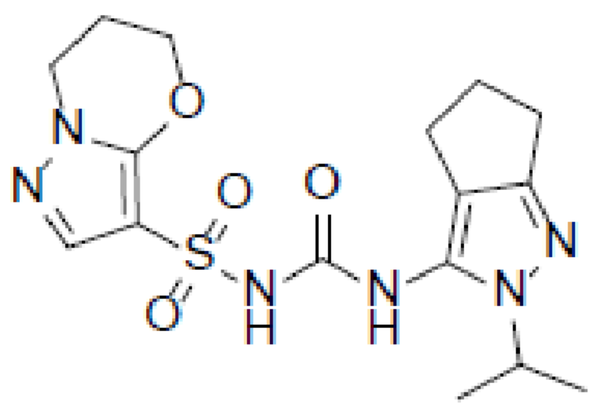
12		*N*-((1-苯基環庚基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
13		*N*-((六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
13a 13b 13c		*N*-(((3aR,6aS)-六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 *N*-(((3aS,6aS)-六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 *N*-(((3aR,6aR)-六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
14		*N*-(氮雜環庚烷-1-基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
15		*N*-(二苯甲基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
16		*N*-((4-氯-6-異丙基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
17		*N*-((4-苯基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

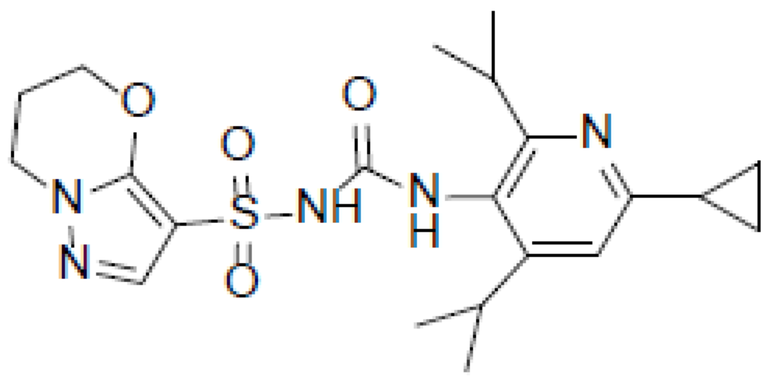
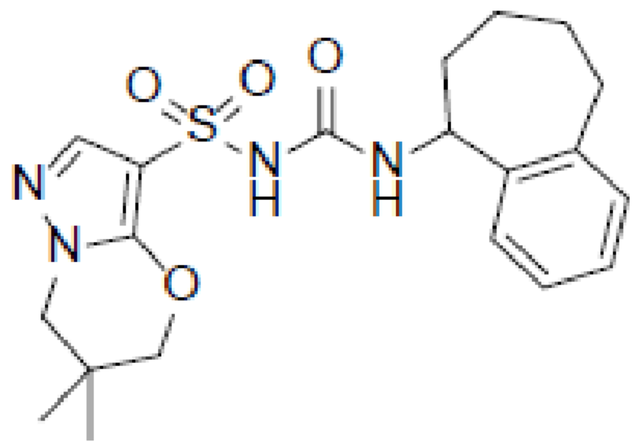
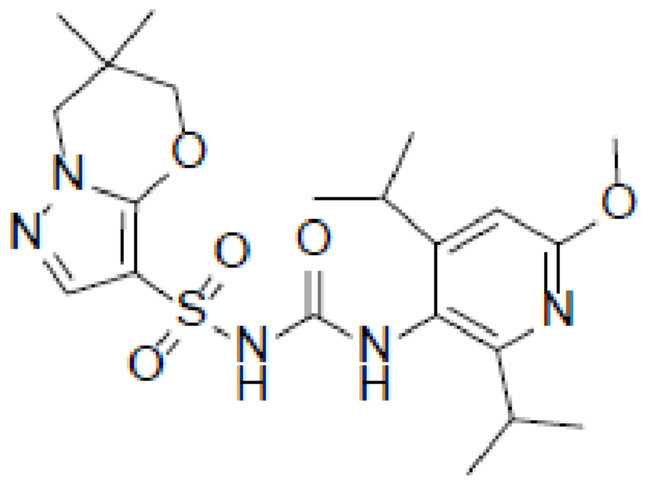
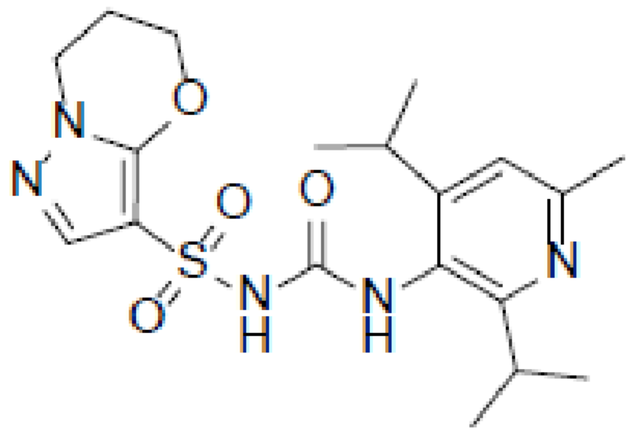
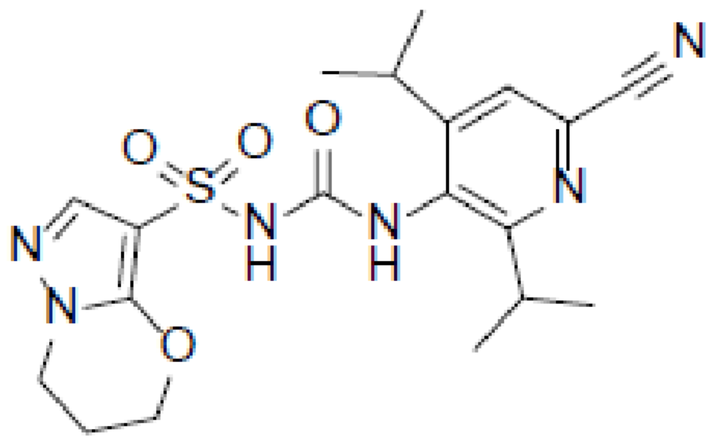
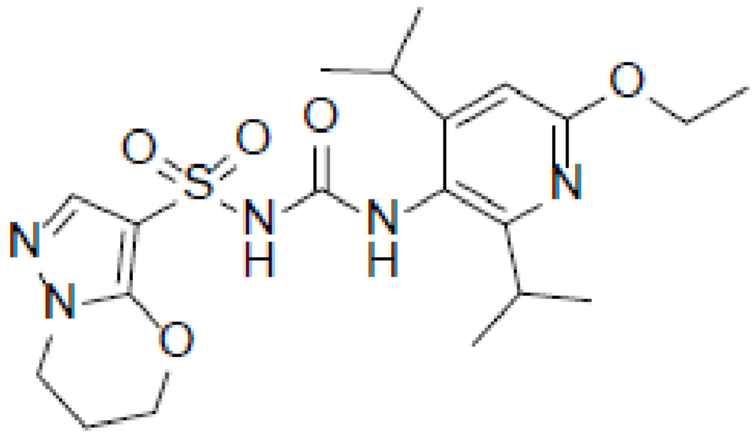
18		*N*-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
19		*N*-((4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
20		*N*-((3-溴-6-甲基吡啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
21		*N*-((4-環丙基-6-甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
22		*N*-((4,6-二-第三丁基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
23		*N*-((3-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
24		*N*-((4-甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
25		*N*-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

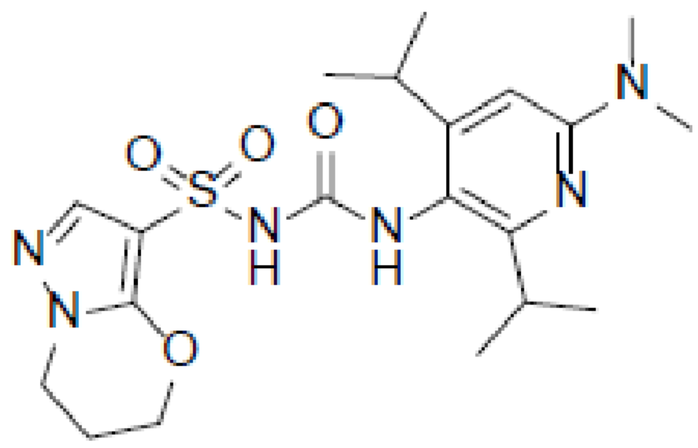
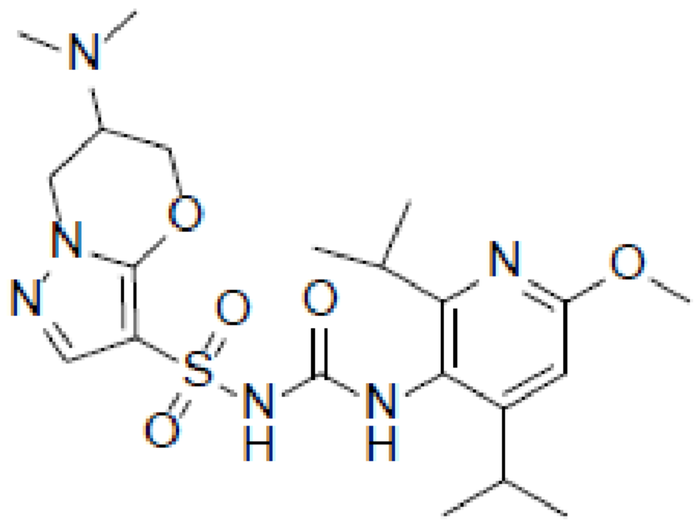
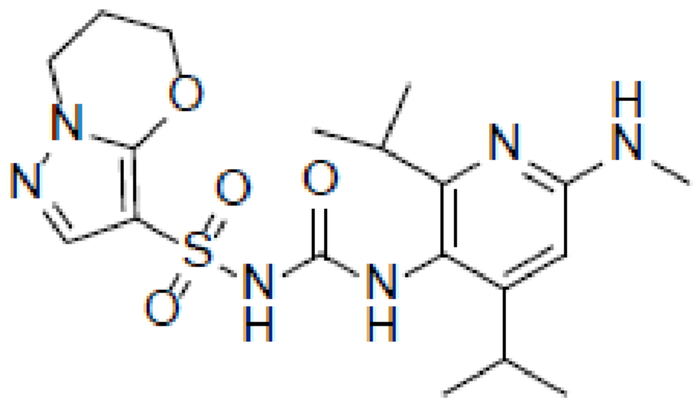
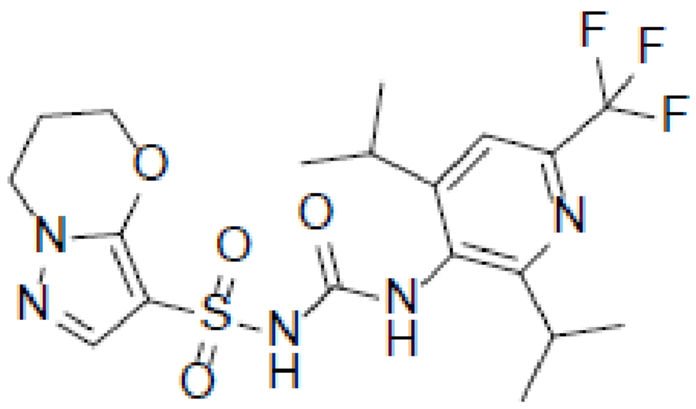
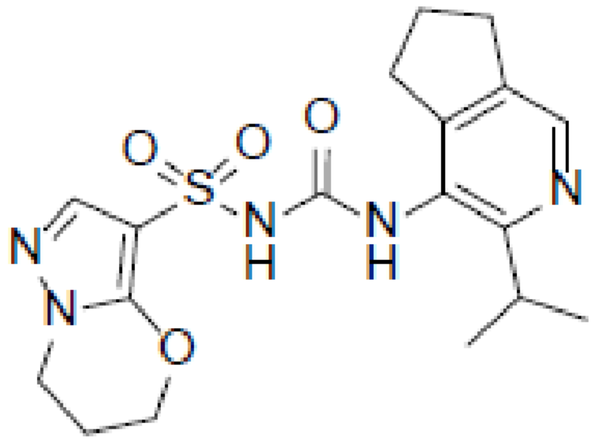
26		*N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
27		*N*-((3,5-二(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
28		*N*-((3,5-二異丙基吡啶-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
29		*N*-((8-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吲哚-9-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
30		*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
31		*N*-((2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
32		*N*-((6-氯-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

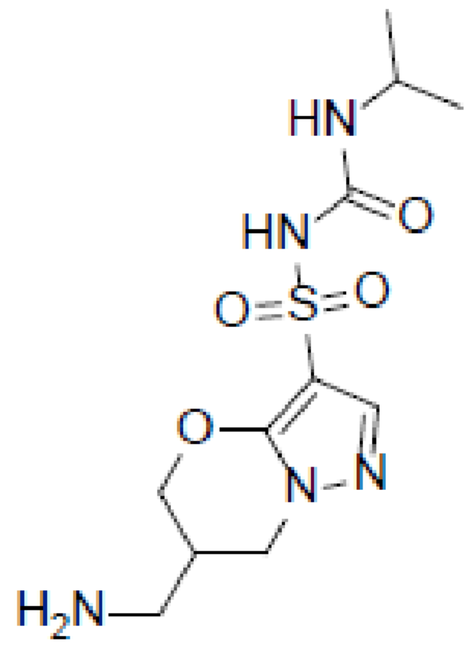
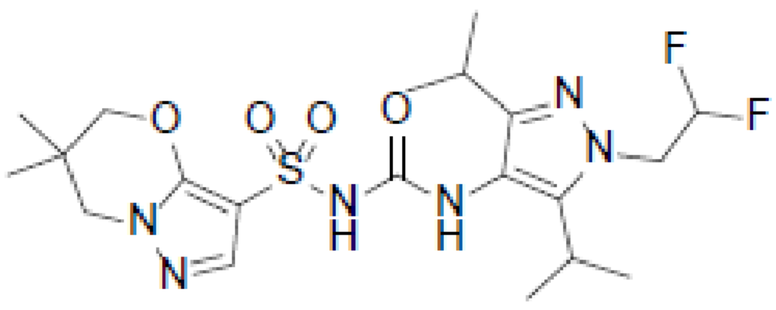
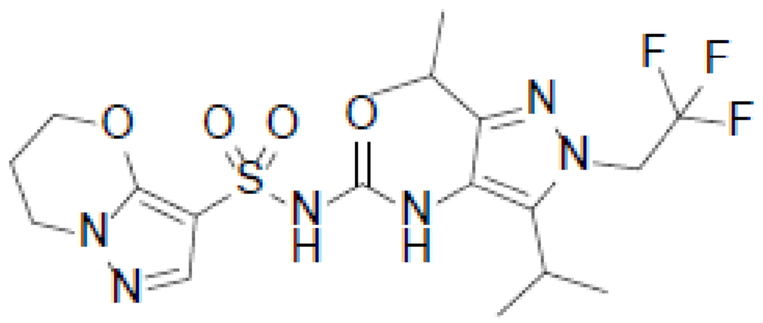
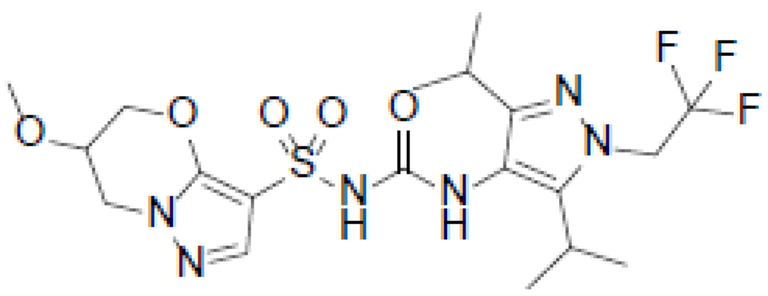
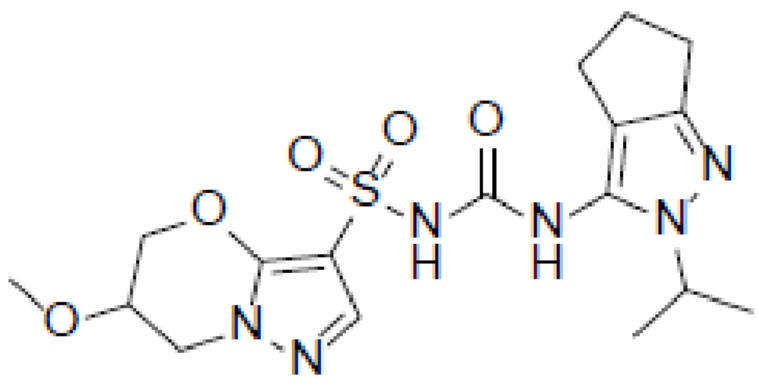
33		*N*-((1,3,5-三異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
34		*N*-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
35		*N*-((1-(環丙基甲基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
36		*N*-((1,3-二-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
37		*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
37a		*N*-(((6S)-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
37b		*N*-(((6R)-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

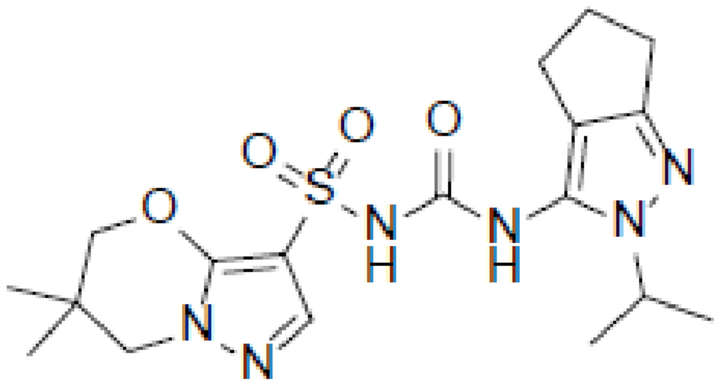
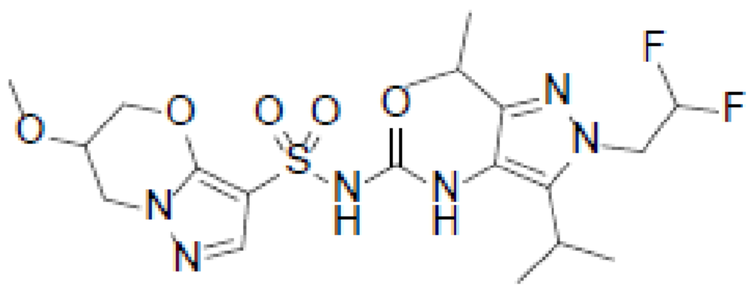
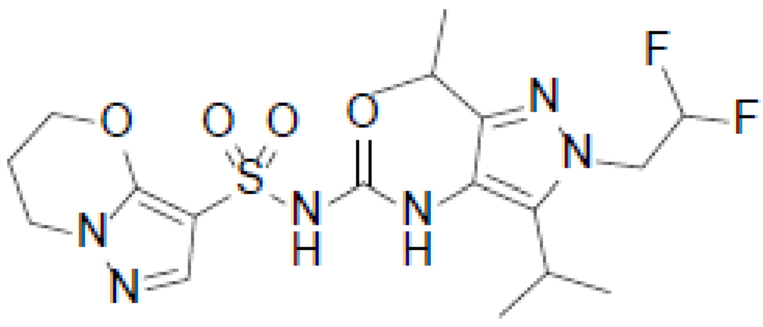
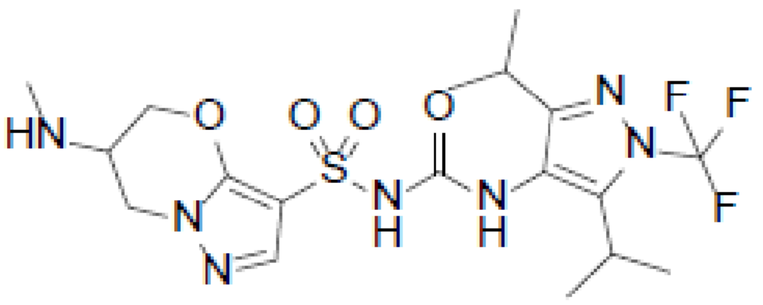
38		*N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
38a		*N*-(((6S)-3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
38b		*N*-(((6R)-3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
39		*N*-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
39a		*N*-(((6S)-3-(*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙醯胺
39b		*N*-(((6R)-3-(*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙醯胺
40		*N*-((3-(*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙醯胺
40a		*N*-(((6S)-3-(*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙醯胺
40b		*N*-(((6R)-3-(*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙醯胺

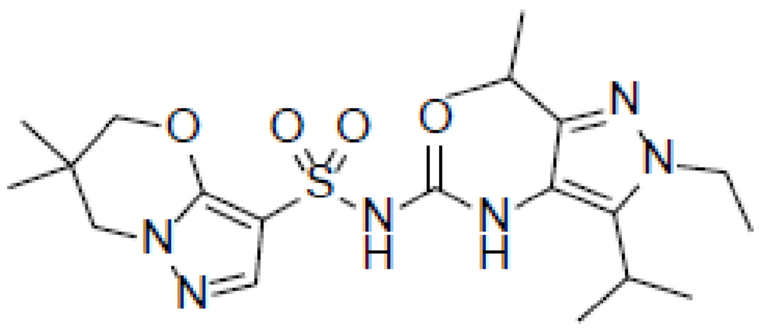
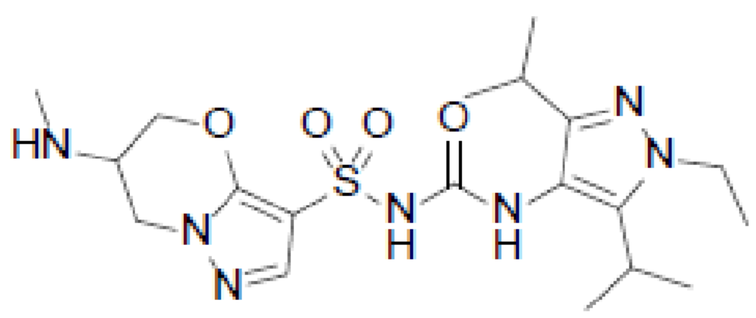
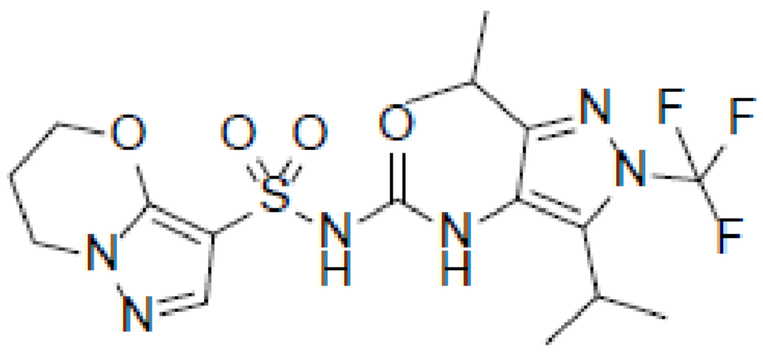
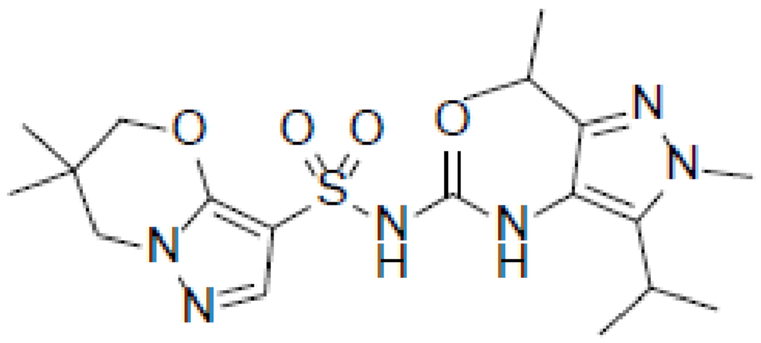
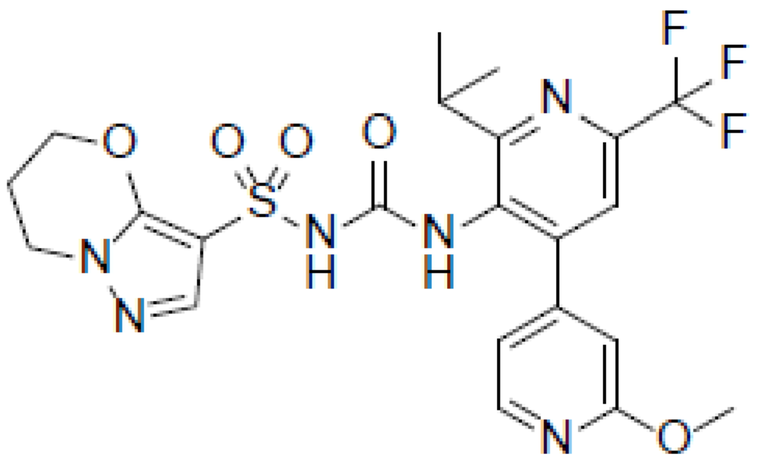
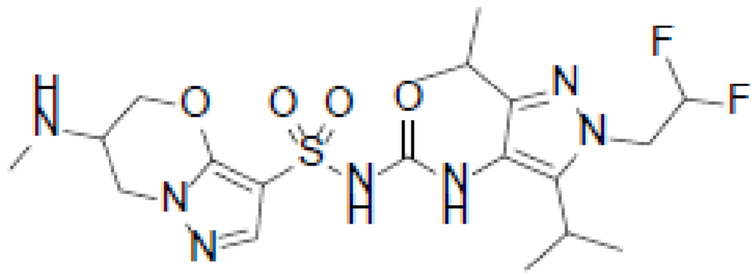
41		*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
41a		*N*-(((6S)-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
41b		*N*-(((6R)-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
42		*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
42a		*N*-(((6S)-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
42b		*N*-(((6R)-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
43		*N*-((1-異丙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
44		*N*-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

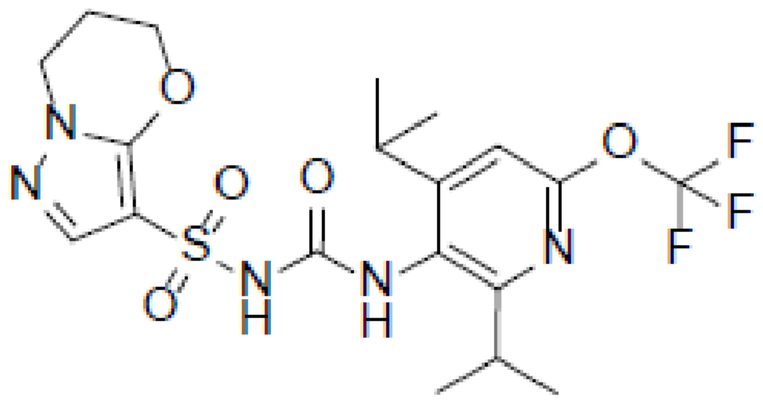
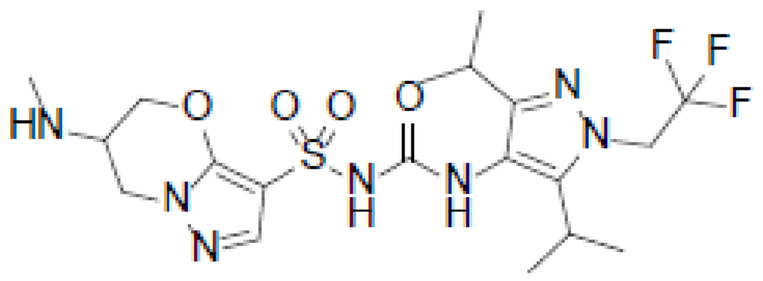
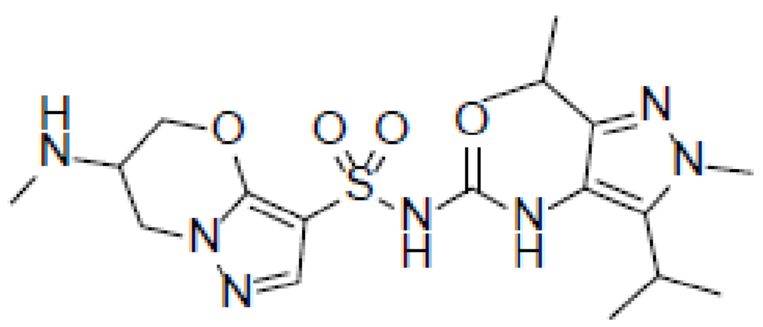
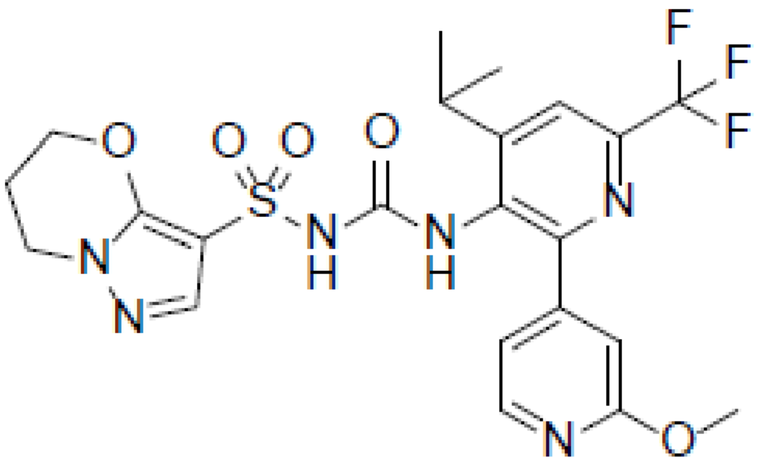
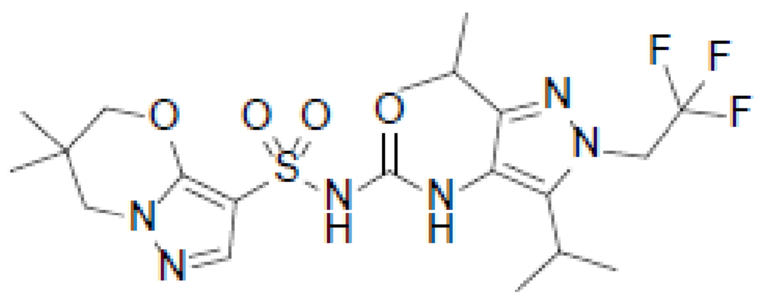
45		*N*-((6-環丙基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
46		6,6-二甲基-*N*-((6,7,8,9-四氫-5*H*-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
47		*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
48		*N*-((2,4-二異丙基-6-甲基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
49		*N*-((6-氰基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
50		*N*-((6-乙氧基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

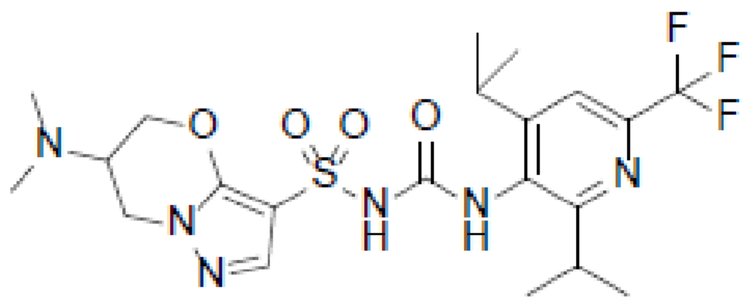
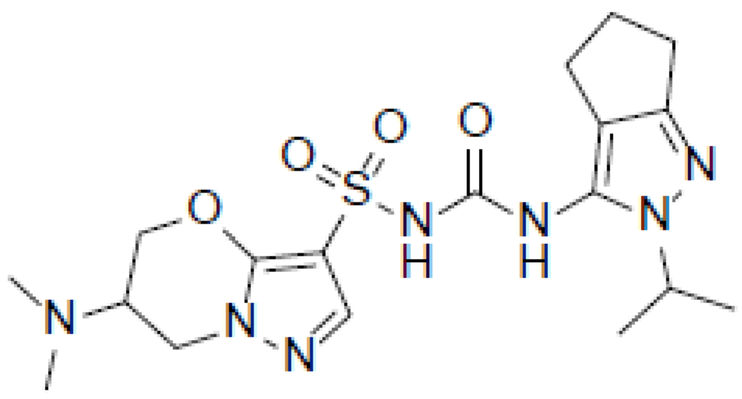
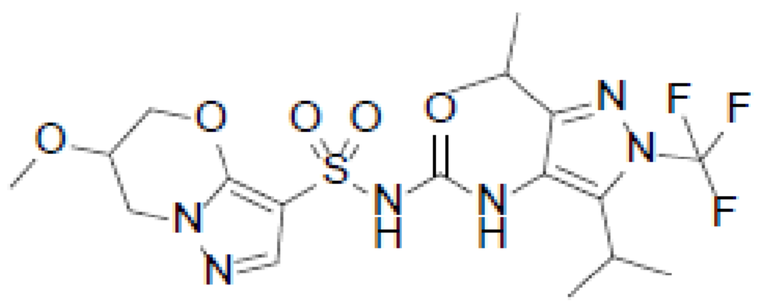
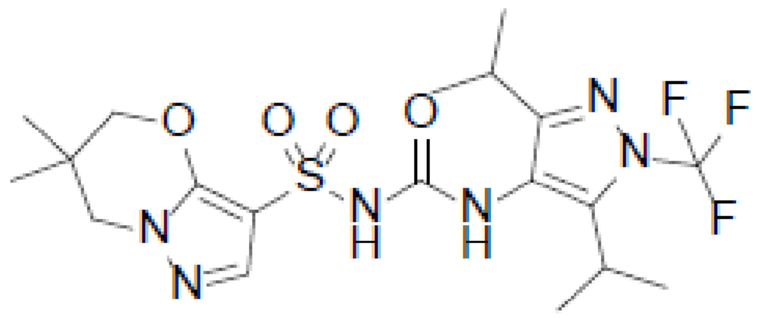
51		*N*-((6-(二甲基胺基)-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
52		*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
52a		*N*-(((6S)-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
52b		*N*-(((6R)-2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
53		*N*-((2,4-二異丙基-6-(甲基胺基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
54		*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
55		*N*-((3-異丙基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

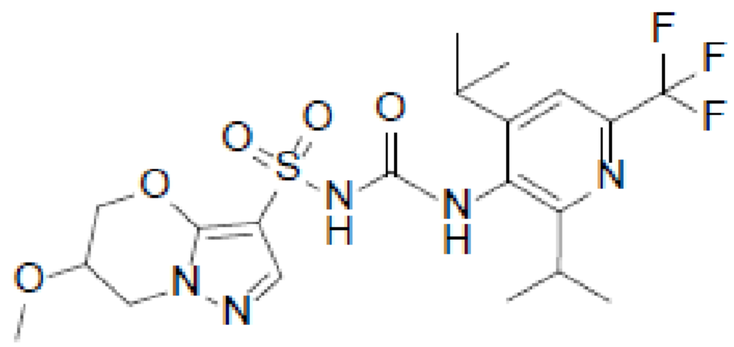
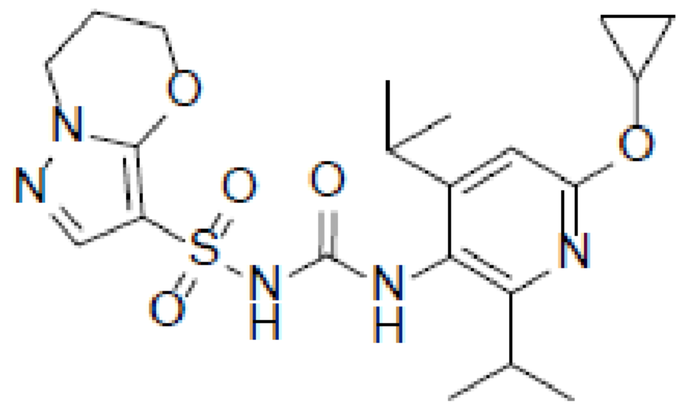
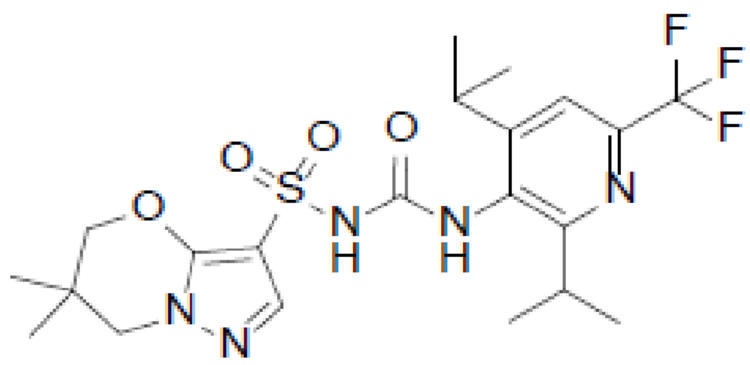
56		6-(胺基甲基)-*N*-(異丙基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
56a 56b		(R)-6-(胺基甲基)-*N*-(異丙基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺 6S)-6-(胺基甲基)-*N*-(異丙基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
57		*N*-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
58		*N*-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
59		*N*-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
59a		*N*-(((6S)-3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
59b		*N*-(((6R)-3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
60		*N*-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

60a		*N*-(((6S)-2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
60b		*N*-(((6R)-2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
61		*N*-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
62		*N*-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
62a		*N*-(((6S)-1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
62b		*N*-(((6R)-1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
63		*N*-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
64		*N*-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
64a		*N*-(((6S)-3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
64b		*N*-(((6R)-3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

65		*N*-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
66		*N*-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
66a		*N*-(((6S)-3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
66b		*N*-(((6R)-3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
67		*N*-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
68		*N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
69		*N*-((2-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-聯吡啶]-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
70		*N*-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
70a		*N*-(((6S)-1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
70b		*N*-(((6R)-1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-

		吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
71		*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
72		*N*-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
72a		*N*-(((6S)-3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
72b		*N*-(((6R)-3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
73		*N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
73a		*N*-(((6S)-3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
73b		*N*-(((6R)-3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
74		*N*-((4-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-聯吡啶]-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
75		*N*-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

76		*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
76a		*N*-(((6S)-2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
76b		*N*-(((6R)-2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
77		6-(二甲基胺基)-*N*-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
77a		6-(S)-(二甲基胺基)-*N*-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
77b		6-(R)-(二甲基胺基)-*N*-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
78		*N*-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
78a		*N*-(((6S)-3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
78b		*N*-(((6R)-3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
79		*N*-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

80		*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
80a		*N*-(((6S)-2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
80b		*N*-(((6R)-2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
81		*N*-((6-環丙氧基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺
82		*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

【0136】　在一些實施例中，提供選自表1中化合物編號1至82之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，提供選自表1中化合物編號1至56之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，提供選自表1中化合物編號57至82之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

合成化合物之方法

【0137】　本揭示案之化合物可藉由多種方法來製得，包括標準化學。適宜合成途徑繪示於本文所給出之方案中。

【0138】　本文所揭示之化合物可藉由如部分地藉由本文之合成方案所述之有機合成技術中已知之方法來製備。在本文所述方案中，應充分理解，若需要，則根據一般原理或化學法採用敏感或反應基團之保護基團。根據有機合成之標

準方法操縱保護基團(T. W. Greene及P. G. M. Wuts，「Protective Groups in Organic Synthesis」，第三版，Wiley, New York 1999)。使用熟習此項技術者易於明瞭之方法，在化合物合成之便捷階段去除該等基團。選擇過程以及反應條件及其執行次序應與本文所揭示化合物之製備一致。

【0139】 熟習此項技術者將認識到在本文所揭示之化合物中是否存在立體中心。在一些實施例中，本揭示案之化合物可作為鏡像異構或非鏡像異構立體異構物存在。因此，本揭示案包括兩種可能之立體異構物(除非在合成中指定)且不僅包括外消旋化合物且亦包括個別鏡像異構物及/或非鏡像異構物。當期望作為單一鏡像異構物或非鏡像異構物之化合物時，其可藉由立體特異性合成或藉由拆分最終產物或任一便捷中間體來獲得。舉例而言，本揭示案之鏡像異構純化合物可使用鏡像異構純手性構建單元來製備。或者，可使最終化合物之外消旋混合物或高級中間體之外消旋混合物經受如下文所闡述之手性純化以遞送期望鏡像異構純中間體或最終化合物。在將高級中間體純化成其個別鏡像異構物之情況下，每一個別鏡像異構物可單獨地繼續使用以遞送最終鏡像異構純之本揭示案化合物。最終產物、中間體或起始材料之拆分可藉由此項技術中已知之任一適宜方法來實現。例如，參見E. L. Eliel、S. H. Wilen及L. N. Mander，「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley-lnterscience, 1994)。

【0140】 本文所述化合物可自市售起始材料製得，或使用已知有機、無機及/或酶促製程合成。

化合物之製備

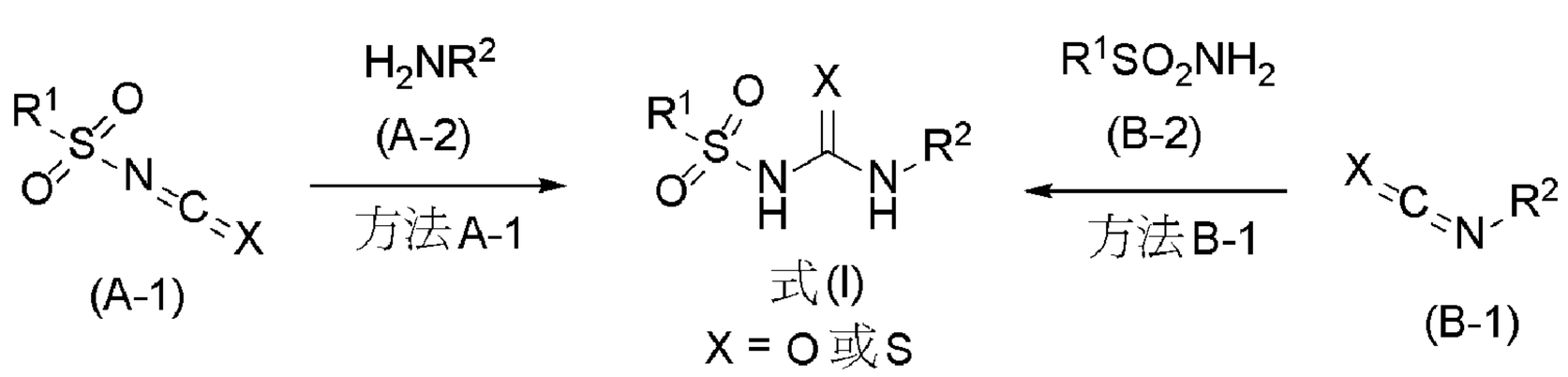
【0141】 舉例而言，本揭示案之化合物可藉由遵循一般方案1及2中所概述之步驟來合成，該等一般方案包含組裝本揭示案化合物之順序之實例。起始材料可商業購得或藉由所報導文獻中之已知程序或如所說明來製得。較佳方法包括

(但不限於)本文所闡述之彼等方法。

【0142】　本揭示案之化合物可根據一般方案1中所概述之一般程序來製備。在方法A-1中，所揭示化合物易於自異氰酸磺醯酯或異硫氰酸磺醯酯(化合物A-1)與胺(化合物A-2)之反應獲得。在某些實施例中，利用於適當溶劑中之鹼處理化合物A-2。接著，使化合物A-1與化合物A-2加成。在室溫下於適宜溶劑(例如，四氫呋喃或二氯甲烷)中實施反應至回流。

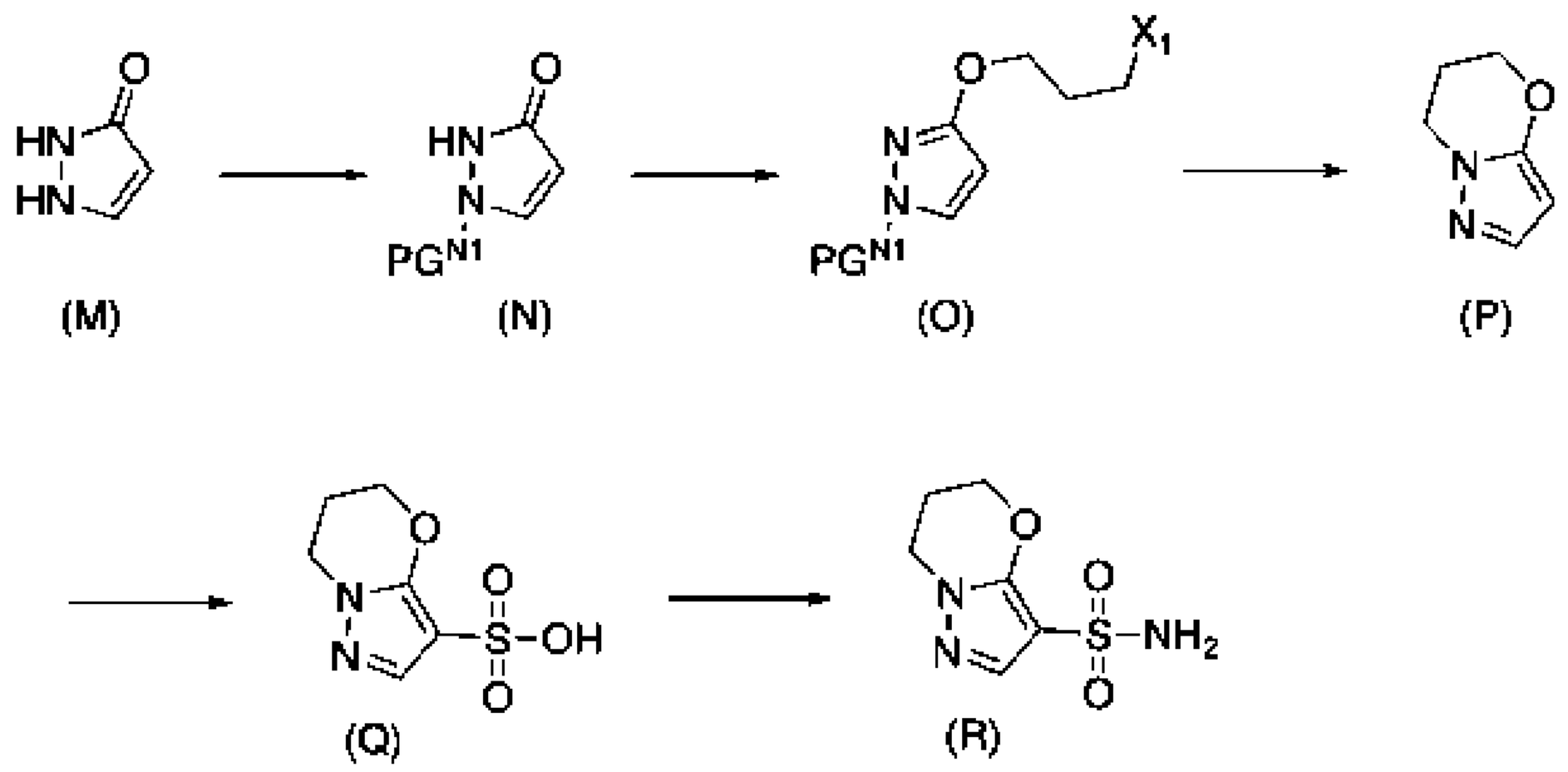
【0143】　繼續參照一般方案1，在方法B-1中，本揭示案之化合物易於自異氰酸酯或異硫氰酸酯(化合物B-1)與磺醯胺(化合物B-2)之反應獲得。在某些實施例中，利用於適當溶劑中之鹼處理化合物B-2。接著，使化合物B-1與化合物B-2加成。在室溫下於適宜溶劑(例如，四氫呋喃或二氯甲烷)中實施反應至回流。

一般方案1



【0144】　一般方案2顯示R^1部分之代表性合成。

一般方案2



【0145】　一般方案2顯示化合物(R)或其鹽或溶劑合物之製備。在一般方案2中，X^1係鹵素(例如，氯、溴、碘或氟)、磺酸酯基(例如，間硝基苯磺酸酯基、甲苯磺酸酯基或甲磺酸酯基)、硝酸酯基、磷酸酯基或其他適宜脫離基，且PG^{N1}係胺基保護基團。

【0146】　化合物(M)經保護以產生化合物(N)。接著使化合物(N)烷基化以形成化合物(O)，例如利用光延反應(Mitsonobu reaction)。化合物(O)經歷去保護及環化以形成化合物(P)。接著，使化合物(P)與磺化試劑反應以形成化合物(Q)。接著，使化合物(Q)活化(亦即經由氯化)，且接著與氨源反應以形成化合物(R)。

醫藥組合物

【0147】　所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物可以其自身使用，但通常將以醫藥組合物之形式投與，其中一或多種所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物(活性成分)與醫藥學上可接受之佐劑或載劑締合。用於選擇及製備適宜醫藥組合物之習用程序闡述於(例如)「Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs」，M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988中，其係以全文引用的方式併入本文中。在某些實施例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同分異構物、前藥及互變異構物係呈水合物形式。

【0148】　取決於投與模式，醫藥組合物將包含約0.05 wt%至約99 wt% (重量百分比)、更具體而言約0.05 wt%至約80 wt%、更具體而言約0.10 wt%至約70 wt%且甚至更具體而言約0.10 wt%至約50 wt%之一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物，所有重量百分比均係基於總組合物。

【0149】　本揭示案亦提供醫藥組合物，其包含一或多種如上文所定義之所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物，其與醫藥學上可接受之載劑締合。

【0150】　本揭示案進一步提供用於製備本揭示案之醫藥組合物之製程，其包含將一或多種如上文所定義之所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物與醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合。本揭示案之醫藥組合物亦可根據習用混合、製粒或塗覆方法來製備。

【0151】　本揭示案之醫藥組合物可包含治療有效量之一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物，其與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配。可用作醫藥學上可接受之載劑之材料之一些實例係糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；及磷酸鹽緩衝溶液；以及其他無毒相容性潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；以及著色劑、釋放劑、包衣劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑，防腐劑及抗氧化劑亦可根據調配者之判斷存在於醫藥組合物中。

【0152】　取決於預期投與模式，所揭示之醫藥組合物可呈固體、半固體或液體劑型，諸如可注射劑、錠劑、栓劑、丸劑、定時釋放膠囊、酏劑、酊劑、乳液、糖漿、粉末、液體、懸浮液或諸如此類，有時呈單位劑量且與習用醫藥實

踐一致。該等模式可包括全身或局部投與，諸如經口、經鼻、非經腸(如藉由靜脈內(濃注及輸注二者)、肌內或皮下注射)、經皮、經陰道、經頰、經直腸或經表面(如藉由粉末、軟膏劑或滴劑)投與模式。該等模式亦可包括腦池內、腹膜內、作為經口或經鼻噴霧劑或作為液體氣溶膠或乾粉之吸入用醫藥組合物。在一些實施例中，本揭示案之包含一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之醫藥組合物用於經口投與。在一些實施例中，本揭示案之包含一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之醫藥組合物用於靜脈內投與。

【0153】　用於經口投與之固體劑型可包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。在此等固體劑型中，一或多種所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物可與以下混合：至少一種醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑(諸如稀釋劑、填充劑或增量劑、黏合劑、保濕劑、崩解劑、緩溶劑、吸收促進劑、潤濕劑、吸收劑、潤滑劑、乳化劑或分散劑)及/或增強該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之吸收之劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型亦可包含緩衝劑。

【0154】　在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及諸如此類等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可採用相似類型之固體醫藥組合物作為填充劑。

【0155】　錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可製備有包衣及包殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有遮光劑且亦可為以延遲方式僅或優先在腸道之某一部分中釋放一或多種所揭示之化合

物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

【0156】　該一或多種所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物亦可呈具有一或多種如本文所述之賦形劑之微囊封形式。錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可製備有包衣及包殼，諸如腸溶包衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此等固體劑型中，一或多種所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物可與至少一種諸如蔗糖、乳糖或澱粉等惰性稀釋劑混合。此等劑型除惰性稀釋劑以外亦可如同通常實踐一般包含其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑(諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素)。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有遮光劑且亦可為以延遲方式僅或優先在腸道之某一部分中釋放一或多種所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之組合物。可使用之包埋組合物之實例可包括聚合物質及蠟。

【0157】　用於經口投與之液體劑型可包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除該一或多種所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物以外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及去水山梨醇之脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑以外，口服醫藥組合物亦可包括佐劑，諸如

潤濕劑、乳化劑及助懸劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑。

【0158】　可注射之醫藥組合物(例如包含一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之無菌可注射水性或油性懸浮液)可根據已知技術使用適宜分散劑或潤濕劑及助懸劑來調配。無菌可注射醫藥組合物亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受之媒劑及溶劑係水、林格氏溶液、1% U.S.P.利多卡因(lidocaine)及等滲氯化鈉溶液。另外，常採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用包括合成單甘油酯或二甘油酯之任何溫和不揮發性油。另外，在可注射劑之組合物中使用諸如油酸等脂肪酸。

【0159】　舉例而言，可注射醫藥組合物可藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由納入呈無菌固體醫藥組合物形式之滅菌劑來滅菌，該等滅菌劑可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

【0160】　為延長一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之效應，可期望減緩該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物自皮下或肌內注射之吸收。此可藉由使用具有較差水溶性之結晶或非晶型材料之液體懸浮液來實現。因此，該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之吸收速率取決於其溶解速率，此溶解速率進而可取決於晶體大小及結晶形式。或者，藉由將一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物溶解或懸浮於油媒劑中可實現非經腸投與之該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合

物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之延遲吸收。可注射儲積形式係藉由在生物可降解聚合物(諸如聚乳酸-聚乙交酯)中形成該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之微囊基質來製得。取決於該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物對聚合物之比率及所採用之特定聚合物之性質，該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之釋放速率可得以控制。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲積可注射醫藥組合物亦可藉由將該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物包裹於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

【0161】　用於經直腸或經陰道投與之醫藥組合物可係栓劑，其可藉由將該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物與適宜非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在環境溫度下為固體但在體溫下為液體，且因此在直腸或陰道腔中融化並釋放該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物。

【0162】　亦可將該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物調配為栓劑，其可使用聚伸烷基二醇(諸如丙二醇)作為載劑自脂肪乳液或懸浮液來製備。

【0163】　用於經表面或經皮投與一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之劑型包括軟膏劑、糊劑、霜劑、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼劑。在無

菌條件下將該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何所需防腐劑或緩衝劑混合。眼用醫藥組合物、滴耳劑及諸如此類亦涵蓋在本揭示案之範圍內。

【0164】　軟膏劑、糊劑、霜劑及凝膠除一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物以外亦可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

【0165】　一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物亦可經調配用作局部用粉末及噴霧劑，其除一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物以外亦可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或該等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴。

【0166】　經皮貼劑具有提供化合物至身體之受控遞送之額外優點。此等劑型可藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製得。亦可使用吸收促進劑來增加一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物穿過皮膚之通量。可藉由提供速率控制膜或藉由將該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

【0167】　本揭示案之醫藥組合物亦可經調配用於作為液體氣溶膠或可吸入乾粉遞送。液體氣溶膠醫藥組合物可主要霧化成可遞送至末端及呼吸細支氣管之粒徑。可將液體氣溶膠及可吸入乾粉醫藥組合物遞送至整個支氣管內樹狀物至

末端細支氣管且最終遞送至實質組織。

【0168】　本揭示案之氣霧化醫藥組合物可使用氣溶膠形成裝置(諸如噴射器、振動多孔板或超音波霧化器)來遞送，該等裝置經選擇以容許形成質量中等平均直徑主要介於1 μm至5 μm之間的氣溶膠粒子。此外，該醫藥組合物可具有平衡的滲透離子強度及氯化物濃度以及能夠遞送有效劑量之該一或多種所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之最小可氣霧化體積。另外，氣霧化醫藥組合物可不負面地損害氣道之功能且不會引起不期望之副作用。

【0169】　適於投與本揭示案之氣溶膠醫藥組合物之氣霧化裝置包括(例如)能夠將本揭示案之醫藥組合物霧化成主要在1-5 pm大小範圍內之氣溶膠粒徑之噴射器、振動多孔板、超音波霧化器及通電乾粉吸入器。在本申請案中，主要意指所有所產生之氣溶膠粒子之至少70%但視情況90%以上為1 μm至5 μm範圍。噴射霧化器藉由氣壓工作以使液體溶液破裂成氣溶膠液滴。振動多孔板霧化器藉由使用由快速振動之多孔板產生之音波真空工作以將溶劑液滴擠出穿過多孔板。超音波霧化器藉由將液體剪切成小氣溶膠液滴之壓電晶體工作。可使用多種適宜裝置，包括(例如) AeroNeb及AeroDose振動多孔板霧化器(AeroGen, Inc., Sunnyvale, Calif.)、Sidestream7霧化器(Medic-Aid Ltd., West Sussex, England)、Pari LC7及Pari LC Star7噴射霧化器(Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va.)及Aerosonic (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany)及μLtraAire7 (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Ill.)超音波霧化器。

使用方法

【0170】　如本文所論述，所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物及組合物可用作醫藥。

【0171】　本揭示案提供用於治療病症之方法，其包括投與有效量之一或多種本揭示案之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之步驟，以藉此治療有需要之受試者之病症。

【0172】　本揭示案提供用於治療病症之方法，其包括投與有效量之一或多種本揭示案之醫藥組合物之步驟，以藉此治療有需要之受試者之病症。

【0173】　本揭示案提供一或多種本揭示案之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物或一或多種本揭示案之醫藥組合物，其用於治療有需要之受試者之病症。

【0174】　本揭示案提供一或多種本揭示案之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之用途，其用於治療有需要之受試者之病症。本揭示案亦提供一或多種本揭示案之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之用途，其用於治療有需要之受試者之病症，其中該病症對發炎體抑制有反應。

【0175】　本揭示案提供一或多種本揭示案之組合物之用途，其用於治療有需要之個體之病症。本揭示案亦提供一或多種本揭示案之組合物之用途，其用於治療有需要之個體之病症，其中該病症對發炎體抑制有反應。

【0176】　本揭示案提供一或多種本揭示案之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之用途，其用於製造用於治療病症之藥劑。本揭示案亦提供一或多種本揭示案之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之用途，其用於製造用於治療對發炎體抑制有反應之病症之藥劑。

【0177】　本揭示案提供一或多種本揭示案之組合物之用途，其用於製造用於

治療病症之藥劑。本揭示案亦提供一或多種本揭示案之組合物之用途，其用於製造用於治療對發炎體抑制有反應之病症之藥劑。

【0178】　本揭示案提供一或多種本揭示案之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之用途，其用作用於治療病症之藥劑。

【0179】　本揭示案提供一或多種本揭示案之組合物之用途，其用作用於治療病症之藥劑。

【0180】　在一些實施例中，病症係對抑制發炎體之活化有反應之病症。在一些實施例中，病症係對抑制NLRP3發炎體之活化有反應之病症。

【0181】　根據一些實施例，本揭示案之一或多種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物可用作NLRP3之特異性抑制劑。

【0182】　在一些實施例中，病症對IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22、IL-33及Th17細胞中之一或多者之調節有反應。在一些實施例中，病症對IL-1β及IL-18中之一或多者之調節有反應。

【0183】　在一些實施例中，調節係抑制IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22及IL-33中之一或多者。在一些實施例中，調節係抑制IL-1β及IL-18中之一或多者。

【0184】　在一些實施例中，藉由抑制IL-17之產生及/或分泌調節Th17細胞。

【0185】　在一些實施例中，病症係免疫系統、心血管系統、內分泌系統、胃腸道、腎臟系統、呼吸系統、中樞神經系統之病症，係癌症或其他惡性病及/或係由病原體引起或與病原體相關。

【0186】　應瞭解，根據病症之寬類別定義之一般實施例並不互斥。就此而

言，可根據本文所揭示一般實施例中之一者以上對任一特定病症進行分類。非限制性實例係I型糖尿病，其係自體免疫疾病及內分泌系統之疾病。

【0187】　在一些實施例中，病症係免疫系統之病症。在一些實施例中，病症係發炎性病症或自體免疫病症。

【0188】　在一些實施例中，病症係肝臟之病症。

【0189】　在一些實施例中，病症係肺之病症。

【0190】　在一些實施例中，病症係皮膚之病症。

【0191】　在一些實施例中，病症係心血管系統之病症。

【0192】　在一些實施例中，病症係癌症、腫瘤或其他惡性病。如本文所用，癌症、腫瘤及惡性病係指病症，或係指與該等病症相關之細胞或組織，其特徵在於失常或異常細胞增殖、分化及/或遷移且經常伴隨失常或異常分子表型，該表型包括一或多個遺傳突變或與腫瘤形成、腫瘤標記物之表現、腫瘤抑制物表現或活性之損失及/或失常或異常細胞表面標記物表現相關之其他遺傳變化。在一些實施例中，癌症、腫瘤及惡性病可包括肉瘤、淋巴瘤、白血病、實體腫瘤、胚細胞瘤、神經膠質瘤、癌、黑色素瘤及轉移性癌症，但並不限於此。癌症、腫瘤及惡性病之更全面列表可參見國家癌症研究院(National Cancer Institutes)之網站http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphalist，其係以全文引用的方式併入本文中。

【0193】　在一些實施例中，病症係腎臟系統之病症。

【0194】　在一些實施例中，病症係胃腸道之病症。

【0195】　在一些實施例中，病症係呼吸系統之病症。

【0196】　在一些實施例中，病症係內分泌系統之病症。

【0197】　在一些實施例中，病症係中樞神經系統(CNS)之病症。

【0198】　在一些實施例中，病症係由病原體引起或與病原體相關。病原體可係病毒、細菌、原生生物、寄生蟲或真菌或能夠感染哺乳動物之任何其他生物體，但並不限於此。

【0199】　病毒之非限制性實例包括流行性感冒病毒、巨細胞病毒、艾伯斯坦-巴爾病毒(Epstein Barr Virus)、人類免疫缺乏病毒(HIV)、α病毒(諸如屈公病病毒(Chikungunya)及羅氏河病毒(Ross River virus))、黃病毒(諸如登革熱病毒(Dengue virus)、茲卡病毒(Zika virus))及乳頭瘤病毒，但並不限於此。

【0200】　病原性細菌之非限制性實例包括金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)、炭疽桿菌(Bacillus anthracis)、百日咳博德特氏桿菌(Bordatella pertussis)、白喉棒狀桿菌(Corynebacterium diptheriae)、破傷風梭菌(Clostridium tetani)、肉毒桿菌(Clostridium botulinum)、肺炎鏈球菌(Streptococcus pneumoniae)、釀膿鏈球菌(Streptococcus pyogenes)、單核球增多性李氏菌(Listeria monocytogenes)、流行性感冒嗜血桿菌(Hemophilus influenzae)、多殺性巴斯德桿菌(Pasteureiia multicida)、痢疾志賀桿菌(Shigella dysenteriae)、結核分枝桿菌(Mycobacterium tuberculosis)、麻風分枝桿菌(Mycobacterium leprae)、肺炎黴漿菌(Mycoplasma pneumoniae)、人型黴漿菌(Mycoplasma hominis)、腦膜炎雙球菌(Neisseria meningitidis)、淋病雙球菌(Neisseria gonorrhoeae)、落磯山熱立克次體(Rickettsia rickettsii)、嗜肺軍團菌(Legionella pneumophila)、克雷伯氏肺炎菌(Klebsiella pneumoniae)、綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)、痤瘡丙酸桿菌(Propionibacterium acnes)、梅毒密螺旋體(Treponema pallidum)、沙眼披衣菌(Chlamydia trachomatis)、霍亂弧菌(Vibrio cholerae)、鼠傷寒沙門桿菌(Salmonella typhimurium)、傷寒沙門桿菌(Salmonella typhi)、伯氏疏螺旋體(Borrelia burgdorferi)及鼠疫耶爾辛氏菌(Yersinia pestis)，

但並不限於此。

【0201】　原生生物之非限制性實例包括瘧原蟲屬(*Plasmodium*)、巴貝蟲屬(*Babesia*)、梨形鞭毛蟲屬(*Giardia*)、阿米巴屬(*Entamoeba*)、利什曼原蟲屬(*Leishmania*)及錐蟲屬(*Trypanosomes*)，但並不限於此。

【0202】　寄生蟲之非限制性實例包括蠕蟲，包括血吸蟲、蛔蟲、絛蟲及吸蟲，但並不限於此。

【0203】　真菌之非限制性實例包括念珠菌屬(*Candida*)及麴菌屬(*Aspergillus*)，但並不限於此。

【0204】　在一些實施例中，病症係選自由以下組成之群：組成型發炎，包括隱熱蛋白相關之週期性症候群(CAPS)：穆-韋二氏症候群(MWS)、家族性寒冷自體發炎症候群(FCAS)及新生兒發作性多系統發炎性疾病(NOMID)；自體發炎性疾病：家族性地中海熱(FMF)、TNF受體相關之週期性症候群(TRAPS)、甲羥戊酸激酶缺乏症(MKD)、高免疫球蛋白血症D及週期性發熱症候群(H IDS)、介白素1受體拮抗劑缺乏(DIRA)、馬吉德症候群(Majeed syndrome)、化膿性關節炎、壞疽性膿皮症及痤瘡(PAPA)、A20之單倍劑量不足(HA20)、小兒肉芽腫關節炎(PGA)、PLCG2相關之抗體缺乏症及免疫失調(PLAID)、PLCG2相關之自體發炎、抗體缺乏及免疫失調(APLAID)、鐵粒幼細胞性貧血伴B細胞免疫缺乏、週期性發熱及發育遲緩(sideroblastic anemia with B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay, SIFD)；史維特氏症候群(Sweet's syndrome)；慢性非細菌性骨髓炎(CNO)；慢性復發性多病灶骨髓炎(CRMO)及滑膜炎；痤瘡；膿疱症；骨肥大；骨炎症候群(SAPHO)；自體免疫疾病，包括多發性硬化(MS)、1型糖尿病、牛皮癬、類風濕性關節炎、貝賽特氏病(Behcet's disease)、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)及薛尼茲勒氏症候群

(Schnitzler syndrome)；呼吸疾病，包括特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病症(COPD)、類固醇抗性氣喘、石棉肺、矽肺及囊性纖維化；中樞神經系統疾病，包括帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病、運動神經元疾病、亨庭頓氏病(Huntington's disease)、腦型瘧疾及來自肺炎球菌腦膜炎之腦損傷；代謝疾病，包括2型糖尿病、動脈粥樣硬化、肥胖症、痛風及假性痛風；眼睛疾病，包括眼上皮之彼等疾病、年齡相關性黃斑退化(AMD)、角膜感染、眼色素層炎及乾眼；腎病，包括慢性腎病、草酸鹽腎病變及糖尿病腎病變；肝病，包括非酒精性脂肪性肝炎及酒精性肝病；皮膚中之發炎反應，包括接觸性過敏及曬傷；關節中之發炎反應，包括骨關節炎、全身性青少年型特發性關節炎、成人發作性史迪爾氏病(adult-onset Still's disease)及復發性多發性軟骨炎；病毒感染，包括α病毒(屈公病病毒、羅氏河病毒)及黃病毒(登革熱病毒及茲卡病毒)、流行性感冒及HIV；化膿性汗腺炎(HS)及其他引起囊腫之皮膚病；癌症，包括肺癌轉移、胰臟癌、胃癌、脊髓發育不良症候群及白血病；多發性肌炎；中風；心肌梗塞；移植物抗宿主病；高血壓；結腸炎；蠕蟲感染；細菌感染；腹主動脈瘤；傷口癒合；抑鬱症、心理應激；心包炎，包括卓斯勒症候群(Dressler's syndrome)；缺血性再灌注損傷；及個體經測定攜帶NLRP3中之生殖系或體細胞非沈默突變之任一病症。

【0205】　在一些實施例中，病症係隱熱蛋白相關之週期性症候群(CAPS)。

【0206】　在一些實施例中，病症係動脈粥樣硬化。

【0207】　在所闡述彼等之一個非限制性實例中，所治療之病症係NASH。NLRP3發炎體活化對於NASH中之發炎性募集至關重要，且抑制NLRP3既可預防亦可逆轉肝纖維化。本揭示案之一或多種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物藉由

打斷NLRP3發炎體在肝組織中之功能可引起肝發炎之組織學降低、巨噬細胞及嗜中性球之募集減少及NF-κB活化之抑制。抑制NLRP3可降低前-IL-1β之肝表現且使肝及循環IL-1β、IL-6及MCP-1水準正規化，藉此有助於治療病症。

【0208】　在所闡述彼等之另一非限制性實例中，所治療之病症係嚴重類固醇抗性(SSR)氣喘。呼吸道感染在肺中誘導促進SSR氣喘之NLRP3發炎體/半胱天冬酶-l/IL-Iβ信號傳導軸。NLRP3發炎體募集，且使前半胱天冬酶-1活化以誘導IL-1β反應。因此，NLRP3發炎體誘導之IL-β反應在控制感染中係重要的，然而，過度活化引起失常發炎且與SSR氣喘及COPD之發病機制相關。靶向特定疾病過程之本揭示案之一或多種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物之投與較利用類固醇或IL-1β非特異性地抑制發炎反應在治療上更具吸引力。因此，利用本揭示案之一或多種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物靶向NLRP3發炎體/半胱天冬酶-1/IL-1β信號傳導軸可用於治療SSR氣喘及其他類固醇抗性發炎性病狀。

【0209】　在所闡述彼等之一個其他非限制性實例中，所治療之病症係帕金森氏病。帕金森氏病係最常見之神經退化性運動障礙，且特徵在於多巴胺神經元之選擇性損失，伴有錯摺疊之a-突觸核蛋白(Syn)累積至路易氏體(Lewy body)中。慢性小神經膠質神經發炎在疾病早期係明顯的，且已提出其驅動病理學。

【0210】　在帕金森氏病之進展中假定小神經膠質NLRP3之中心作用。NLRP3發炎體由原纖維Syn經由Syk激酶依賴性機制活化，且亦在不存在Syn病理學之情形下在多巴胺變性之早期出現，且驅動神經元損失。本揭示案之一或多種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物可藉由原纖維Syn或粒線體功能障礙阻斷NLRP3發

炎體活化，且藉此賦予黑質紋狀體多巴胺系統有效之神經保護並有助於治療帕金森氏病。

【0211】　在一些實施例中，該方法治療包括(但不限於)以下之病症：細菌感染、病毒感染、真菌感染、發炎性腸病、乳糜瀉、結腸炎、腸增生、癌症、代謝症候群、肥胖症、類風濕性關節炎、肝病、肝纖維化、肝性脂肪變性、脂肪肝病、痛風、狼瘡、狼瘡性腎炎、克羅恩氏病(Crohn’s disease)、IBD (發炎性腸病)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增殖性贅瘤(MPN)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

【0212】　在一些實施例中，病症係選自由以下組成之群：NASH (非酒精性脂肪性肝炎)；骨髓發育不良症候群(MDS)；骨髓增殖性贅瘤(MPN)；CAPS (隱熱蛋白相關之週期性症候群)；IPF (特發性肺纖維化)；MI (R/I) (心肌梗塞及再灌注損傷)；痛風；I/O (免疫-腫瘤學)；氣喘；IBD (發炎性腸病)；腎纖維化；成人發作性史迪爾氏病；全身性青少年型特發性關節炎；腫瘤壞死因子受體相關之週期性症候群(TRAPS)；秋水仙鹼抗性家族性地中海熱(FMF)；超IgD症候群(HIDS)/甲羥戊酸激酶缺乏症(MKD)；創傷性腦損傷；帕金森氏病；中度至重度發炎性痤瘡；急性非前部非傳染性眼色素層炎(NIU)；AD (阿茲海默氏病)；COPD (慢性阻塞性肺病)；敗血症；MS (多發性硬化)；貝賽特氏病；克羅恩氏病；RA (類風濕性關節炎)；侵蝕性骨關節炎；T1D (1型糖尿病)；T2D (2型糖尿病)；肥胖症；骨質疏鬆症；囊性纖維化；酒精性肝病；衰老；HCC (肝細胞癌)；抑鬱症；子宮內膜異位症；壞疽性膿皮症(「PG」)、罕見潰瘍性皮膚病；狼瘡、狼瘡性腎炎；癲癇；缺血性中風；耳聾；鐮狀細胞病；SLE (全身性紅斑狼瘡)；及脊髓損傷。

【0213】　在一些實施例中，病症係選自由以下組成之群：狼瘡、狼瘡性腎

炎、隱熱蛋白相關之週期性症候群(CAPS)、骨髓發育不良症候群(MDS)、痛風、骨髓增殖性贅瘤(MPN)、動脈粥樣硬化、克羅恩氏病及發炎性腸病(IBD)。

【0214】　在一些實施例中，病症係痛風。

【0215】　在一些實施例中，病症係狼瘡。

【0216】　在一些實施例中，病症係狼瘡性腎炎。

【0217】　在一些實施例中，病症係克羅恩氏病。

【0218】　在一些實施例中，病症係IBD (發炎性腸病)。

【0219】　在一些實施例中，病症係MDS (骨髓發育不良症候群)。

【0220】　在一些實施例中，病症係MPN (骨髓增殖性贅瘤)。

【0221】　對於本文所提及之治療用途，當然，所投與之劑量將隨所採用之一或多種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物、投與模式、期望治療及適應病症而變化。舉例而言，本揭示案之一或多種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物之日劑量(若吸入)可在約0.05微克/公斤體重(μg/kg)至約100微克/公斤體重(μg/kg)範圍內。或者，若該一或多種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物係經口投與，則本揭示案之該一或多種化合物之日劑量可在約0.01微克/公斤體重(μg/kg)至約100毫克/公斤體重(mg/kg)範圍內。

【0222】　然而，應理解，本揭示案之該一或多種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物以及醫藥組合物之總日用量將由主治醫師在合理醫學判斷範圍內決定。任一特定患者之具體治療有效劑量水準將取決於包括以下各項之多種因素：所治療之病症及病症之嚴重程度；所採用具體化合物之活性；所採用之具體醫藥組合物；患者之年

齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所採用具體化合物之投與時間、投與途徑及排泄速率；治療持續時間；與所採用之具體化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。熟習此項技術之醫師或獸醫師可容易地確定且開處治療、對抗或阻滯病症進展所需之本文所揭示之該一或多種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物之治療有效量。

組合療法

【0223】　在一些實施例中，本文所述之一或多種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物可單獨或一起使用或可聯合投與，或與已知治療劑或醫藥組合物組合使用。聯合投與或組合使用可指兩種或更多種不同化合物或醫藥組合物之任一投與形式，使得在先前所投與之化合物或醫藥組合物在體內仍有效時投與第二種化合物或醫藥組合物。舉例而言，不同化合物或醫藥組合物可同時、依序或藉由分開投用治療之個別組分以同一調配物或以單獨調配物投與。在一些實施例中，不同化合物或醫藥組合物可彼此在1小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時或1週內投與。因此，接受此治療之個體可受益於不同化合物或醫藥組合物之組合效應。

【0224】　在一些實施例中，在本揭示案之方法或應用中，本揭示案之一或多種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物與本揭示案之一或多種其他化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物組合使用。在某些此等實施例中，本揭示案之一或多種其他化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構

物或醫藥組合物之組合用於治療本文所列示病症中之一或多者之方法中。

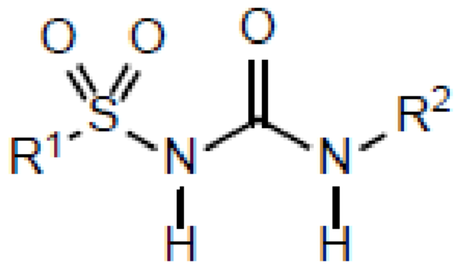
【0225】　在一些實施例中，將本文所提供之一或多種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物之組合或其他已知劑或醫藥組合物與本文所提供之一或多種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物之組合調配成可用於本揭示案之方法及應用中之醫藥組合物及藥劑。本揭示案亦提供此等組合在治療本文所列示病症中之一或多者中之用途。

【0226】　在本揭示案之一些實施例中，本揭示案之一或多種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、同分異構物、前藥及互變異構物或醫藥組合物係以亞治療劑量投與，其中亞治療劑量係若單獨投與則將不足以治療本文所列示病症中之一者之劑量。

例示性實施例

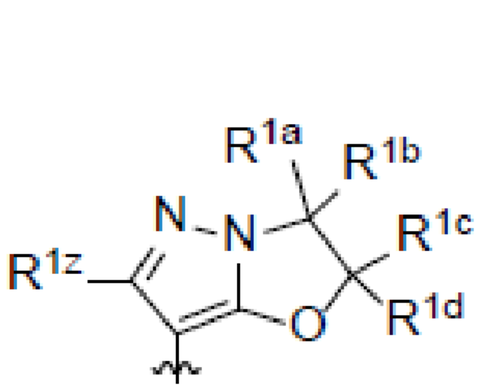
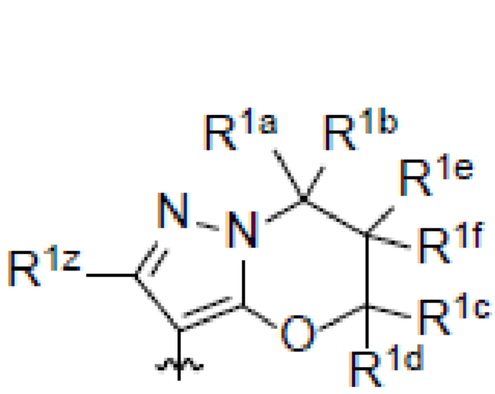
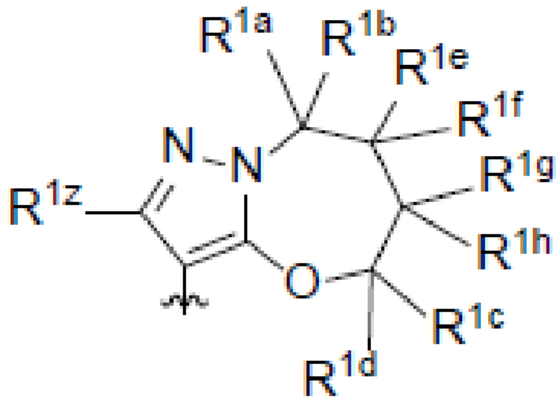
【0227】　本揭示案之一些實施例係如下之實施例I。

【0228】　實施例I-1. 一種具有式(I)結構之化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物、前藥或互變異構物，其中：

R^1係  、  或  ；

R^{1z}係H、D、鹵素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-

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

每一R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}獨立地選自H、D、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{11a}$、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8環烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、該C_2-C_6烯基、該C_4-C_8環烯基、該C_2-C_6炔基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_6芳基、該3員至7員雜環基及該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基；或

在存在時，以下基團R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}中之兩者與其所連接之原子一起可形成C_3-C_{10}環烷基或3員至7員雜環基；其中該C_3-C_{10}環烷基及該3員至7員雜環基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取

代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、$-P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$及$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或

在存在時，兩個變位基團R^{1a}及R^{1b}；R^{1c}及R^{1d}；R^{1e}及R^{1f}；或R^{1g}及R^{1h}可形成側氧基；

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、5員至7員雜環基、5員雜芳基、含有6至11個環原子之6員雜芳基或$-NR^{2g}R^{2h}$；其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該5員至7員雜環基、該5員雜芳基及該含有6至11個環原子之6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基；

每一R^{2g}及R^{2h}獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基，其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_6芳基、該3員至7員雜環基及該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基；

R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}及R^{24a}在每次出現時獨立地係H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳

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

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

【0229】　實施例I-2. 如實施例I-1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係C_1-C_6烷基。

【0230】　實施例I-3. 如實施例I-1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係C_3-C_{10}環烷基。

【0231】　實施例I-4. 如實施例I-3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係C_5環烷基、C_6環烷基或C_7環烷基。

【0232】　實施例I-5. 如實施例I-1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係5員至7員雜環基。

【0233】　實施例I-6. 如實施例I-1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係5員雜芳基。

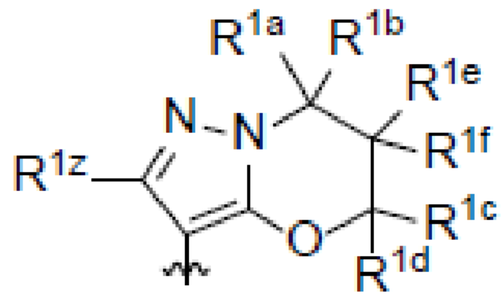
【0234】　實施例I-7. 如實施例I-5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中5員雜芳基含有2個氮。

【0235】　實施例I-8. 如實施例I-1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係含有6至11個環原子之6員雜芳基。

【0236】　實施例I-9. 如實施例I-7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係含有2個氮之含有6至11個環原子之6員雜芳基。

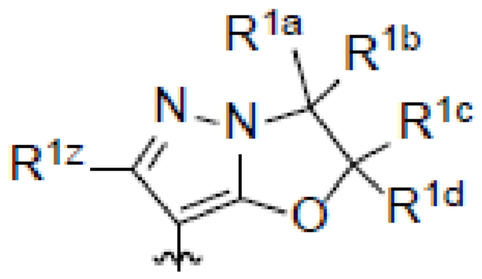
【0237】　實施例I-10. 如實施例I-1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係$-NR^{2g}R^{2h}$。

【0238】　實施例I-11. 如實施例I-1至I-10中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係



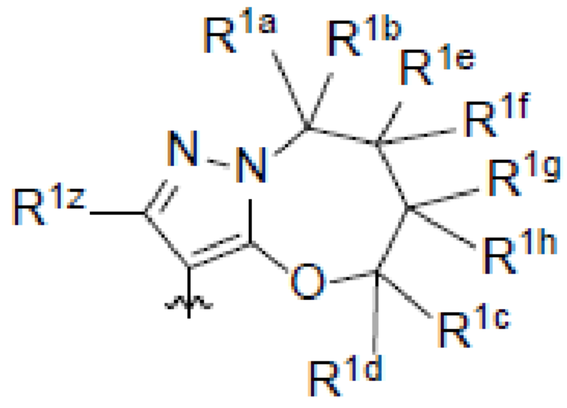
。

【0239】　實施例I-12. 如實施例I-1至I-10中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係



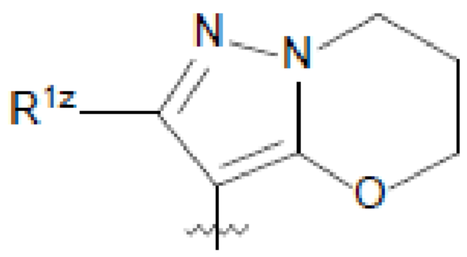
。

【0240】　實施例I-13. 如實施例I-1至I-10中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係



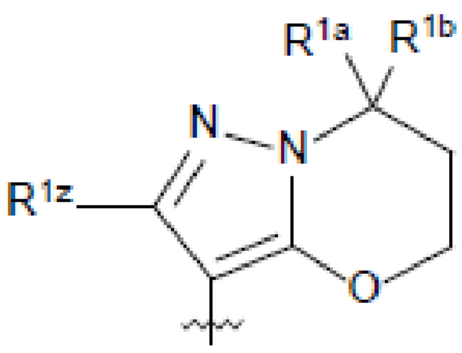
。

【0241】　實施例I-14. 如實施例I-1至I-11中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係



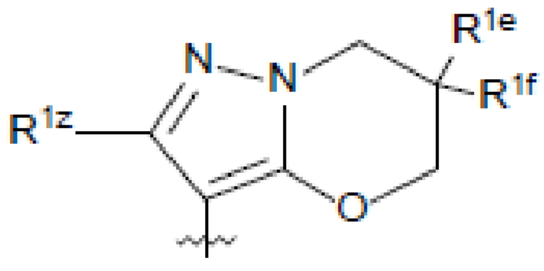
。

【0242】　實施例I-15. 如實施例I-1至I-11中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係



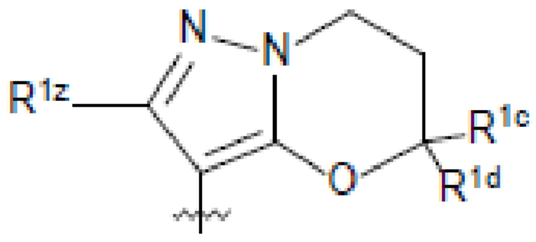
。

【0243】　實施例I-16. 如實施例I-1至I-11中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係



。

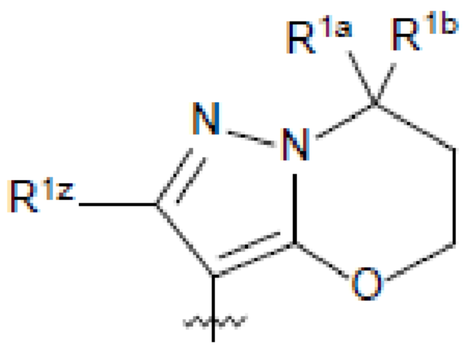
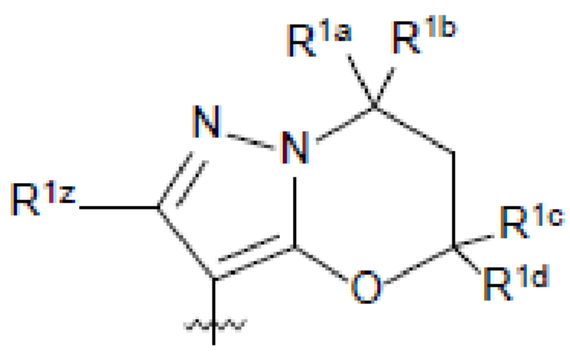
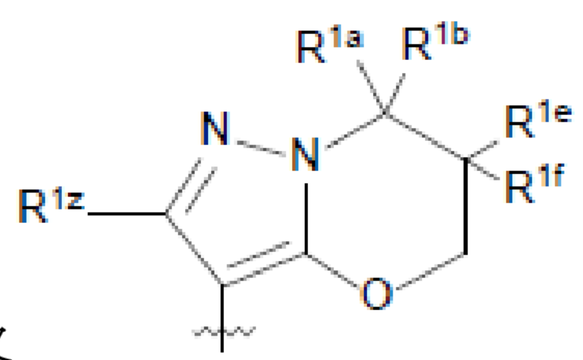
【0244】　實施例I-17. 如實施例I-1至I-11中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係



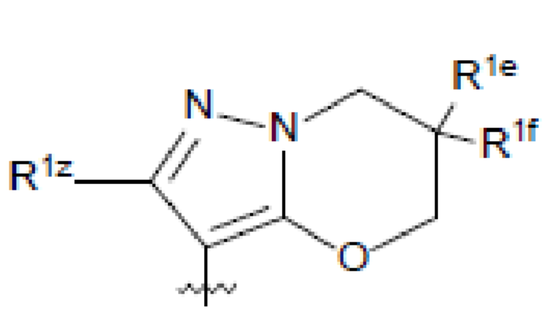
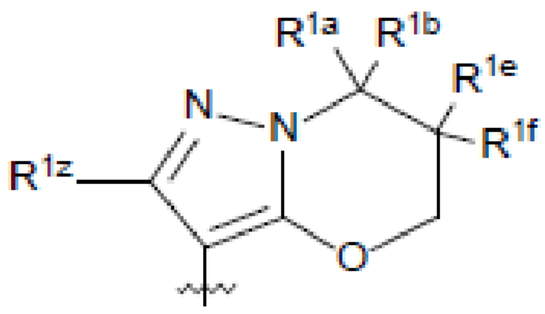
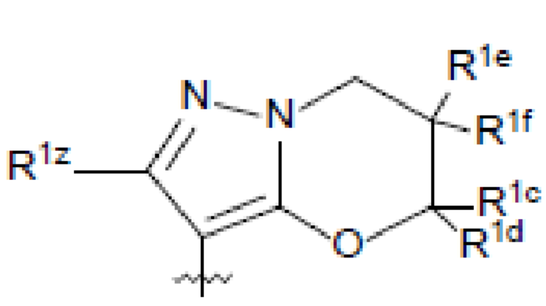
。

【0245】　實施例I-18. 如實施例I-1至I-11中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係選自由以下組成

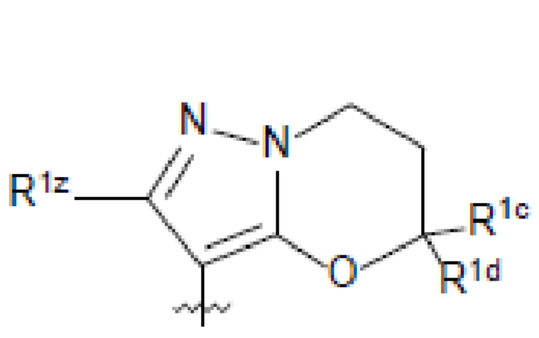
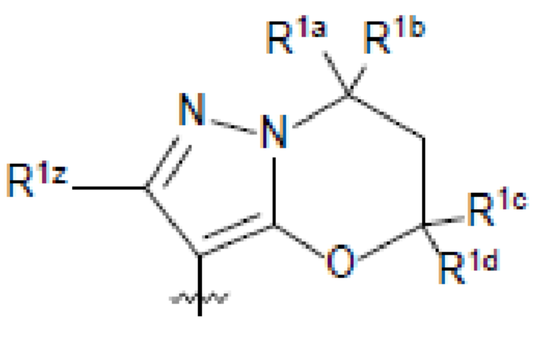
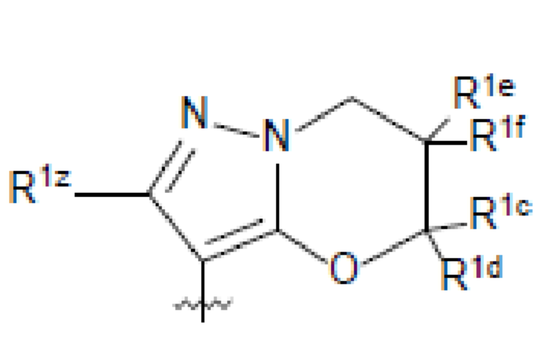
之群：


、

及

。

【0246】　實施例I-19. 如實施例I-1至I-11中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係選自由以下組成之群：

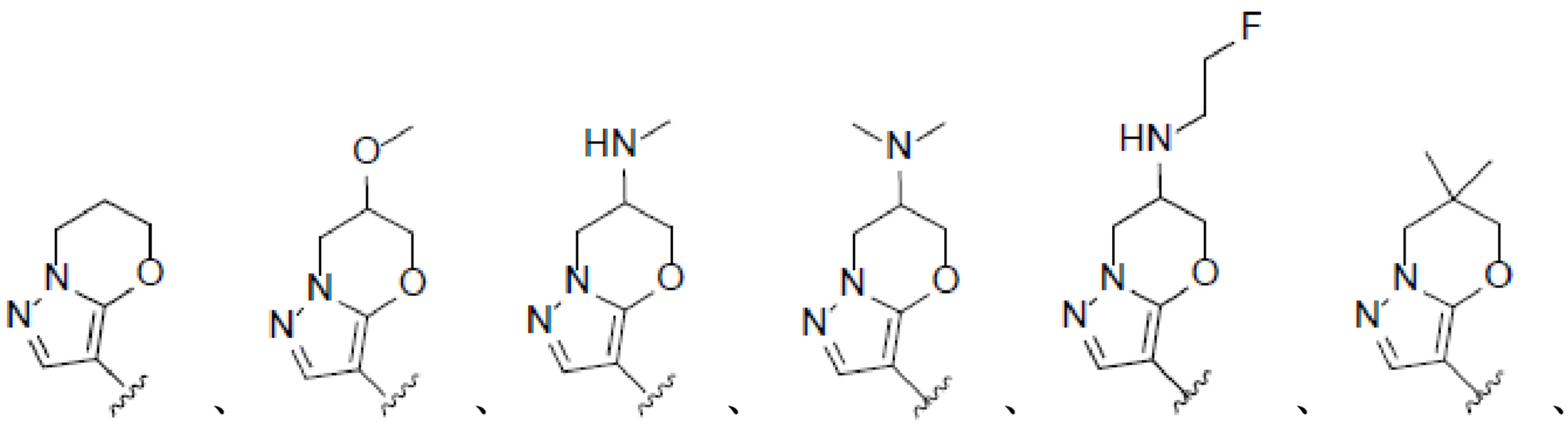

、

及

。

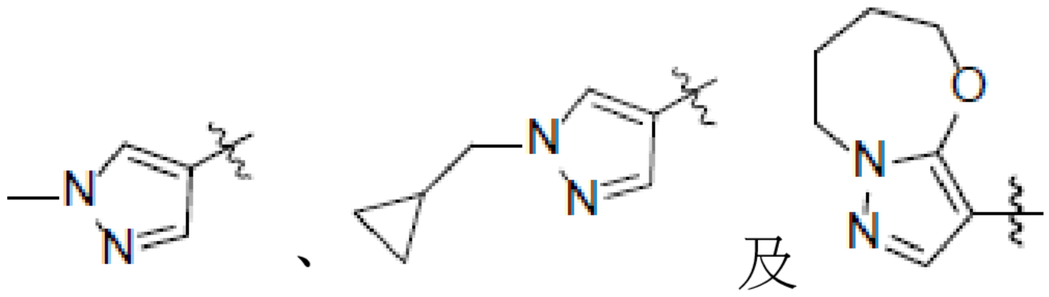
【0247】　實施例I-20. 如實施例I-1至I-11中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係選自由以下組成之群：


、

及

。

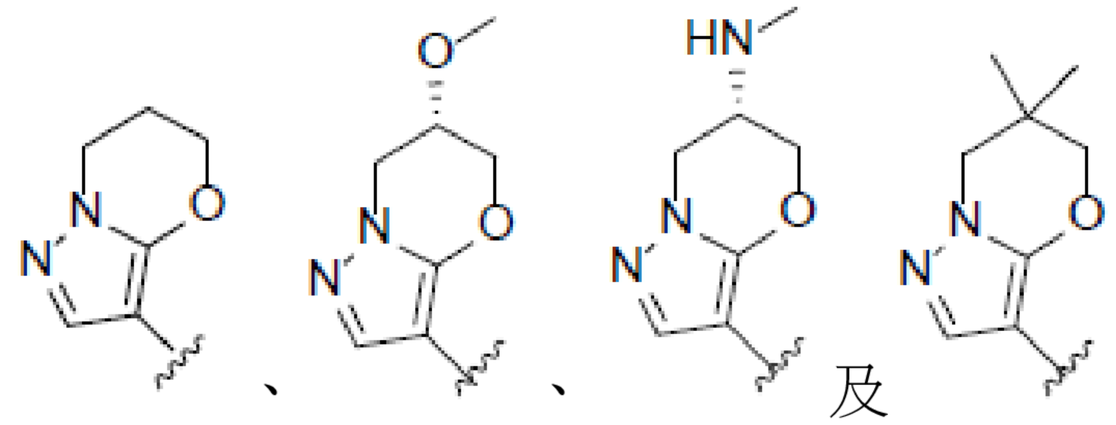
【0248】　實施例I-21. 如實施例I-1至I-20中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1z}係H。

【0249】　實施例I-22. 如實施例I-1至I-11中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係選自由以下組成之群：

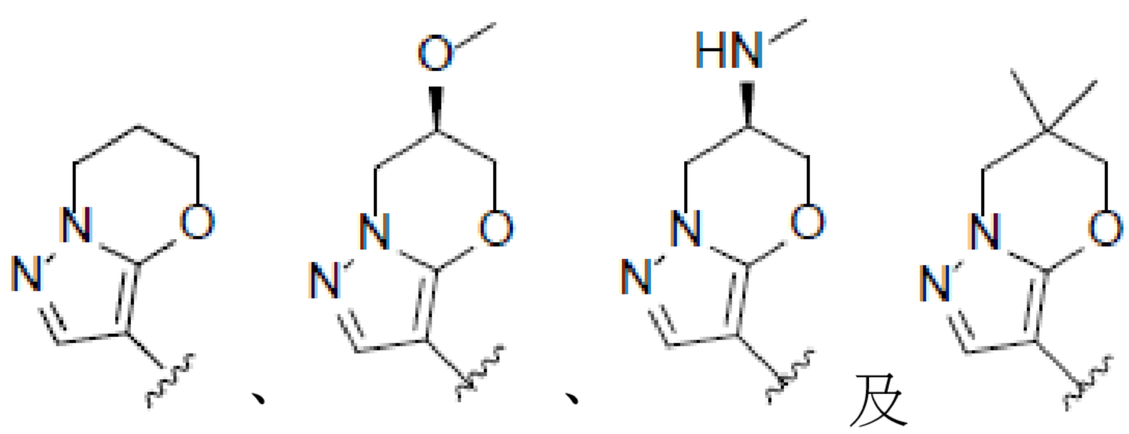




【0250】　實施例I-23. 如實施例I-1至I-11中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係選自由以下組成之群：



【0251】　實施例I-24. 如實施例I-1至I-11中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係選自由以下組成之群：



【0252】　實施例I-25. 如實施例I-1至I-13、I-15及I-18至I-21中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1a}及R^{1b}獨立地係H、鹵素、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、-

$S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基。

【0253】 實施例I-26. 如實施例I-1至I-13及I-17至I-21中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1c}及R^{1d}獨立地係H、鹵素、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基。

【0254】 實施例I-27. 如實施例I-1至I-11、I-13、I-16及I-18至I-21中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1e}及R^{1f}獨立地係H、鹵素、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基。

【0255】 實施例I-28. 如實施例I-1至I-10、I-13及I-21中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1g}及R^{1h}獨立地係H、鹵素、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基。

【0256】 實施例I-29. 如實施例I-1至I-13、I-15及I-18至I-21中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1a}

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

【0257】　實施例I-30. 如實施例I-1至I-13、I-15及I-18至I-21中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1a}及R^{1b}獨立地係H、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

【0258】　實施例I-31. 如實施例I-1至I-13及I-17至I-21中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1c}及R^{1d}獨立地係H、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代

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

【0259】 實施例I-32. 如實施例I-1至I-13及I-17至I-21中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1c}及R^{1d}獨立地係H、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

【0260】 實施例I-33. 如實施例I-1至I-11、I-13、I-16及I-18至I-21中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1e}及R^{1f}獨立地係H、-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-$NR^{11a}R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)R^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、-$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-$C(O)R^{11b}$、-$P(O)R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-$S(O)R^{11b}$、-

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

【0261】 實施例I-34. 如實施例I-1至I-11、I-13、I-16及I-18至I-21中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1e}及R^{1f}獨立地係H、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 及 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

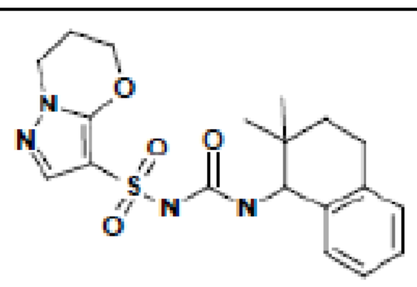
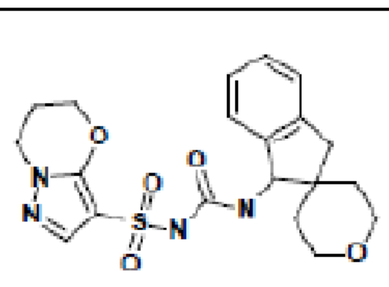
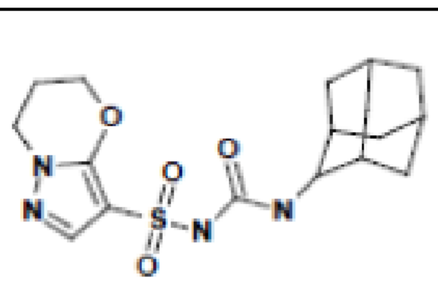
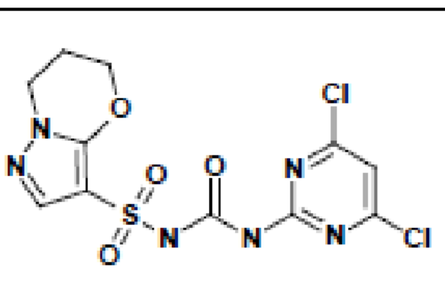
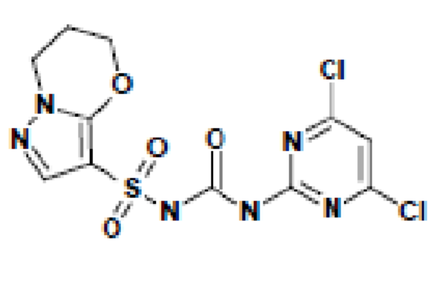
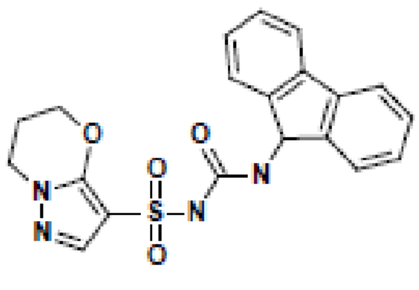
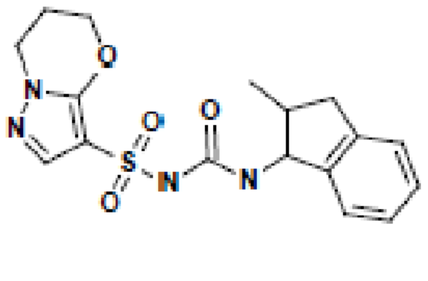
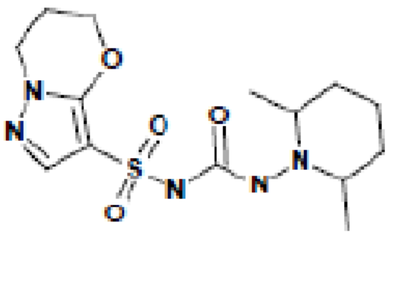
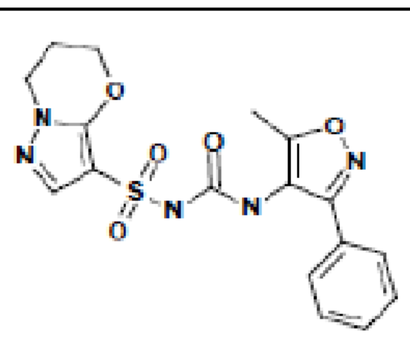
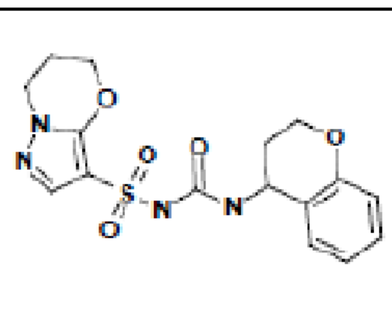
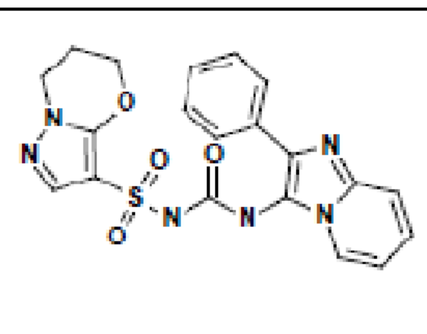
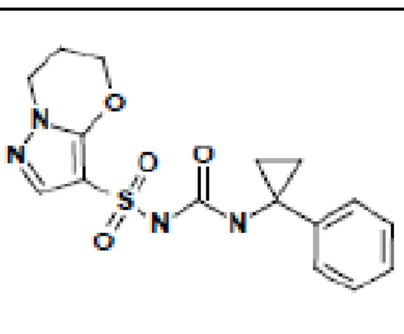
【0262】 實施例I-35. 如實施例I-1至I-10、I-13及I-21中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1g}及R^{1h}獨立地係H、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

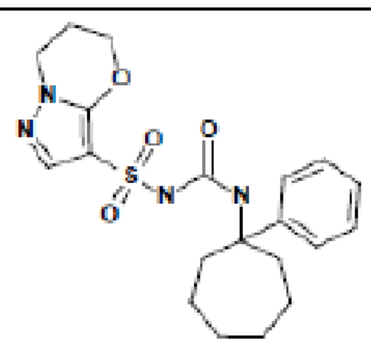
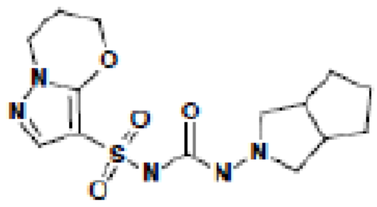
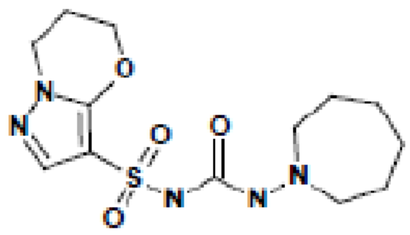
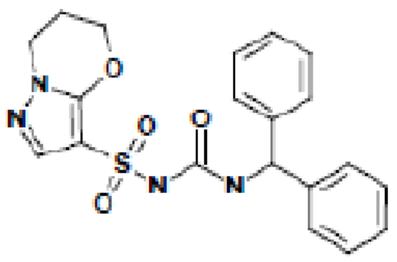
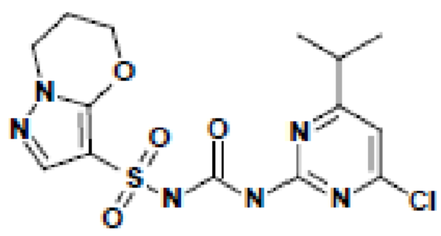
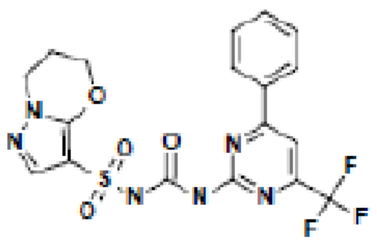
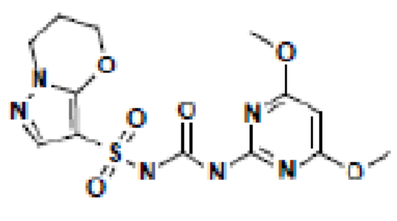
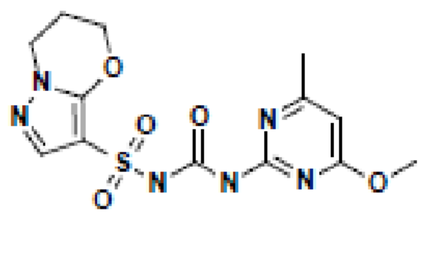
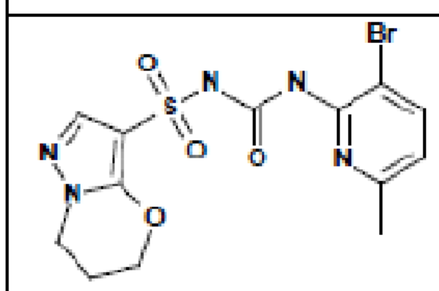
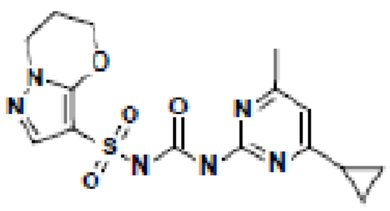
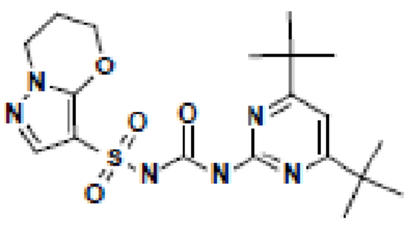
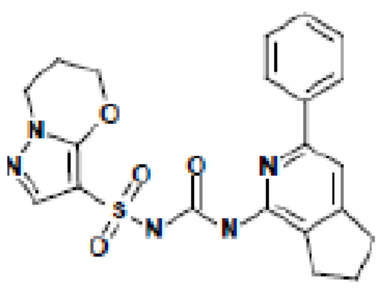
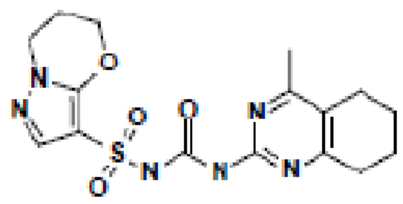
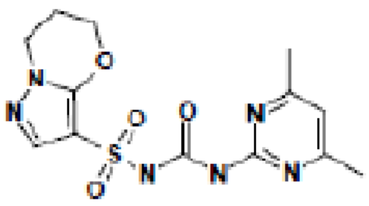
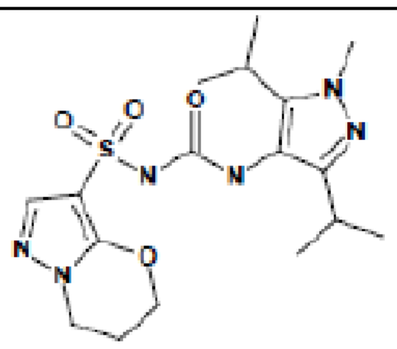
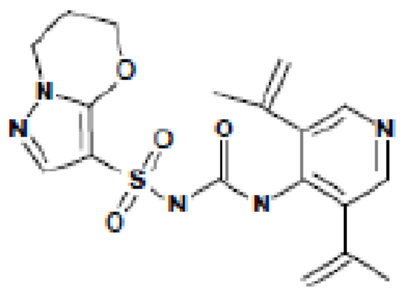
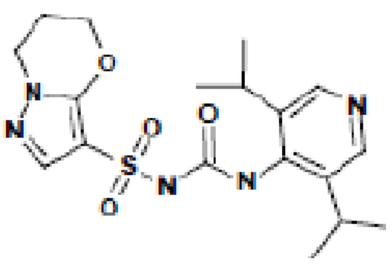
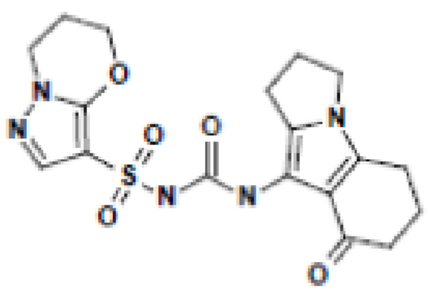
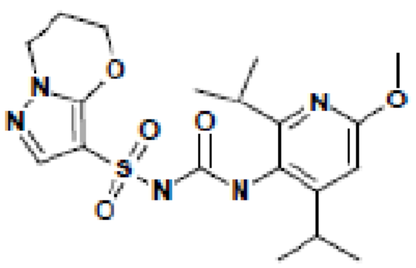
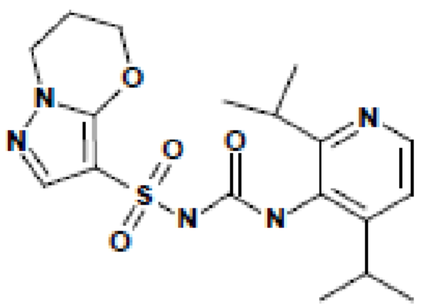
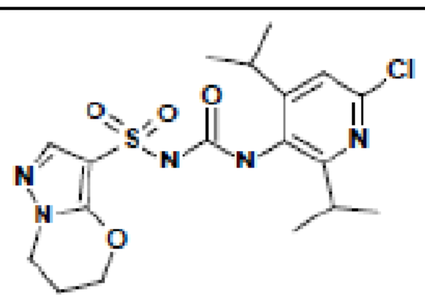
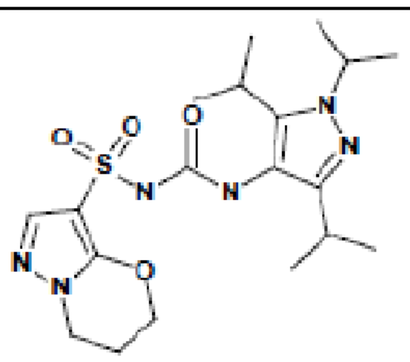
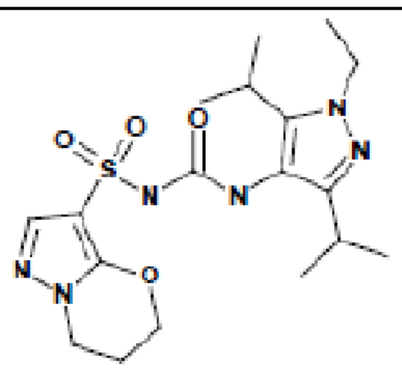
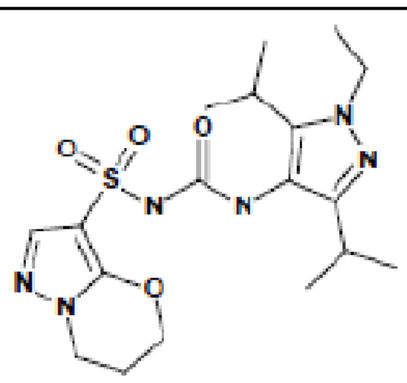
【0263】 實施例I-36. 如實施例I-1至I-10、I-13及I-21中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1g}及

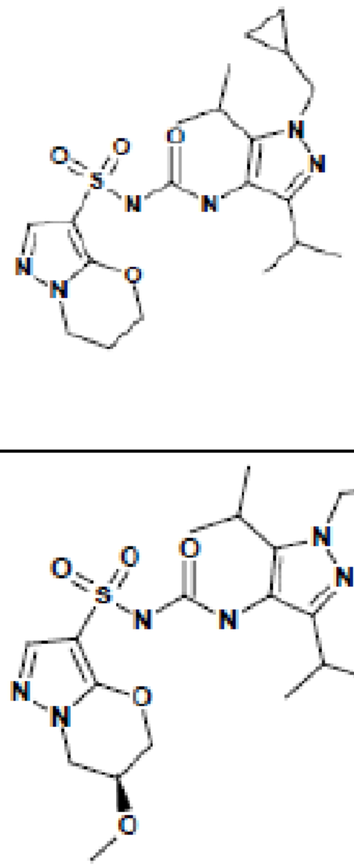
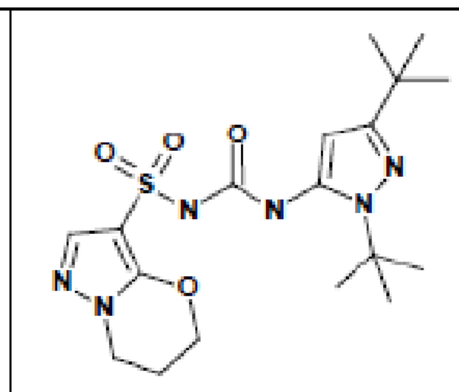
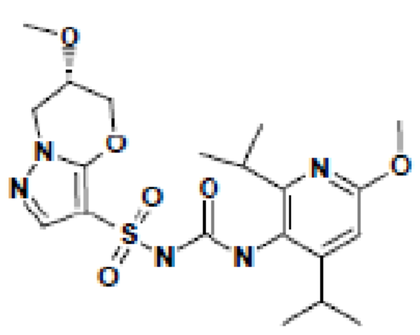
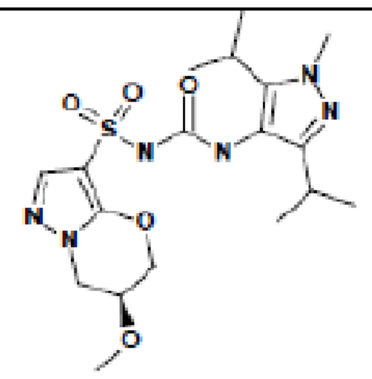
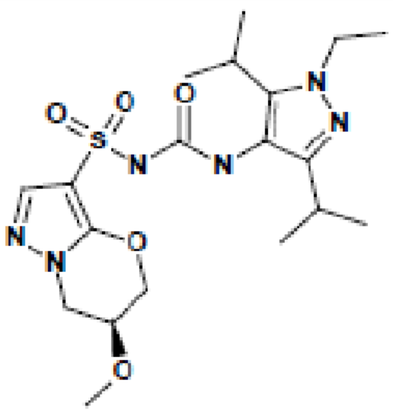
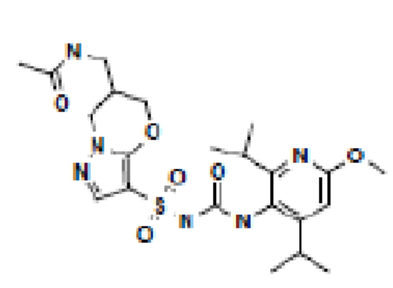
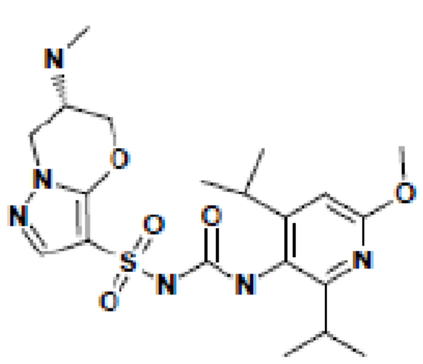
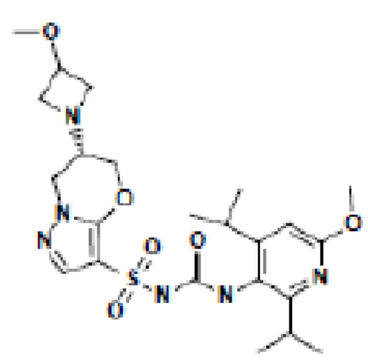
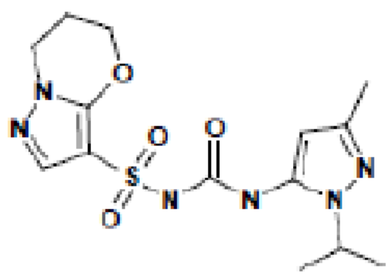
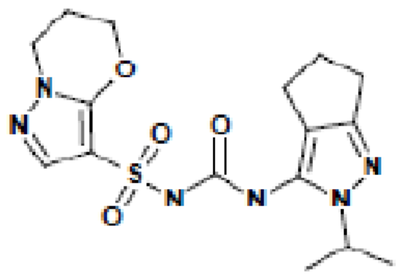
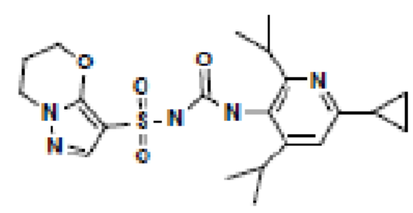
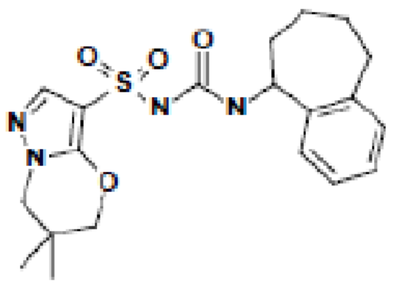
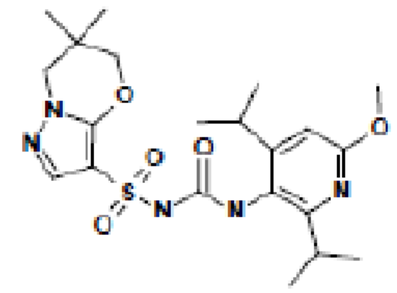
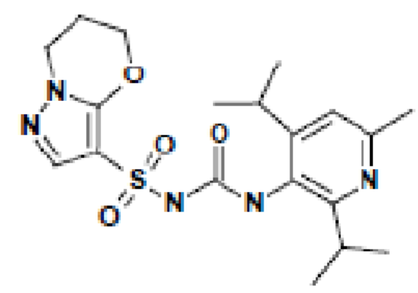
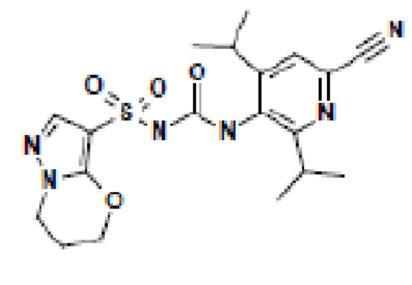
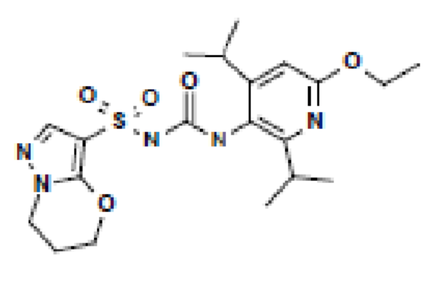
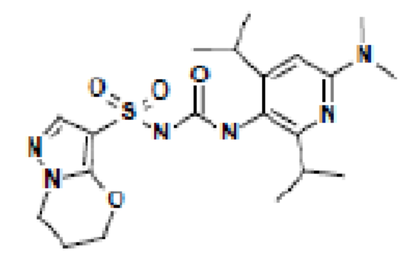
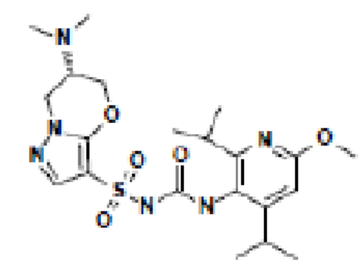
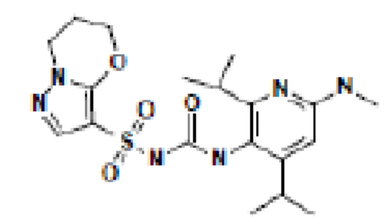
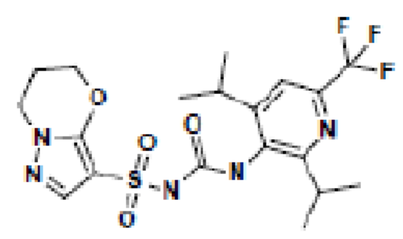
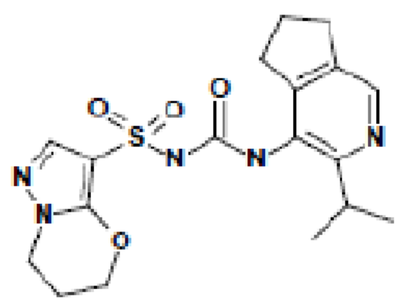
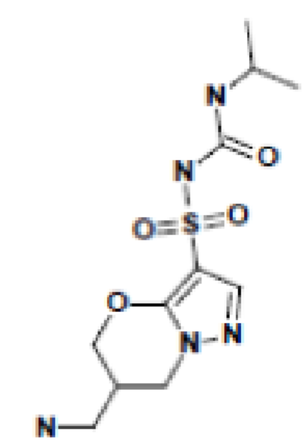
R^{1h} 獨立地係 H、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3員至7員雜環基；其中該C_1-C_6烷基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；且其中該3員至7員雜環基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$及$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

【0264】　實施例I-37. 如實施例I-29至I-36中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中該3員至7員雜環基含有氮。

【0265】　實施例I-38. 如實施例I-1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

【0266】　實施例I-39. 一種醫藥組合物，其包含如實施例I-1至I-38中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，

及醫藥學上可接受之載劑。

【0267】　實施例I-40. 一種治療對抑制發炎體有反應之病症之方法，其包括投與有效量之如實施例I-1至I-38中任一實施例之化合物，以藉此治療有需要之受試者之該病症。

【0268】　實施例I-41. 如實施例I-40之方法，其中該病症係對抑制NLRP3發炎體之活化有反應者。

【0269】　實施例I-42. 如實施例I-40或I-41之方法，其中該病症對IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22、IL-33及Th17細胞中之一或多者之調節有反應。

【0270】　實施例I-43. 如實施例I-40或I-41之方法，其中該病症對IL-1β及IL-18中之一或多者之調節有反應。

【0271】　實施例I-44. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係免疫系統之病症。

【0272】　實施例I-45. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係發炎性病症或自體免疫病症。

【0273】　實施例I-46. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係肝臟病症。

【0274】　實施例I-47. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係肺病症。

【0275】　實施例I-48. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係皮膚病症。

【0276】　實施例I-49. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係心血管系統之病症。

【0277】　實施例I-50. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係癌症、腫瘤或其他惡性病。

【0278】　實施例I-51. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係腎臟系統之病症。

【0279】　實施例I-52. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係胃腸道之病症。

【0280】　實施例I-53. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係呼吸系統之病症。

【0281】　實施例I-54. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係內分泌系統之病症。

【0282】　實施例I-55. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係中樞神經系統(CNS)之病症。

【0283】　實施例I-56. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係選自由以下組成之群：組成型發炎，隱熱蛋白相關之週期性症候群(CAPS)：穆-韋二氏症候群(MWS)、家族性寒冷自體發炎症候群(FCAS)、新生兒發作性多系統發炎性疾病(NOMID)；自體發炎性疾病，家族性地中海熱(FMF)、TNF受體相關之週期性症候群(TRAPS)、甲羥戊酸激酶缺乏症(MKD)、高免疫球蛋白血症D、週期性發熱症候群(HIDS)、介白素1受體拮抗劑缺乏(DIRA)、馬吉德症候群、化膿性關節炎、壞疽性膿皮症及痤瘡(PAPA)、A20之單倍劑量不足(HA20)、小兒肉芽腫關節炎(PGA)、PLCG2相關之抗體缺乏及免疫失調(PLAID)、PLCG2相關之自體發炎、抗體缺乏及免疫失調(APLAID)、鐵粒幼細胞性貧血伴B細胞免疫缺乏、週期性發熱及發育遲緩(SIFD)；史維特氏症候群；慢性非細菌性骨髓炎(CNO)；慢性復發性多病灶骨髓炎(CRMO)及滑膜炎；

痤瘡；膿疱症；骨肥大；骨炎症候群(SAPHO)；自體免疫疾病，包括多發性硬化(MS)、1型糖尿病、牛皮癬、類風濕性關節炎、貝賽特氏病、薛格連氏症候群、薛尼茲勒氏症候群；呼吸疾病，特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病症(COPD)、類固醇抗性氣喘、石棉肺、矽肺、囊性纖維化；中樞神經系統疾病，帕金森氏病、阿茲海默氏病、運動神經元疾病、亨庭頓氏病、腦型瘧疾、來自肺炎球菌腦膜炎之腦損傷；代謝疾病，2型糖尿病、動脈粥樣硬化、肥胖症、痛風、假性痛風；眼睛疾病，眼上皮之疾病、年齡相關性黃斑退化(AMD)、角膜感染、眼色素層炎、乾眼；腎病，慢性腎病、草酸鹽腎病變、糖尿病腎病變；肝病，非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病；皮膚中之發炎反應，接觸性過敏、曬傷；關節中之發炎反應，骨關節炎、全身性青少年型特發性關節炎、成人發作性史迪爾氏病、復發性多發性軟骨炎；病毒感染，α病毒感染、屈公病病毒感染、羅氏河病毒感染、黃病毒感染、登革熱病毒感染、茲卡病毒感染、流行性感冒、HIV感染；化膿性汗腺炎(HS)、引起囊腫之皮膚病；癌症，肺癌轉移、胰臟癌、胃癌、脊髓發育不良症候群、白血病；多發性肌炎；中風；心肌梗塞；移植物抗宿主病；高血壓；結腸炎；蠕蟲感染；細菌感染；腹主動脈瘤；傷口癒合；抑鬱症、心理應激；心包炎，卓斯勒症候群；缺血性再灌注損傷；及個體經測定攜帶NLRP3中之生殖系或體細胞非沈默突變之任一疾病。

【0284】　實施例I-57. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係選自由以下組成之群：細菌感染、病毒感染、真菌感染、發炎性腸病、乳糜瀉、結腸炎、腸增生、癌症、代謝症候群、肥胖症、類風濕性關節炎、肝病、肝性脂肪變性、脂肪肝病、肝纖維化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

【0285】　實施例I-58. 如實施例I-57之方法，其中該病症係非酒精性脂肪性肝

炎(NASH)。

【0286】　實施例I-59. 如實施例I-40至I-43中任一實施例之方法，其中該病症係選自由以下組成之群：狼瘡、狼瘡性腎炎、隱熱蛋白相關之週期性症候群(CAPS)、骨髓發育不良症候群(MDS)、痛風、骨髓增殖性贅瘤(MPN)、動脈粥樣硬化、克羅恩氏病及發炎性腸病(IBD)。

【0287】　實施例I-60. 如實施例I-1至I-38中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其用作藥劑。

【0288】　實施例I-61. 如實施例I-1至I-38中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其用於治療對抑制發炎體有反應之病症。

【0289】　實施例I-62. 一種如實施例I-1至I-38中任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物之用途，其用於製造用於治療對抑制發炎體有反應之病症之藥劑。

【0290】　實施例I-63. 如實施例I-39之醫藥組合物，其用作藥劑。

【0291】　實施例I-64. 如實施例I-39之醫藥組合物，其用於治療對抑制發炎體有反應之病症。

【0292】　實施例I-65. 一種如實施例I-39之醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療對抑制發炎體有反應之病症之藥劑。

實例

【0293】　提供以下實例以說明本揭示案，且不應解釋為對其具有限制性。在該等實例中，除非另有註明，否則所有份數及百分比均係以重量計。下文記錄實例中之縮寫。

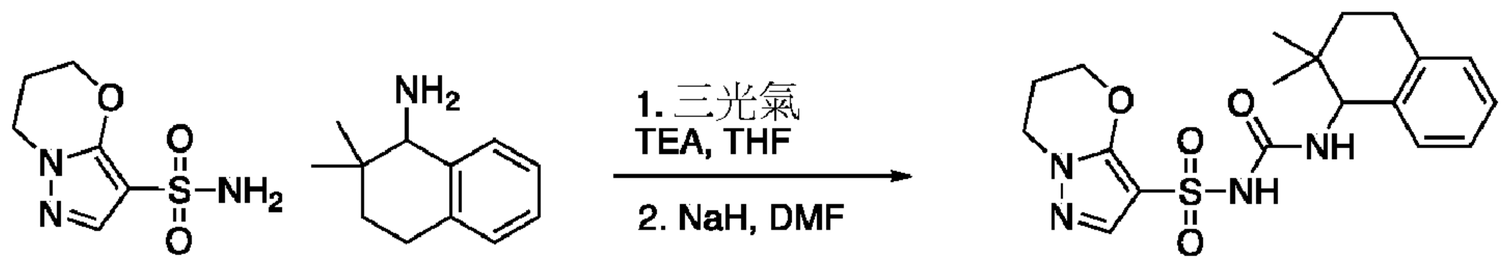
縮寫

aq.	水性
EtOAc	乙酸乙酯
h	小時
HPLC	高效液相層析
min	分鐘
mL	毫升
mmol	毫莫耳
MeOH	甲醇
NMR	核磁共振
sat.	飽和
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析

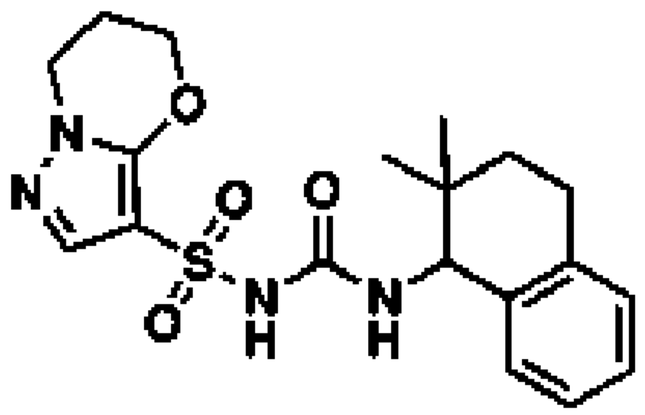
合成實例

實例1

N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



步驟1 - *N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之合成：

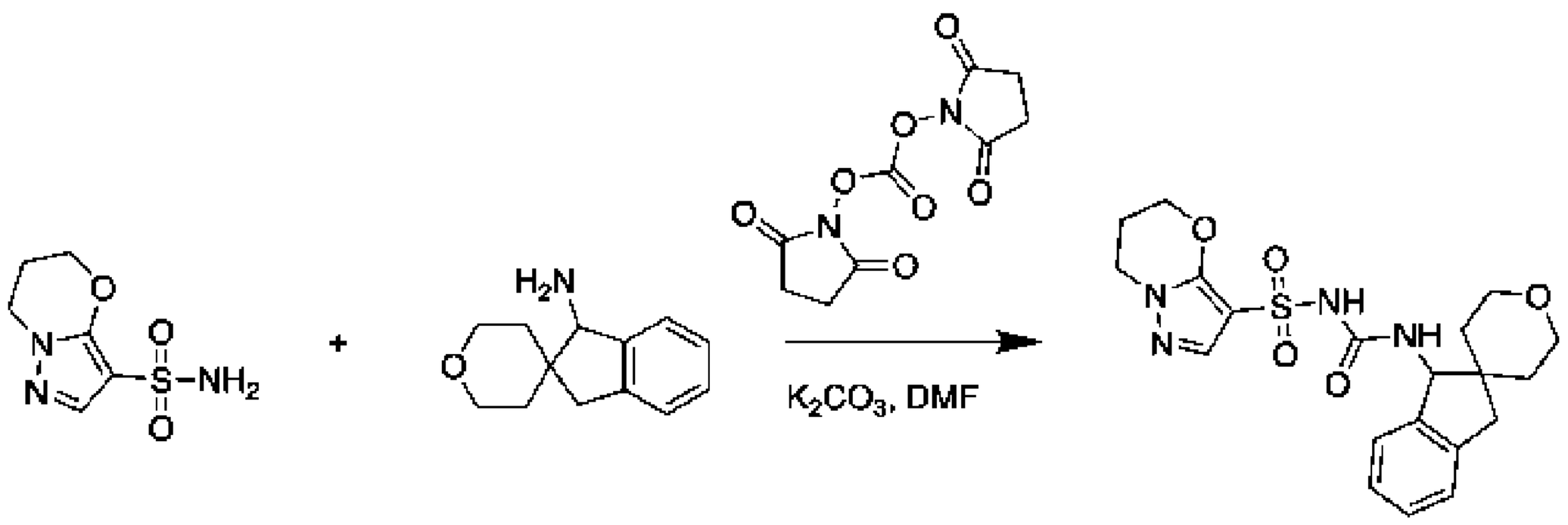


【0294】　在N_2下將三光氣(60 mg, 0.35 Eq, 0.20 mmol)一次性添加至2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-胺(100 mg, 1 Eq, 0.57 mmol)於無水THF (5 mL)中之攪拌溶液。接著將混合物加熱至60℃持續4 h，之後冷卻至室溫。接著在減壓下去除溶劑，且將殘餘物溶於己烷(50 mL)中。將白色沈澱物過濾出且將濾液在減壓下濃縮，得到呈白色固體之異氰酸基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘，且不經額外純化即使用。

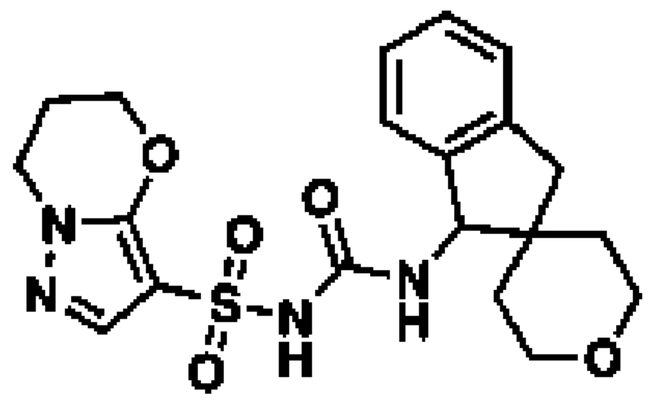
【0295】　接著將所獲得之異氰酸基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘溶解於無水DMF (1 mL)中。在室溫下向此溶液添加6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(80 mg, 0.39 mmol)，之後添加氫化鈉(16 mg，09 mmol，60%於礦物油中)。將反應物攪拌2 h，之後添加1 mL MeOH。接著將混合物濃縮且藉由矽膠層析(MeOH/DCM，0%至10%)純化，得到呈白色固體之N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(13.6 mg, 9%)。LCMS: *m/z* = 405 [M+1]。

實例2

N-((1,2',3,3',5',6'-六氫螺[茚-2,4'-吡喃]-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



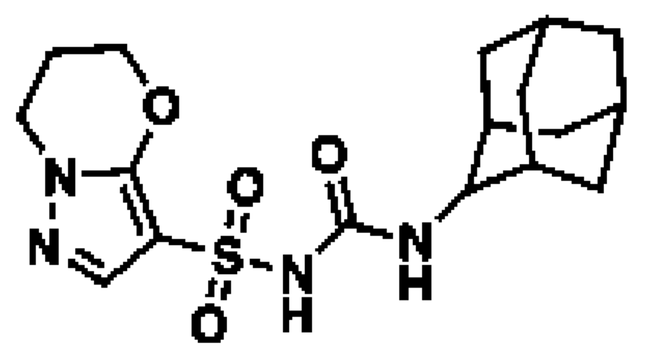
步驟1 - *N*-((1,2',3,3',5',6'-六氫螺[茚-2,4'-吡喃]-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例2)之合成：



【0296】　將1,2',3,3',5',6'-六氫螺[茚-2,4'-吡喃]-1-胺(0.025 g, 0.123 mmol)與碳酸雙(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)酯(0.031 g, 0.123 mmol)及K2CO3 (0.017 g, 0.123 mmol)於DMF (1 mL)中混合3 h。接著添加6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(25 mg, 0.123 mmol)，且將混合物攪拌隔夜。接著用水稀釋該混合物，且將精細白色沈澱物過濾出並乾燥。接著藉由急速或製備型層析(在此情形下0%-100% EtOAc:己烷；接著5%-20% MeOH:DCM)純化殘餘物，產生呈白色固體之N-((1,2',3,3',5',6'-六氫螺[茚-2,4'-吡喃]-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(1.7 mg, 3.195 %)。MS: m/z 432 ($M+H^+$)。

實例3

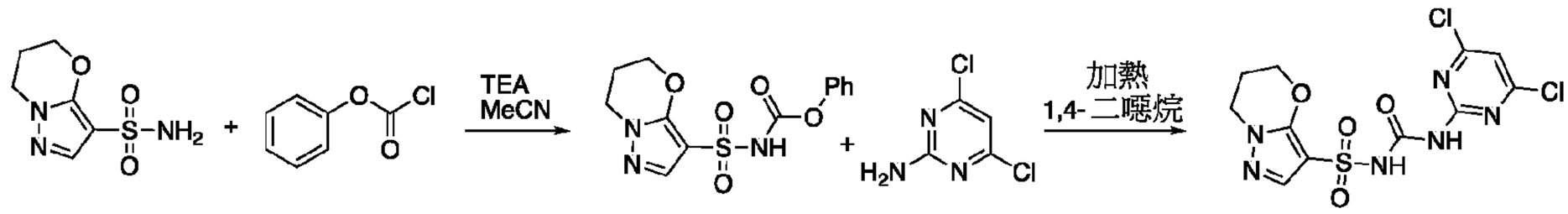
N-(((1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-金剛烷-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



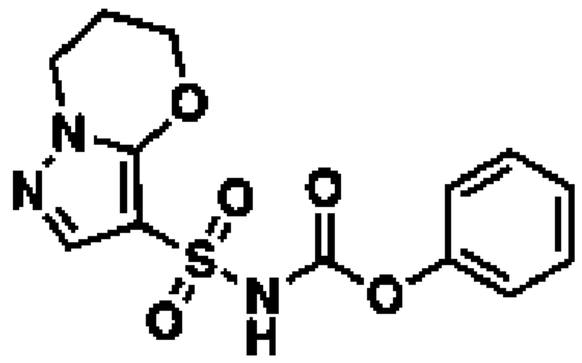
【0297】　藉由使用針對*N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用(1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-金剛烷-2-胺替代2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-胺來製備*N*-(((1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-金剛烷-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS : *m*/*z* = 381 [M+1]。

實例4

N-((4,6-二氯嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

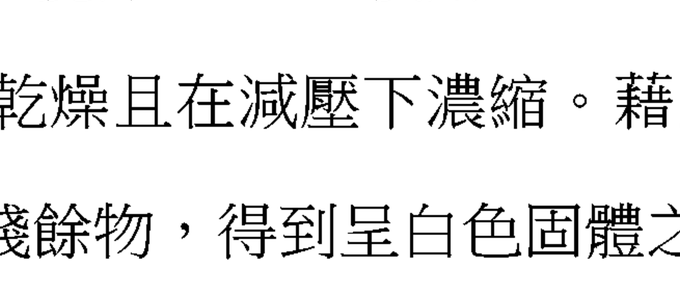


步驟1 - ((6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-基)磺醯基)胺基甲酸苯基酯之合成：



【0298】 向6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(500 mg, 1 Eq, 2.460 mmol)於無水MeCN (10 mL)中之溶液添加TEA (0.50 g, 0.69 mL, 2 Eq, 4.92 mmol)，之後在0℃下逐滴添加氯甲酸苯酯(0.46 g, 0.37 mL, 1.2 Eq, 2.95 mmol)。接著使反應物升溫至室溫且攪拌2 h，之後用EtOAc (30 mL)稀釋。將混合物用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc/己烷，0%至100%)純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體之((6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)磺醯基)胺基甲酸苯基酯(280 mg, 35%)。LCMS：*m/z* = 324 [M+1]。

步驟2 - *N*-((4,6-二氯嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例4)之合成：

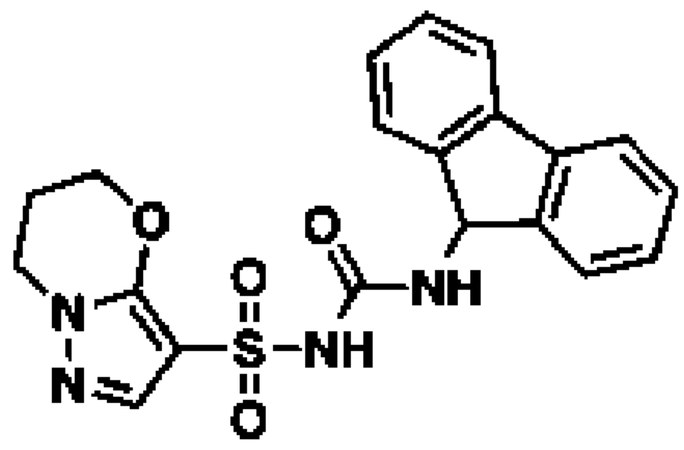


【0299】 將((6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)磺醯基)胺基甲酸苯基酯(50 mg, 1 Eq, 0.15 mmol)及4,6-二氯嘧啶-2-胺(32 mg, 1.3 Eq, 0.201 mmol)溶解

於無水1,4-二噁烷(1 mL)中，且將反應物在100℃下加熱隔夜，之後冷卻至室溫。將溶劑在減壓下去除且藉由矽膠層析(MeOH/DCM，0%至10%)純化所獲得之殘餘物，得到呈白色形式之N-((4,6-二氯嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(15 mg, 23%)。LCMS : *m/z* = 393 [M+1]。

實例5

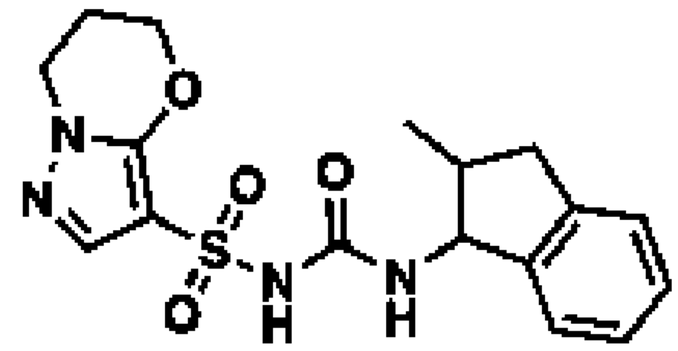
N-((9*H*-芴-9-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0300】 藉由使用針對*N*-((1,2',3,3',5',6'-六氫螺[茚-2,4'-吡喃]-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例2)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用9*H*-芴-9-胺替代1,2',3,3',5',6'-六氫螺[茚-2,4'-吡喃]-1-胺來製備*N*-((9*H*-芴-9-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS : *m/z* = 411 [M+1]。

實例6

N-((2-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

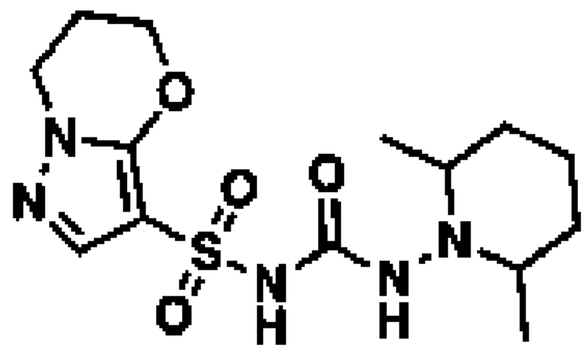


【0301】 藉由使用針對*N*-((1,2',3,3',5',6'-六氫螺[茚-2,4'-吡喃]-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例2)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用2-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-胺替代1,2',3,3',5',6'-六氫螺[茚-

2,4'-吡喃]-1-胺來製備*N*-((2-甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。獲得鏡像異構物之混合物。LCMS：*m/z* = 377 [M+1]。

實例7

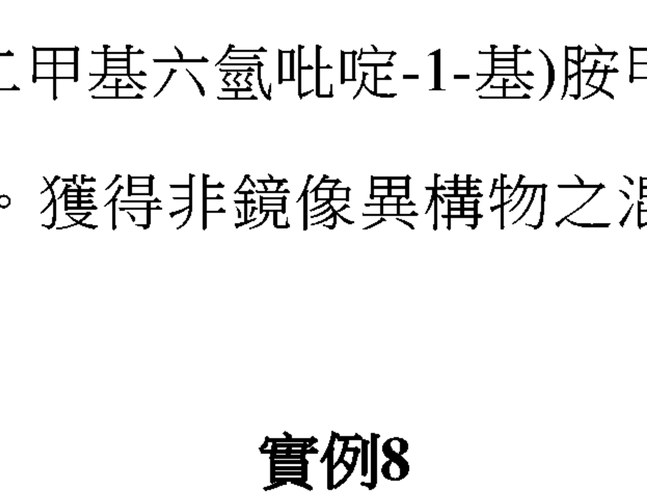
N-((2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0302】 藉由使用針對*N*-((1,2',3,3',5',6'-六氫螺[茚-2,4'-吡喃]-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例2)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用2,6-二甲基六氫吡啶-1-胺替代1,2',3,3',5',6'-六氫螺[茚-2,4'-吡喃]-1-胺來製備*N*-((2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。獲得非鏡像異構物之混合物。LCMS：*m/z* = 358 [M+1]。

實例8

N-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

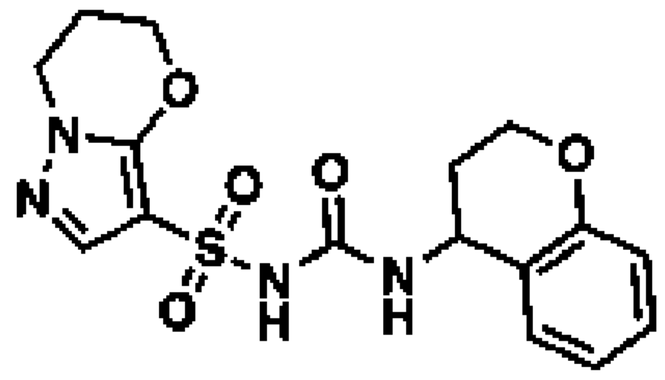


【0303】 藉由使用針對*N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之製備所闡述之一般程序，藉由

在步驟1中用(5-甲基-3-苯基異噁唑-4-胺替代2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-胺來製備*N*-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS : *m/z* = 404 [M+1]。

實例9

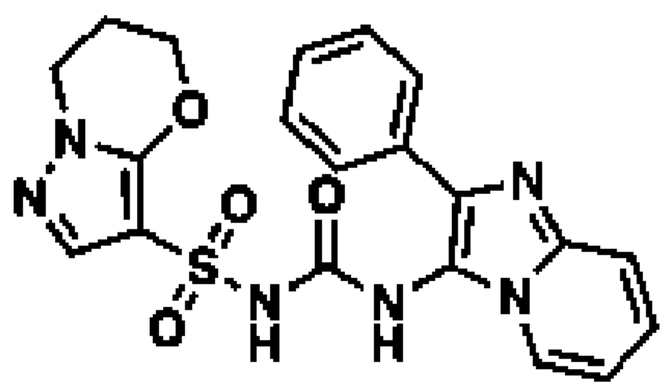
N-(色滿-4-基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0304】 藉由使用針對*N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用色滿-4-胺替代2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-胺來製備*N*-(色滿-4-基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。獲得鏡像異構物之混合物。LCMS : *m/z* = 379 [M+1]。

實例10

N-((2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

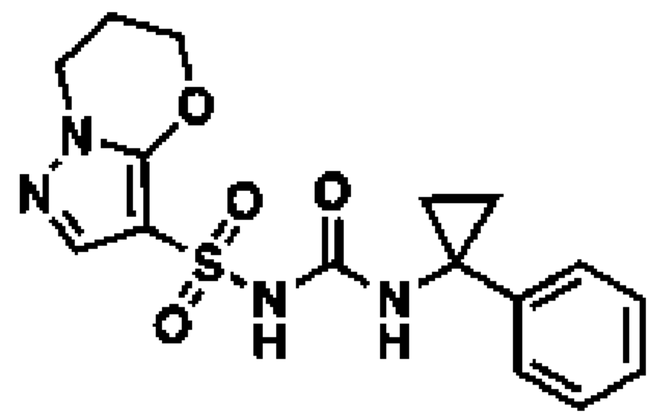


【0305】 藉由使用針對*N*-((4,6-二氯嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例4)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟2中用2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-胺替代4,6-二氯嘧啶-2-胺來製備*N*-((2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS：

m/z = 439 [M+1]。

實例11

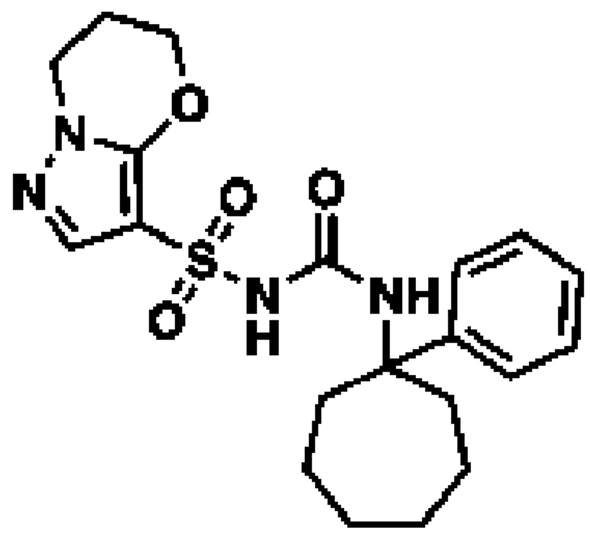
N-((1-苯基環丙基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0306】 藉由使用針對*N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用1-苯基環丙-1-胺替代2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-胺來製備*N*-((1-苯基環丙基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS：*m/z* = 363 [M+1]。

實例12

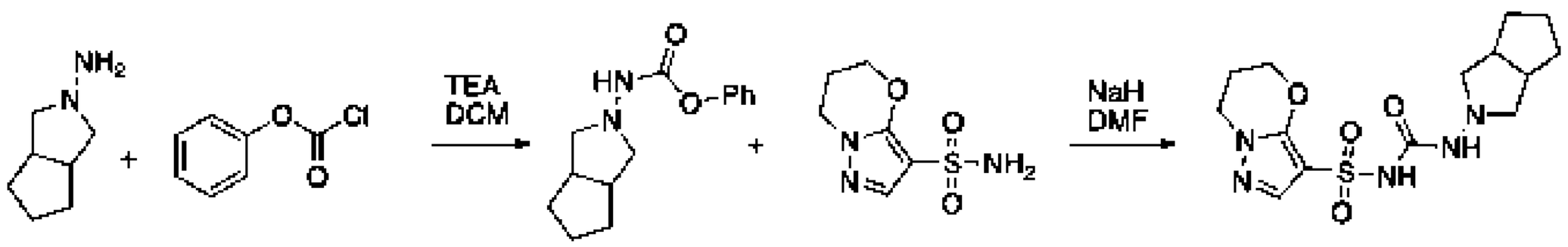
N-((1-苯基環庚基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



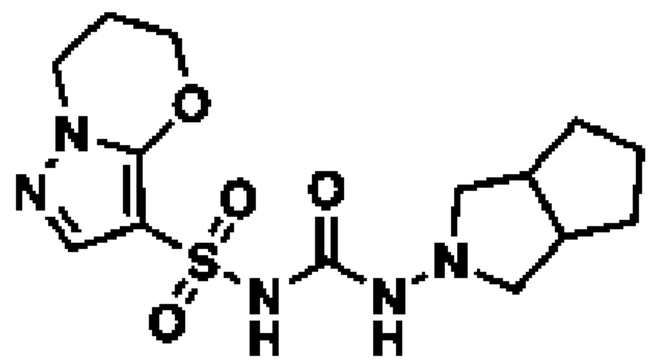
【0307】 藉由使用針對*N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用1-苯基環庚-1-胺替代2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-胺來製備*N*-((1-苯基環庚基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS：*m/z* = 419 [M+1]。

實例13

N-((六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



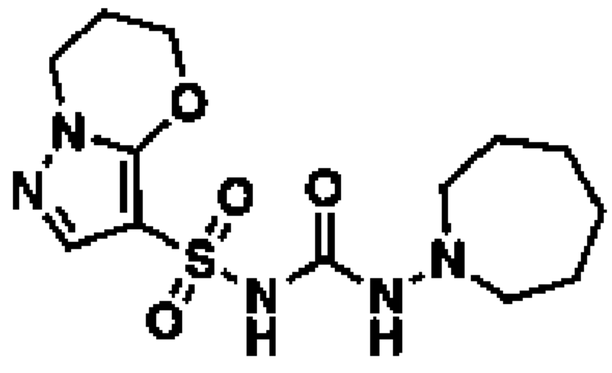
步驟1 - *N*-((六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例13a)之合成：



【0308】 在0℃下向六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-胺鹽酸鹽(200 mg, 5 Eq, 1.23 mmol)於無水DCM (5 mL)中之溶液添加TEA (0.19 g, 0.26 mL, 7.5 Eq, 1.85 mmol)，之後逐滴添加氯甲酸苯酯(0.23 g, 0.19 mL, 6 Eq, 1.48 mmol)。接著使反應物升溫至室溫且攪拌3 h，之後用DCM (30 mL)稀釋。將混合物用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到呈白色固體之胺基甲酸酯中間體。接著將所獲得之固體溶解於無水DMF (1 mL)中。向此溶液添加6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(50 mg, 1 Eq, 0.25 mmol)，之後添加NaH (24 mg，2.5 Eq，0.62 mmol，60%於礦物油中)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，之後添加MeOH (1 mL)。將溶劑在減壓下去除且藉由矽膠層析(MeOH/DCM，0%至10%)純化殘餘物，得到呈白色固體之N-((六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(22.2 mg, 25%)。獲得單一未知立體異構物。LCMS : m/z = 356 [M+1]。

實例14

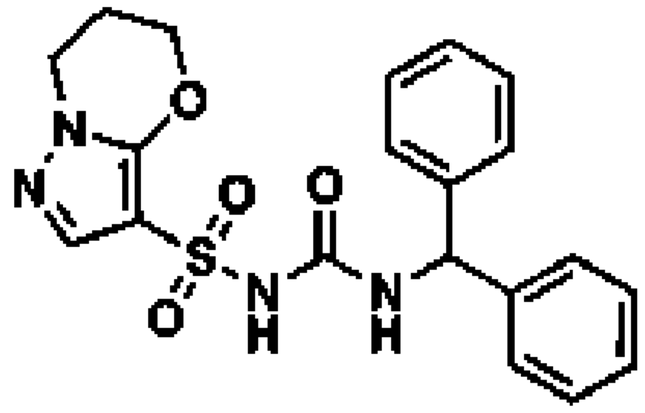
N-(氮雜環庚烷-1-基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0309】　藉由使用針對*N*-((六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例13)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用氮雜環庚烷-1-胺替代六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-胺鹽酸鹽來製備*N*-(氮雜環庚烷-1-基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS：*m*/*z* = 344 [M+1]。

實例15

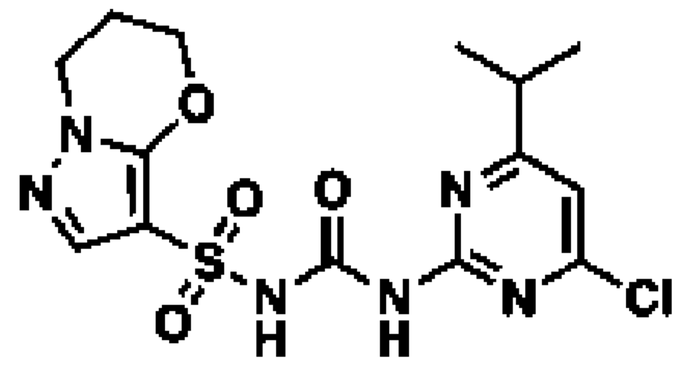
N-(二苯甲基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0310】　藉由使用針對*N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用二苯基甲胺替代2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-胺來製備*N*-(二苯甲基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS：*m*/*z* = 413 [M+1]。

實例16

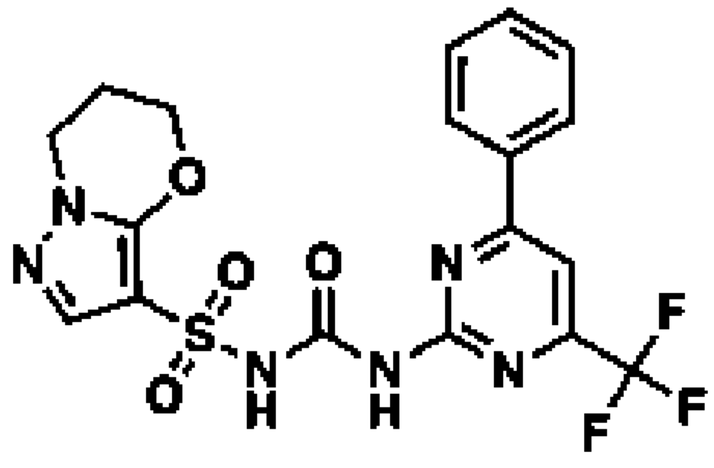
N-((4-氯-6-異丙基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0311】　藉由使用針對*N*-((六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例13)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用4-氯-6-異丙基嘧啶-2-胺替代六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-胺鹽酸鹽來製備*N*-((4-氯-6-異丙基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS : $m/z = 401$ [M+1]。

實例17

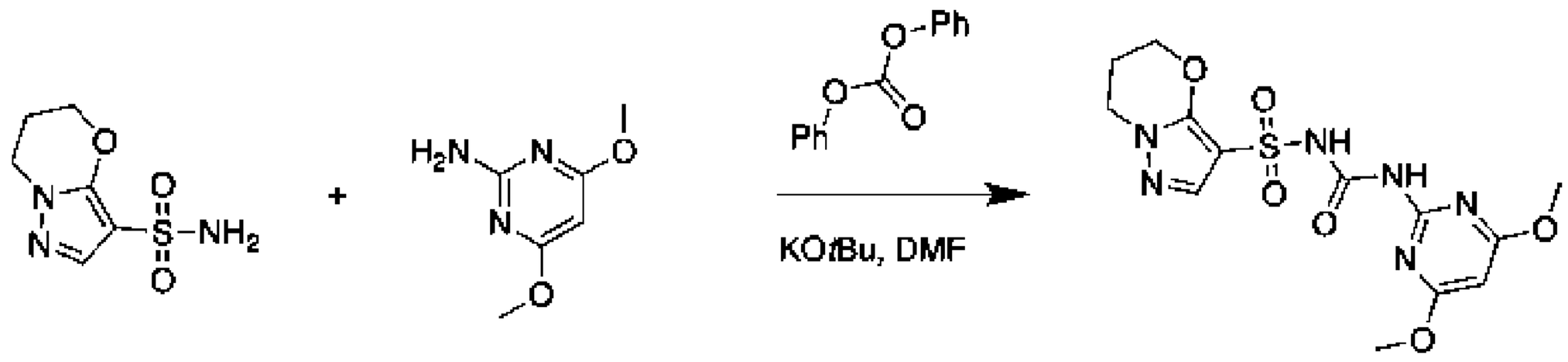
N-((4-苯基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



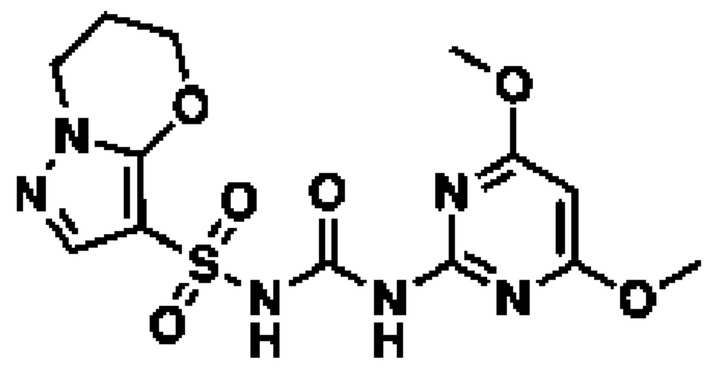
【0312】　藉由使用針對*N*-((六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例13)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用4-苯基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-胺替代六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-胺鹽酸鹽來製備*N*-((4-苯基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS : $m/z = 469$ [M+1]。

實例18

N-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



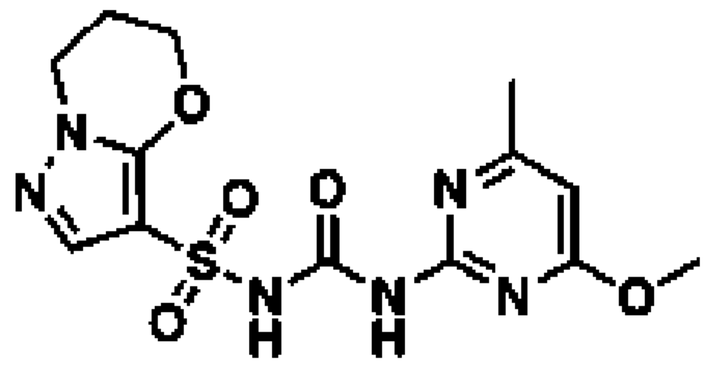
步驟1 - *N*-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例18)之合成：



【0313】 將4,6-二甲氧基嘧啶-2-胺(31 mg, 0.199 mmol)溶解於DMF (1mL)中，且在0℃下用第三丁醇鉀(0.022 g, 0.199 mmol)處理。將混合物緩慢添加至碳酸二苯基酯之攪拌溶液(0.085 g, 0.399 mmol)，且將混合物攪拌15 min。此時添加6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(0.081 g, 0.399 mmol)，且使反應物升溫至室溫且經週末攪拌。接著用水(25 mL)稀釋反應物，且過濾出一些脲雜質。接著用EtOAc (30 mL)洗滌水層，且將此層棄掉。接著利用HCl使水層酸化且用EtOAc (2×25 mL)萃取。接著將合併之有機萃取物濃縮且藉由急速(0%-100% EtOAc:己烷，接著5%-20% MeOH:DCM)純化，產生呈白色固體之N-((4,6-二甲氧基嘧啶- 2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(15.9 mg, 20.70 %)。

實例19

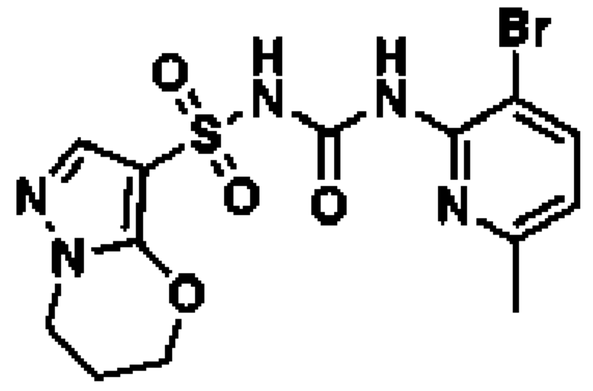
N-((4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0314】　藉由使用針對*N*-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例18)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-胺替代4,6-二甲氧基嘧啶-2-胺來製備*N*-((4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS : *m/z* = 369 [M+1]。

實例20

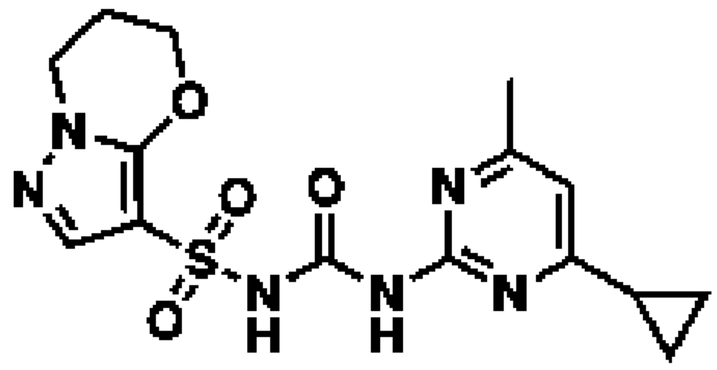
N-((3-溴-6-甲基吡啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0315】　藉由使用針對*N*-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例18)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用3-溴-6-甲基吡啶-2-胺替代4,6-二甲氧基嘧啶-2-胺來製備*N*-((3-溴-6-甲基吡啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS：*m/z* = 417 [M+1]。

實例21

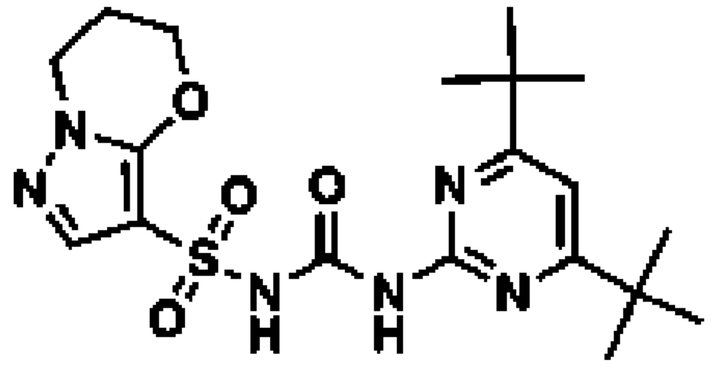
N-((4-環丙基-6-甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0316】　藉由使用針對*N*-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例25)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用4-環丙基-6-甲基嘧啶-2-胺替代4,6-二甲基嘧啶-2-胺來製備*N*-((4-環丙基-6-甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS：*m*/*z* = 379 [M+1]。

實例22

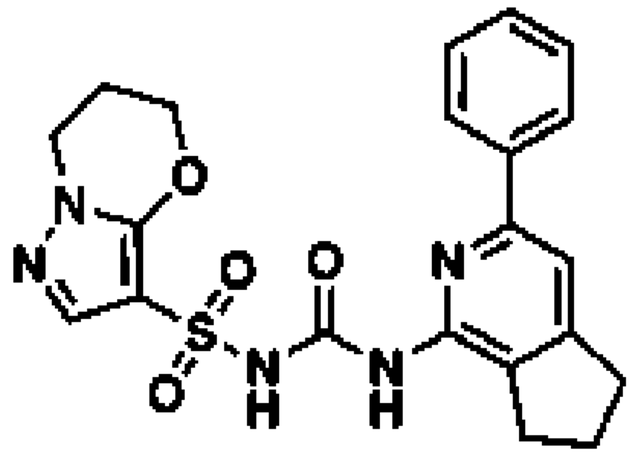
N-((4,6-二-第三丁基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0317】　藉由使用針對*N*-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例25)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用4,6-二-第三丁基嘧啶-2-胺替代4,6-二甲基嘧啶-2-胺來製備*N*-((4,6-二-第三丁基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS：*m*/*z* = 437 [M+1]。

實例23

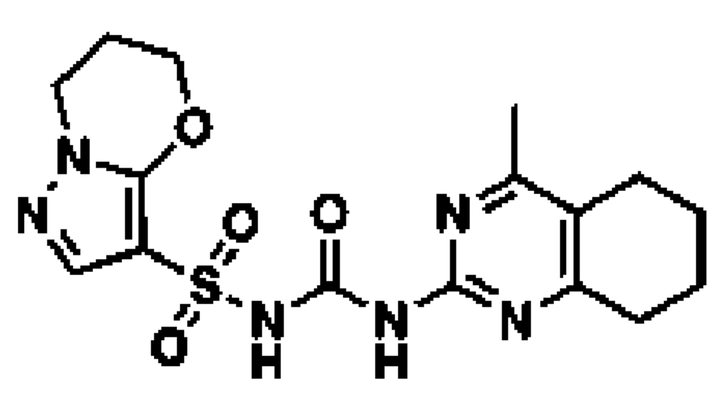
N-((3-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0318】　藉由使用針對*N*-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例25)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用3-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-1-胺替代4,6-二甲基嘧啶-2-胺來製備*N*-((3-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS：*m*/*z* = 440 [M+1]。

實例24

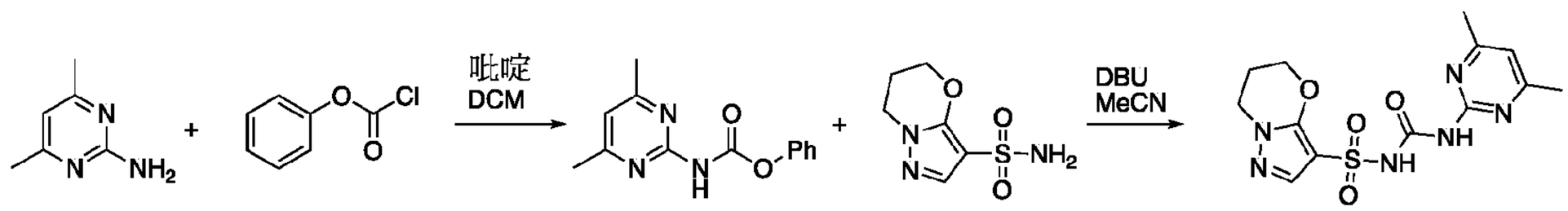
N-((4-甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



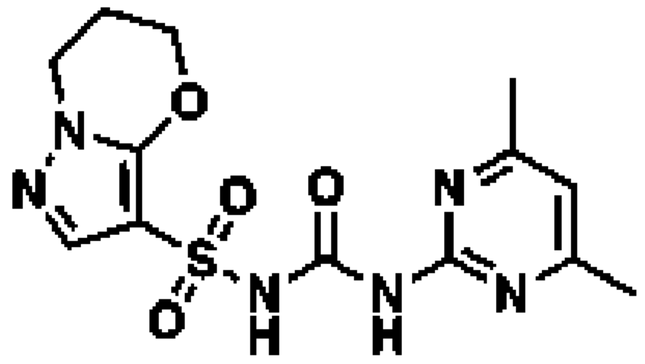
【0319】　藉由使用針對*N*-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例25)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用4-甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-胺替代4,6-二甲基嘧啶-2-胺來製備*N*-((4-甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS：*m*/*z* = 393 [M+1]。

實例25

N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



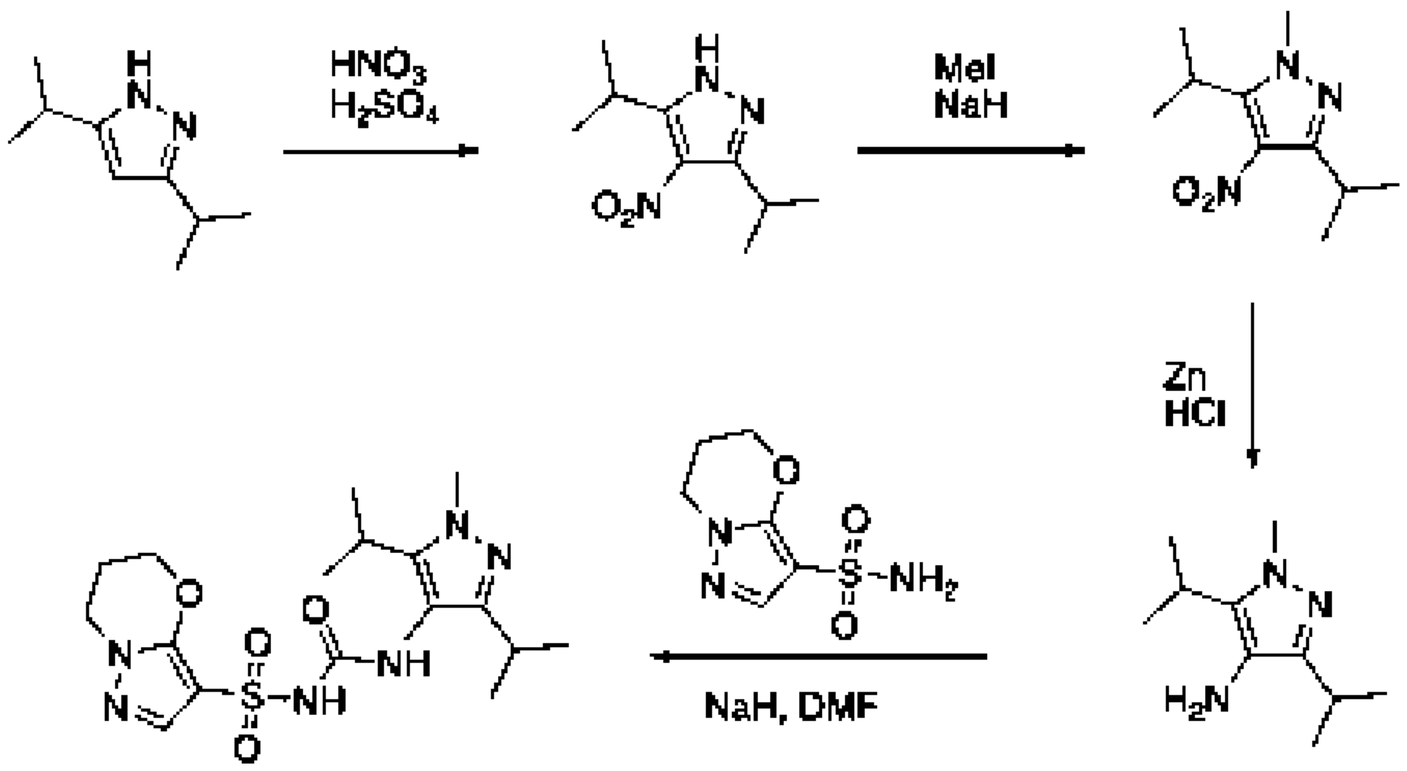
步驟1 - *N*-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例25)之合成：



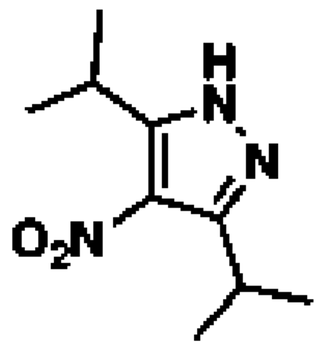
【0320】　在N_2下在室溫下向氯甲酸苯酯(82 mg, 66 µL, 1.3 Eq, 0.53 mmol)及吡啶(51 mg, 52 µL, 1.6 Eq, 0.65 mmol)於無水DCM (1 mL)中之溶液添加4,6-二甲基嘧啶-2-胺(50 mg, 1 Eq, 0.41 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30 min，之後用飽和$NaHCO_3$溶液(10 mL)淬滅。用DCM (3 × 10 mL)萃取混合物，將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到呈白色固體之胺基甲酸酯中間體。接著將所獲得之胺基甲酸酯溶解於無水MeCN (1 mL)中。向此溶液添加6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(60 mg, 1 Eq, 0.31 mmol)，之後添加DBU (61 mg, 60 µL, 1 Eq. 0.41 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，之後將溶劑在減壓下去除。藉由矽膠層析(EtOAc/己烷，0%至100%，之後為MeOH/DCM 0%至10%)純化殘餘物，得到呈白色固體之N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(76.2 mg, 53%)。LCMS : *m/z* = 353 [M+1]。

實例26

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

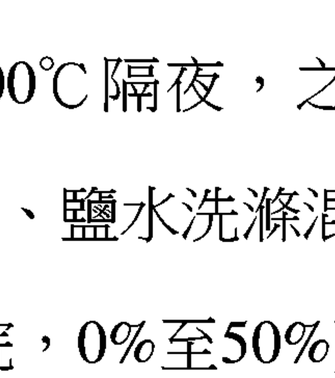


步驟1 - 3,5-二異丙基-4-硝基-1*H*-吡唑之合成：



【0321】　在0℃下向3,5-二異丙基-1H-吡唑(100 mg, 1 Eq, 657 μmol)添加濃硝酸(0.59 g, 0.42 mL, 10 Eq, 6.57 mmol)，之後添加濃硫酸(644 mg, 0.35 mL, 10 Eq, 6.57 mmol)。將反應物加熱至100℃隔夜，之後冷卻至室溫。添加EtOAc (30 mL)，且用水、飽和$NaHCO_3$溶液、鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc/己烷，0%至50%)純化所獲得之殘餘物，得到呈透明晶體之3,5-二異丙基-4-硝基-1H-吡唑(103 mg, 79.5 %)。LCMS：*m/z* = 198 [M+1]。

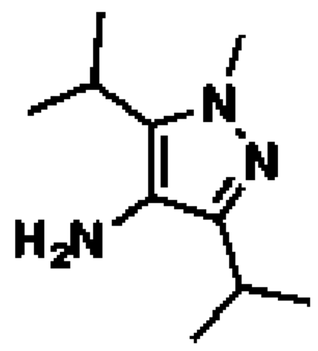
步驟2 - 3,5-二異丙基-1-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑之合成：



【0322】　向3,5-二異丙基-4-硝基-1H-吡唑(500 mg, 1 Eq, 2.53 mmol)於無水DMF (5 mL)中之溶液添加氫化鈉(0.30 g，3 Eq，7.60 mmol，60%於礦物油中)。

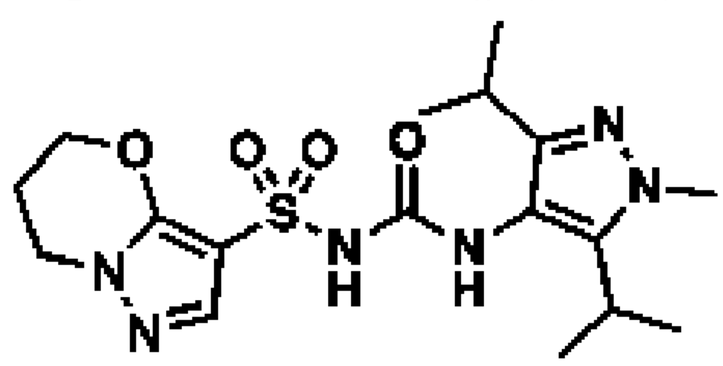
將反應物在室溫下攪拌30 min，之後逐滴添加碘甲烷(1.08 g, 476 μL, 3 Eq. 7.60 mmol)。將反應物再攪拌3 h，之後添加水(20 mL)。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物，將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc/己烷，0%至100%)純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體之3,5-二異丙基-1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(480 mg, 90%)。LCMS : *m/z* = 212 [M+1]。

步驟3 - 3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺之合成：



【0323】 將3,5-二異丙基-1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(95 mg, 1 Eq, 0.45 mmol)溶解於乙酸(3 mL)中，在室溫下向此混合物逐滴添加濃鹽酸(0.13 g, 0.11 mL, 3 Eq, 1.3 mmol)，之後添加鋅(88 mg, 3 Eq, 1.3 mmol)。接著將反應物加熱至60℃持續2 h，之後冷卻至室溫。經由矽藻土過濾出鋅，且將乙酸在減壓下去除。將所獲得之殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中且用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，濃縮且藉由矽膠層析(EtOAc/己烷，0%至100%)純化，得到呈白色固體之5-二異丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-胺(76 mg, 93 %)。LCMS : *m/z* = 182 [M+1]。

步驟4 - *N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例26)之合成：

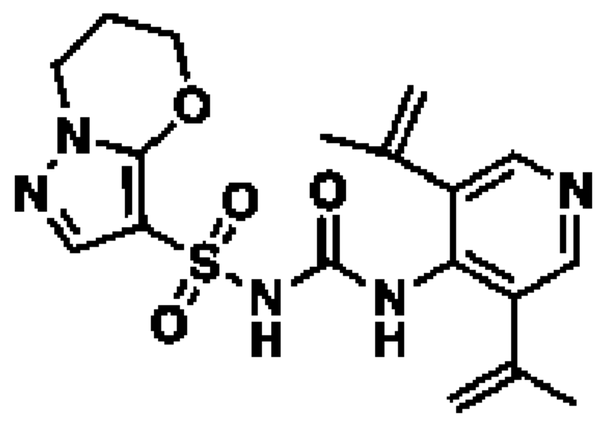


【0324】 藉由使用針對*N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二

氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺替代2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-胺來製備*N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS : m/z = 411 [M+1]。

實例27

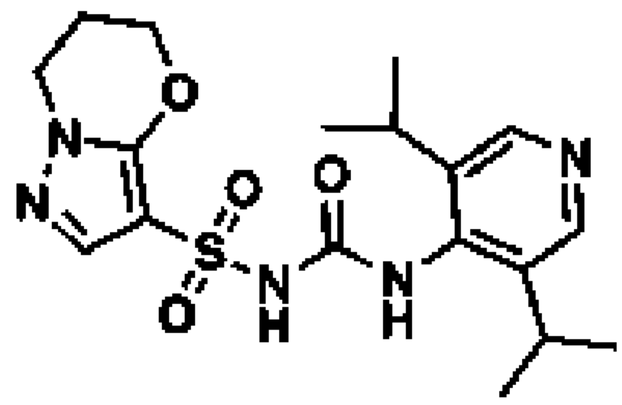
N-((3,5-二(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0325】 藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用3,5-二(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-胺替代2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺來製備*N*-((3,5-二(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.26 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.41 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.92 (s, 6H)。LCMS : m/z = 403.8 [M+1]。

實例28

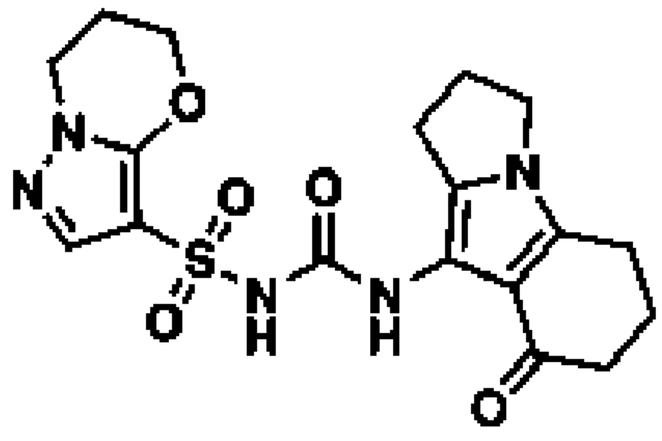
N-((3,5-二異丙基吡啶-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0326】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用3,5-二異丙基吡啶-4-胺替代2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺來製備*N*-((3,5-二異丙基吡啶-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8.33 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.39 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.33 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.39 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H)。J = 6.8 Hz, 12H)。LCMS : m/z = 408.1 [M+1]。

實例29

N-((8-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吲哚-9-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

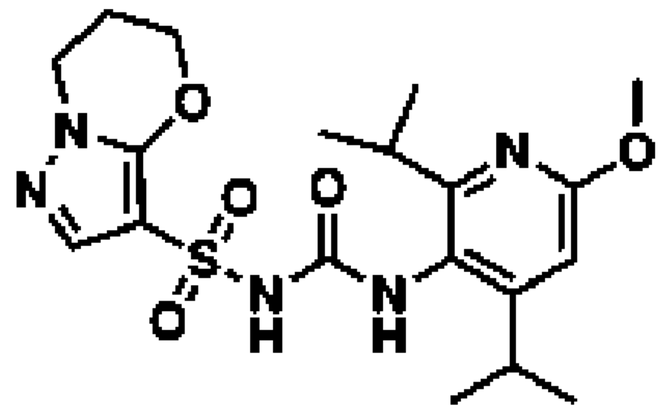


【0327】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)

之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用9-胺基-1,2,3,5,6,7-六氫-8*H*-吡咯并[1,2-*a*]吲哚-8-酮替代2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺來製備*N*-((8-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吲哚-9-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.17 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.34-2.26 (m, 4H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H)。LCMS : *m/z* = 419.8 [M+1]。

實例30

N-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

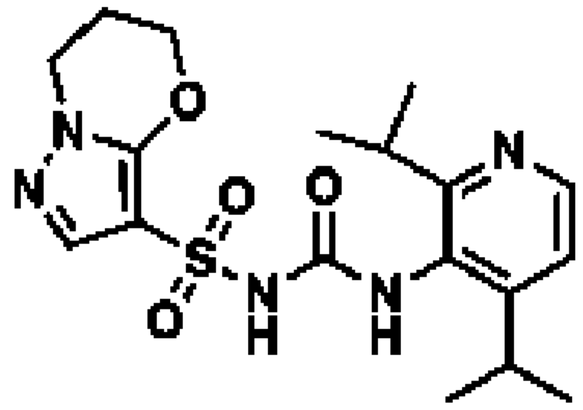


【0328】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.71 (brs, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.45 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H),

1.22-0.94 (m, 12H)。LCMS : m/z = 438.1 [M+1]。

實例31

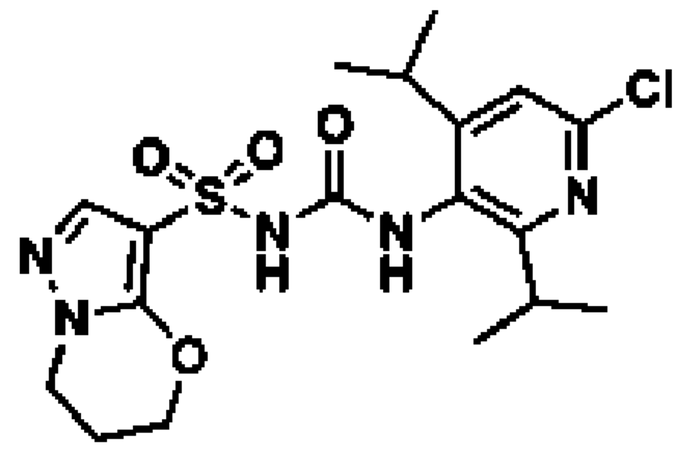
N-((2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0329】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用2,4-二異丙基吡啶-3-胺替代2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺來製備*N*-((2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.81 (brs, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 12H)。LCMS : m/z = 407.9 [M+1]。

實例32

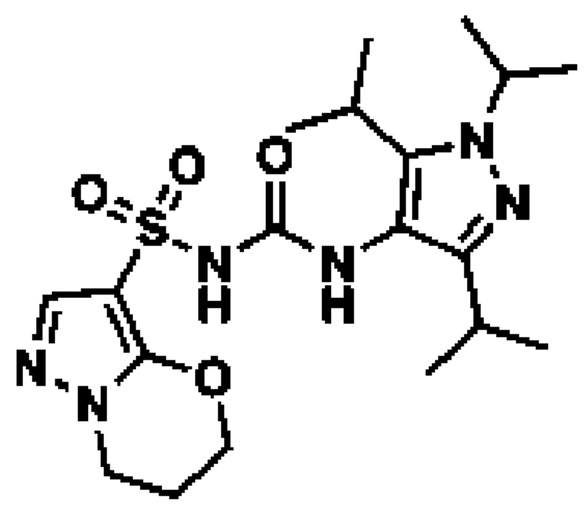
N-((6-氯-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0330】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用6-氯-2,4-二異丙基吡啶-3-胺替代2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺來製備*N*-((6-氯-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 12H)。LCMS：*m/z* = 441.8 [M+1]。

實例33

N-((1,3,5-三異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

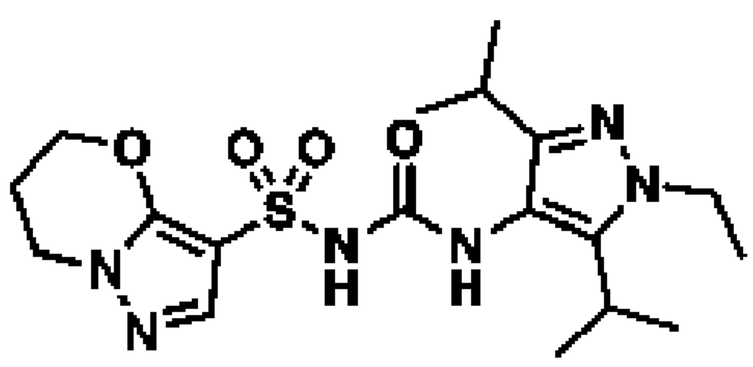


【0331】　藉由使用針對*N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例26)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟2中用2-碘丙烷替代碘甲烷來製備*N*-((1,3,5-三異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺

甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS：*m/z* = 439 [M+1]。

實例34

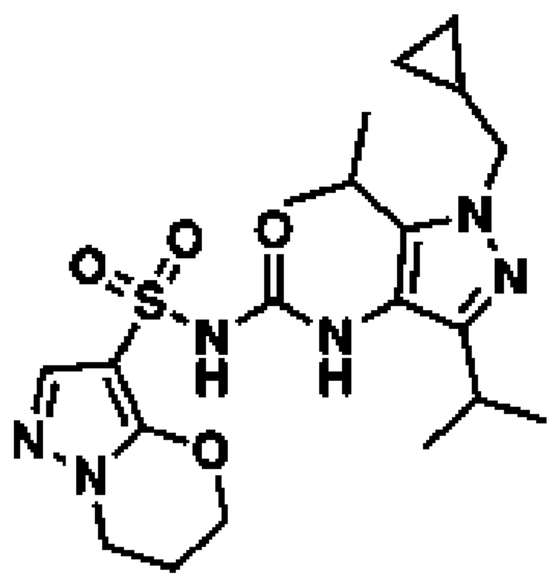
N-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0332】　藉由使用針對*N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例26)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟2中用碘乙烷替代碘甲烷來製備*N*-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS：*m/z* = 425 [M+1]。

實例35

N-((1-(環丙基甲基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

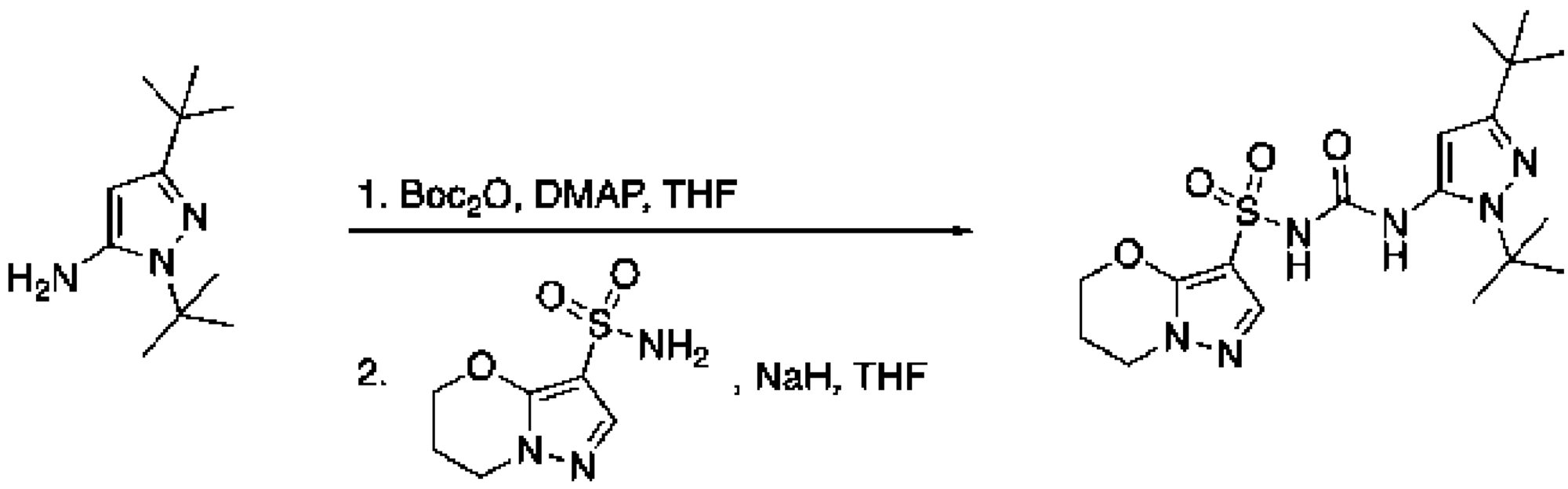


【0333】　藉由使用針對*N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例26)之製備所闡述之一般程序，藉

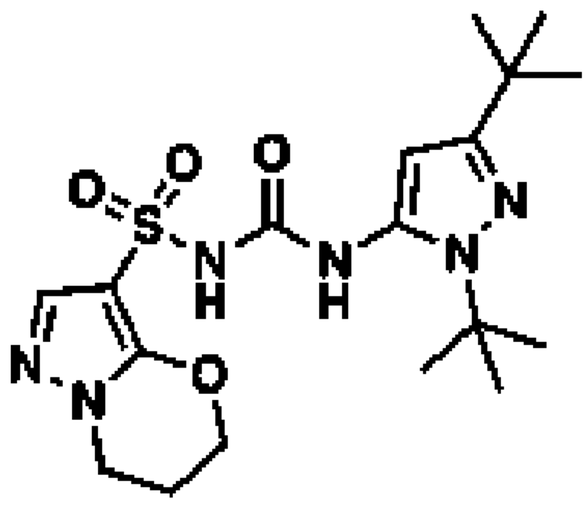
由在步驟2中用(溴甲基)環丙烷替代碘甲烷來製備*N*-((1-(環丙基甲基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS : *m/z* = 451 [M+1]。

實例36

N-((1,3-二-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨



步驟1 - *N*-((1,3-二-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(實例36)之合成：

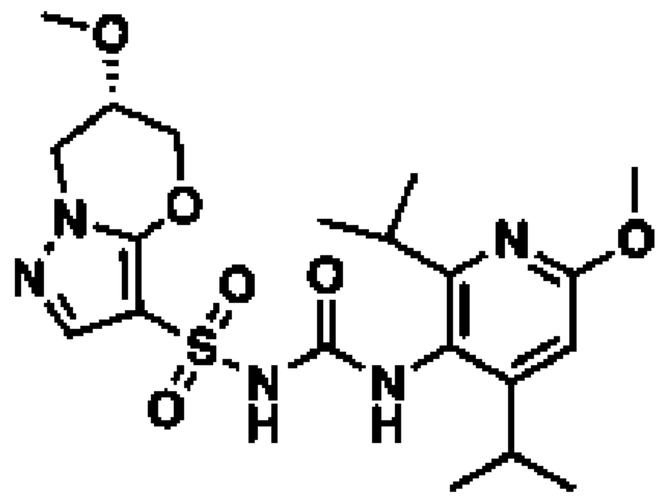


【0334】 將DMAP (9.4 mg, 77 μmol)於THF (0.4 mL)中之溶液緩慢添加至在N_2氣氛下攪拌之二碳酸二-第三丁基酯(34 mg, 0.15 mmol)於THF (0.4 mL)中之溶液。攪拌5 min後，添加1,3-二-第三丁基-1H-吡唑-5-胺(30 mg, 0.15 mmol)於THF (0.25 mL)中之溶液，且將反應混合物在室溫下攪拌30 min。同時，用氫化鈉(60%, 6.1 mg, 0.15 mmol)處理在N_2氣氛下攪拌的於THF (0.25 mL)中之6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(31 mg, 0.15 mmol)，且將反應混合物在室溫

下攪拌20 min。此時將兩種反應混合物合併，且在N_2氣氛下攪拌24 h。接著，利用MeOH使反應混合物淬滅，過濾且藉由製備型HPLC (CH_3CN/H_2O/10 mM aq. NH_3)純化濾液，得到呈白色固體之N-((1,3-二-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(3 mg，產率：5%) (呈銨鹽形式)。MS: m/z 425 ($M+H^+$)。

實例37

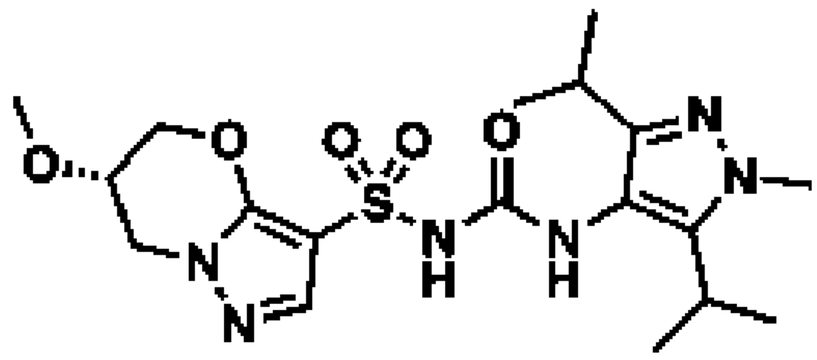
(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺鈉(實例37a)



【0335】 藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用(*S*)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺鈉。獲得單一已知立體異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (重疊，3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 12H)。LCMS：*m/z* = 467.8 [M+1]。

實例38

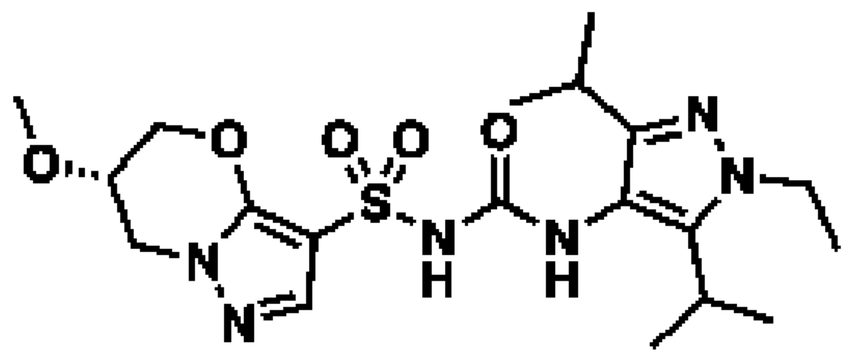
(*S*)-*N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例38a)



【0336】 藉由使用針對*N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用(*S*)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺替代2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-胺來製備(*S*)-*N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。獲得單一已知立體異構物。LCMS : *m/z* = 441 [M+1]。

實例39

(*S*)-*N*-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例39a)

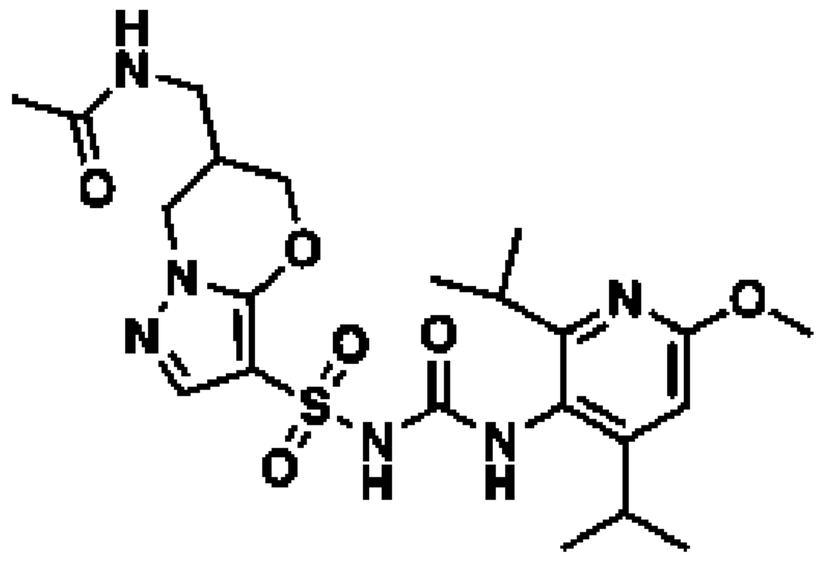


【0337】 藉由使用針對*N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用(*S*)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-胺替代2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-胺來製備(*S*)-*N*-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡

唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。獲得單一已知立體異構物。LCMS : *m*/*z* = 455 [M+1]。

實例40

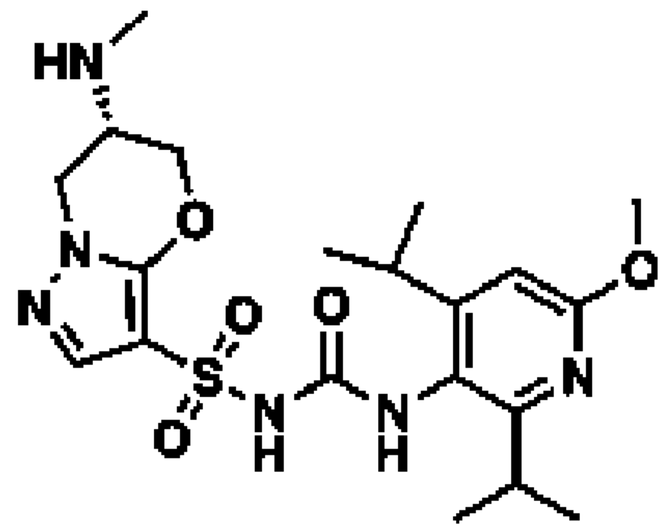
N-((3-(*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙醯胺



【0338】 藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用*N*-((3-胺磺醯基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備*N*-((3-(*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙醯胺。獲得鏡像異構物之混合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.11 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 3H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.10-0.96 (m, 12H)。LCMS : *m*/*z* = 509.2 [M+1]。

實例41

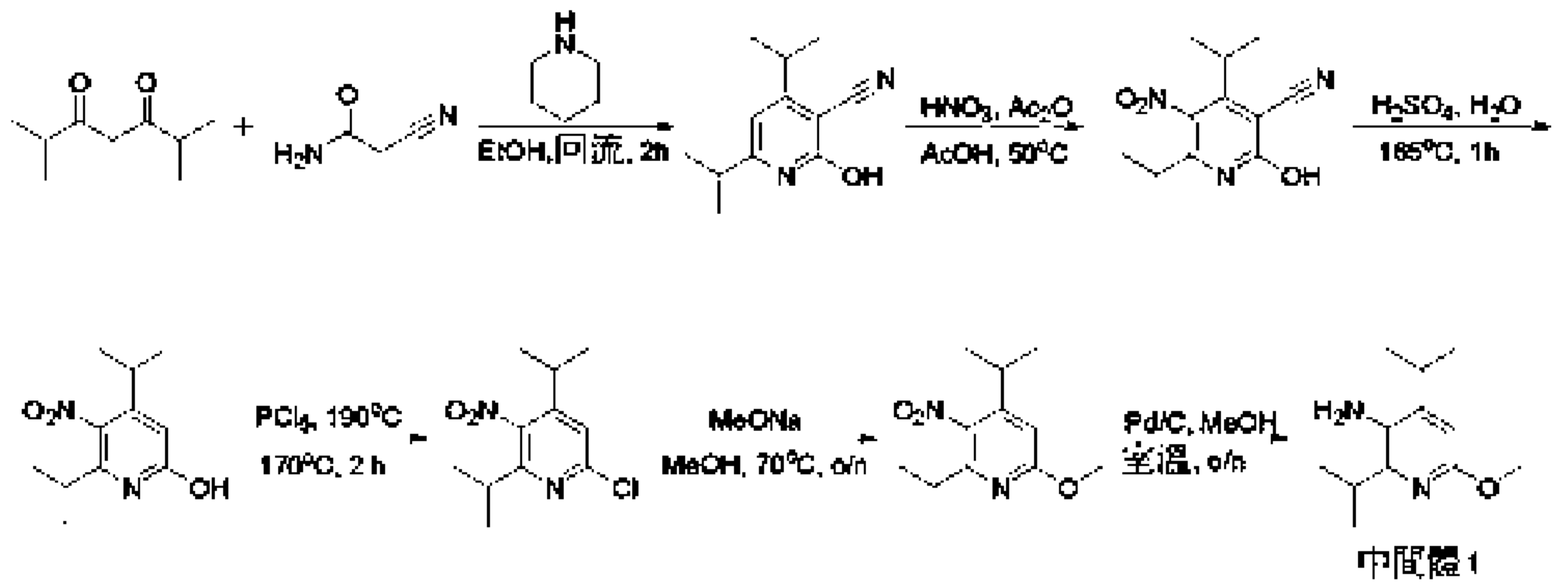
(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例41a)



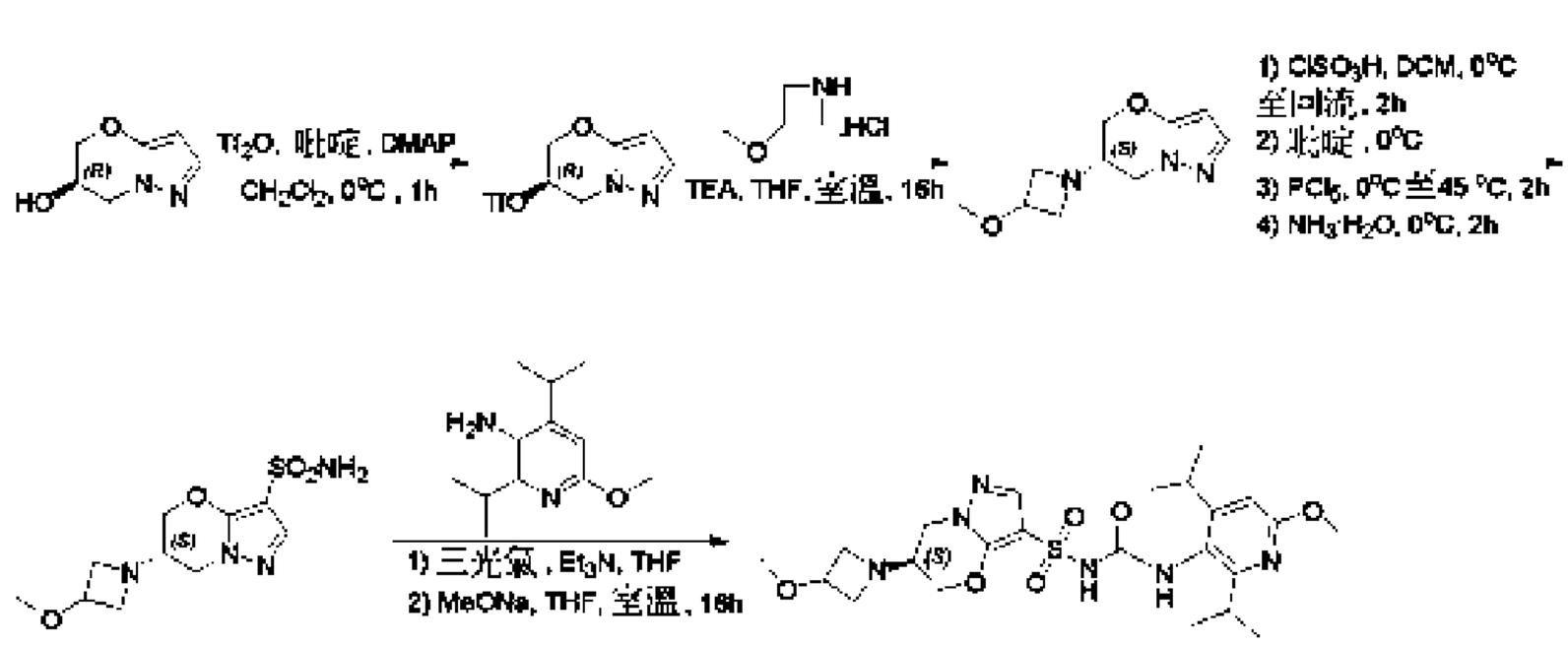
【0339】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用(*S*)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。獲得單一已知立體異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.39(s, 1 H), 4.26 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 12H)。LCMS：*m*/*z* = 465.2 [M+1]。

實例42

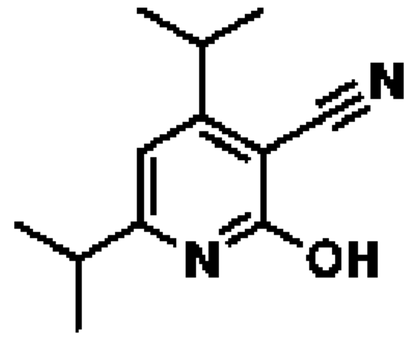
(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺鈉



中間體1

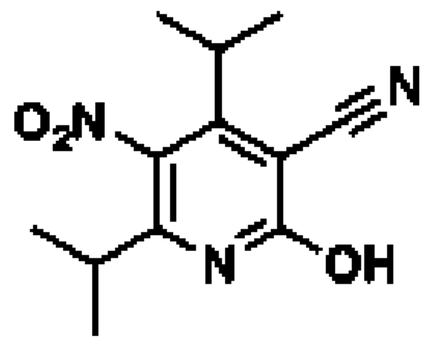


步驟1 -2-羥基-4,6-二異丙基菸鹼甲腈之合成：



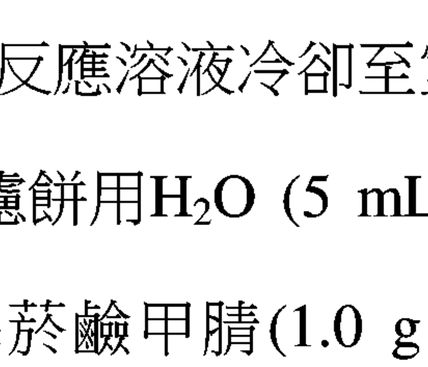
【0340】 向2,6-二甲基庚烷-3,5-二酮(20 g, 128.2 mmol)於EtOH (75 mL)中之溶液添加2-氰基乙醯胺(10.8 g, 128.2 mmol)及六氫吡啶(1.5 mL)。將所得混合物在90℃下攪拌2天。使反應混合物冷卻至室溫且過濾。將濾餅用EtOH (5 mL)沖洗且乾燥，得到呈白色固體之2-羥基-4,6-二異丙基菸鹼甲腈(13.6 g，產率：52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.31 (brs, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 1.22-1.21 (m, 12H)。MS: m/z 205.1 ($M+H^+$)。

步驟2 - 2-羥基-4,6-二異丙基-5-硝基菸鹼甲腈之合成：



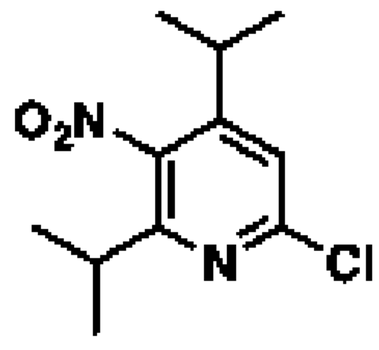
【0341】　在50℃下向2-羥基-4,6-二異丙基菸鹼甲腈(1 g, 4.9 mmol)於乙酸酐(3.2 mL)中之懸浮液緩慢添加0.4 mL HNO_3及0.4 mL乙酸之混合物。將所得混合物在50℃下攪拌2小時。接著使反應溶液冷卻至室溫且緩慢傾倒至冰-水(20 mL)中。藉由過濾收集沈澱物。將濾餅用H_2O (5 mL)沖洗且乾燥，得到呈白色固體之2-羥基-4,6-二異丙基-5-硝基菸鹼甲腈(1.0 g，產率：87%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.07 (brs, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 12H)。MS: m/z 250.1 ($M+H^+$)。

步驟3 - 4,6-二異丙基-5-硝基吡啶-2-醇之合成：



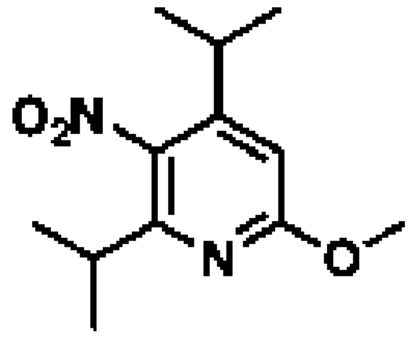
【0342】　在0℃下將H_2SO_4 (20 mL)添加至H_2O (10 mL)。在達到室溫後，分多次添加2-羥基-4,6-二異丙基-5-硝基菸鹼甲腈(3.4 g, 13.6 mmol)。將所得混合物在165℃下攪拌4小時。使反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰-水(100 mL)中。藉由過濾收集沈澱物。將濾餅用H_2O (10 mL)沖洗且乾燥，得到呈黃色固體之4,6-二異丙基-5-硝基吡啶-2-醇(2.0 g，產率：67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.38 (s, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 1.25-1.22 (m, 12H)。MS: m/z 225.3 ($M+H^+$)。

步驟4 - 6-氯-2,4-二異丙基-3-硝基吡啶之合成：



【0343】　將4,6-二異丙基-5-硝基吡啶-2-醇(1.2 g, 5.3 mmol)及PCl_5 (1.78 g, 8.57 mmol)之混合物在190℃下攪拌。在固體全部熔融後，使反應物冷卻至170℃且攪拌2小時。接著將反應物傾倒至飽和$NaHCO_3$溶液(75 mL)中，且用EA (50 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱(PE)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之6-氯-2,4-二異丙基-3-硝基吡啶(620 mg，產率：48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.72 (s, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 12H)。

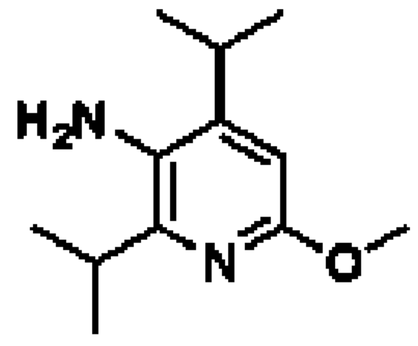
步驟5 - 2,4-二異丙基-6-甲氧基-3-硝基-吡啶之合成：



【0344】　將6-氯-2,4-二異丙基-3-硝基吡啶(700 mg, 2.9 mmol)及MeONa (2.3 g, 43.4 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物在70℃下攪拌隔夜。將反應物傾倒至水(60 mL)中且用EA (60 mL)萃取。將有機層用水(50 mL)及鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，產生呈白色固體之2,4-二異丙基-6-甲氧基-3-硝基-吡啶(500 mg，產率：72%)。MS: m/z 239.1 ($M+H^+$)。

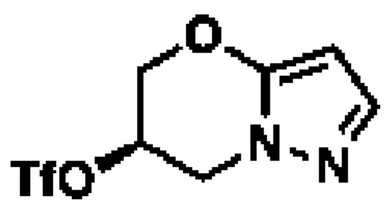
【0345】　當NaOMe經適當反應劑及溶劑替代以提供所述取代時，可製備其他化合物。舉例而言，可使用H_2NMe-HCl代替NaOMe以產生-NHMe類似物。

步驟6 - 2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺之合成：



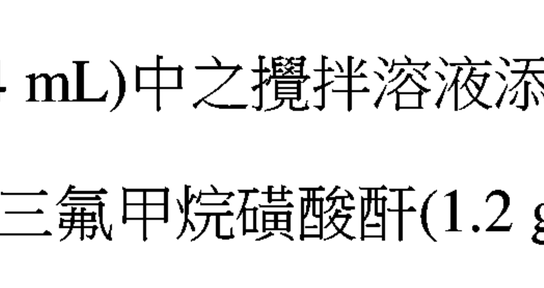
【0346】　向2,4-二異丙基-6-甲氧基-3-硝基吡啶(530 mg, 2.2 mmol)於MeOH (6 mL)中之溶液添加Pd/C (106 mg)。將反應物在室溫下在H_2下攪拌16小時。過濾該反應物且將濾液在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱(PE/EA = 10/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺(426 mg，產率：92%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.43 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (brs, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 12H)。

步驟7 - (*R*)-三氟甲烷磺酸6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基酯之合成：



【0347】　在N_2氣氛下在0℃下向(*R*)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇(400 mg, 2.9 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液添加DMAP (35 mg, 0.3 mmol)及吡啶(4 mL)。接著在0℃下將三氟甲烷磺酸酐(1.2 g, 4.3 mmol)添加至混合物。將反應物在0℃下攪拌1小時，接著藉由矽膠管柱(PE/EA = 3/1)純化反應混合物，產生呈黃色固體之(*R*)-三氟甲烷磺酸6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基酯(400 mg，產率：51%)。MS: m/z 273.0 ($M+H^+$)。

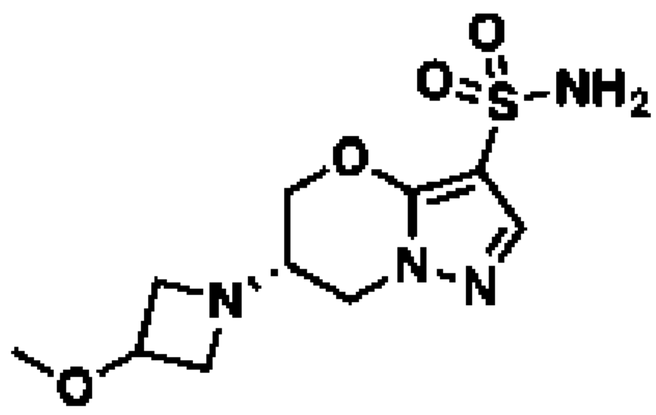
步驟8 - (*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪之合成：



【0348】　在N_2氣氛下在0℃下將3-甲氧基氮雜環丁烷鹽酸鹽(372 mg, 3.0

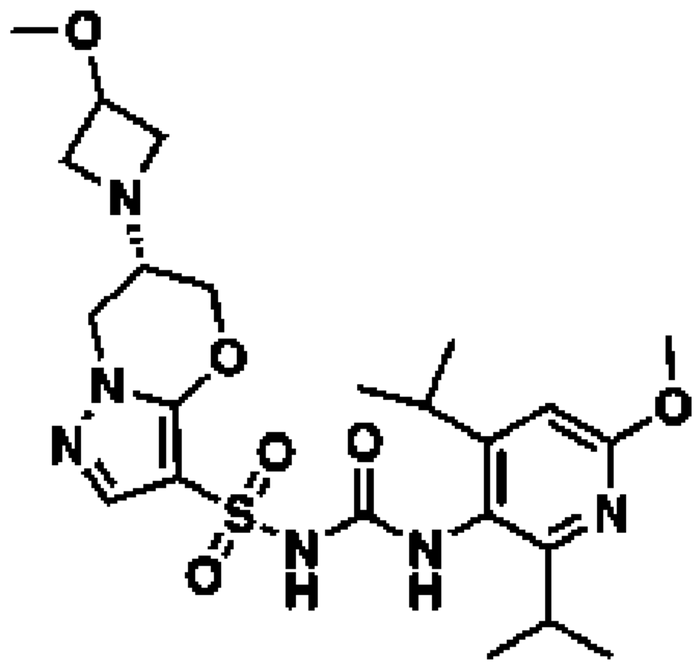
mmol)逐滴添加至(*R*)-三氟甲烷磺酸6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基酯(400 mg, 1.5 mmol)及TEA (610 mg, 6.0 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液。使反應物在1小時內升溫至室溫且在此溫度下再攪拌16小時。接著藉由C18反相管柱(於H_2O中之5%至90% MeCN)純化混合物，產生呈黃色油狀物之(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(125 mg，產率：31%)。MS: m/z 210.1 ($M+H^+$)。

步驟9 - (*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺之合成：



【0349】 在0℃下向(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(428 mg, 2.1 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液逐滴添加$ClSO_3H$ (1.2 mL, 9.0 mmol)。將混合物在45℃下回流2小時。接著在0℃下逐滴添加吡啶(0.5 mL, 9.0 mmol)，且在0℃下逐份添加PCl_5 (1.3 g, 6.3 mmol)。將反應混合物在45℃下回流1小時，且在室溫下攪拌2小時。在冷卻至室溫後，將反應溶液添加至0℃下之$NH_3.H_2O$ (25%，50 mL，過量)。將混合物在0℃下攪拌2小時。接著將該混合物濃縮且藉由C18反相管柱(於H_2O中之5%至60% MeCN)純化殘餘物，產生呈黃色固體之(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(473 mg，產率：78%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.46 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 2H), 4.14 (dd, *J* = 12.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.01-2.97 (m, 3H)。MS: m/z 289.0 ($M+H^+$)。

步驟10 - (*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺鈉(實例42a)之合成：



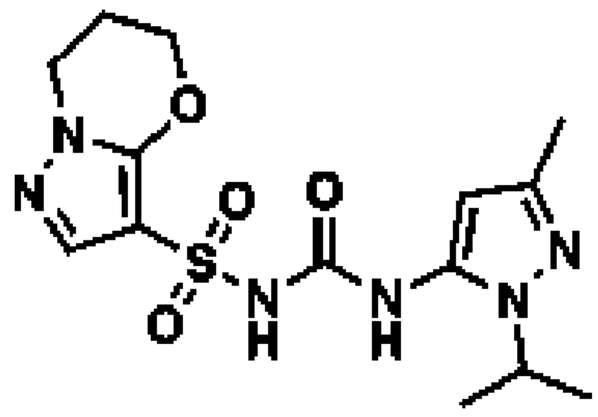
【0350】 向(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(58 mg, 0.2 mmol)於THF (5 mL)中之溶液添加MeONa (32 mg, 0.6 mmol)，且將溶液在室溫下攪拌20 min，產生鈉鹽懸浮液。

【0351】 在另一燒瓶中，向2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺(42 mg, 0.2 mmol)及TEA (22 mg, 0.2 mmol)於THF (3 mL)中之溶液一次性添加三光氣(24 mg, 0.08 mmol)，且將溶液在N_2下在室溫下攪拌20 min。接著過濾反應混合物。將濾液添加至上述鈉鹽懸浮液，且將所得溶液在室溫下攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾燥且藉由C18反相管柱(於H_2O中之5%至40% MeCN)純化殘餘物，產生呈白色固體之(*S*)-N-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺鈉(58 mg，產率：55%) (單一已知立體異構物)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.49 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.22-4.15 (m, 2H), 4.14 (dd, *J* = 12.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 4H), 1.07-1.03 (m, 12H)。MS: m/z 523.2 ($M+H^+$)。

實例43

N-((1-異丙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁

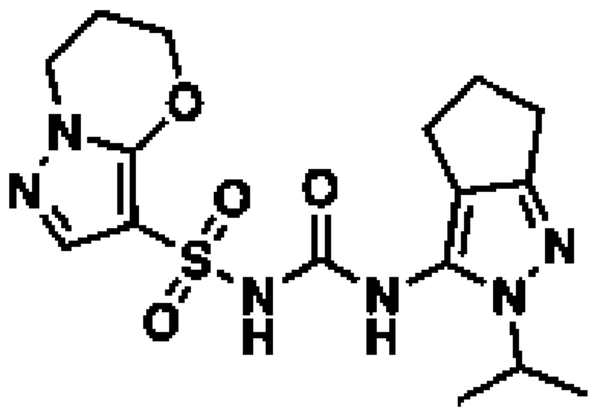
嗪-3-磺醯胺



【0352】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用1-異丙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-胺替代2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺來製備*N*-((1-異丙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.29 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。LCMS：*m/z* = 368.8 [M+1]。

實例44

N-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

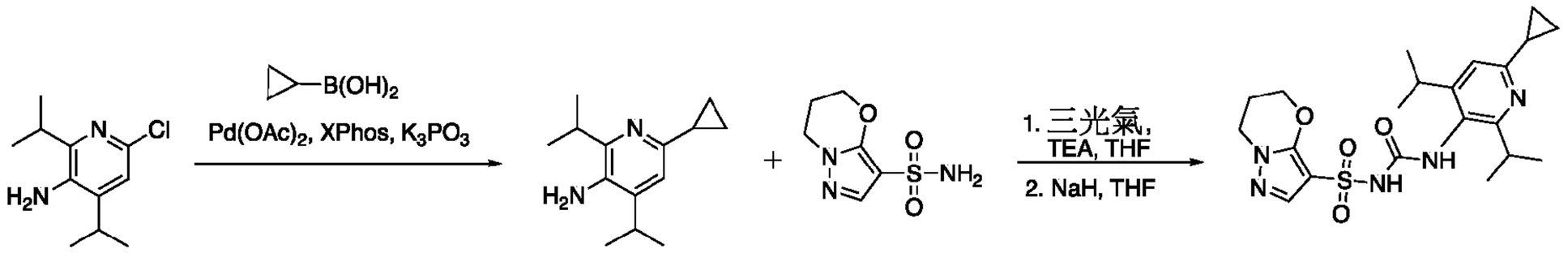


【0353】　藉由使用針對*N*-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例25)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-胺替代4,6-二甲基嘧啶-2-胺來製備*N*-((2-

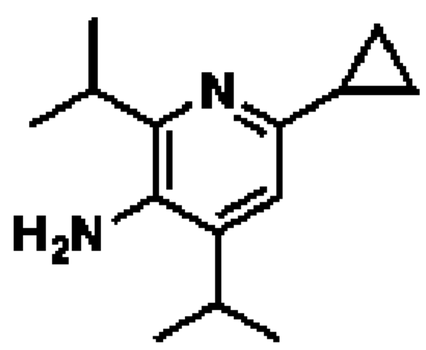
異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS : *m/z* = 395 [M+1]。

實例45

N-((6-環丙基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

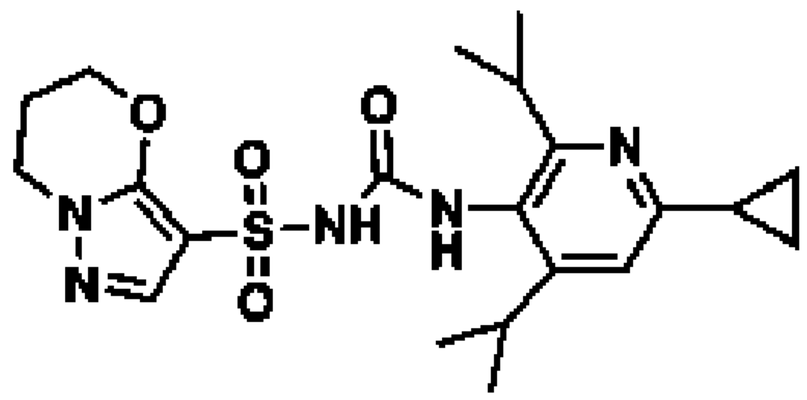


步驟1 - 6-環丙基-2,4-二異丙基吡啶-3-胺之合成：



【0354】 將6-氯-2,4-二異丙基吡啶-3-胺(215 mg, 1 mmol)、環丙基有機硼酸(260 mg, 3 mmol)、乙酸鈀(II) (23 mg)、XPhos (96 mg, 0.20 mmol)、磷酸鉀(429 mg, 2 mmol)於1,4-二噁烷(6.6 mL)及水(0.66 mL)中之混合物用氮氣吹掃5 min，之後加熱至100℃。3 h後，LCMS分析顯示期望產物之證據。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾。將濾液用水及EtOAc稀釋且分離。在將水相用EtOAc (2×)洗滌後，將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠使用於己烷中之EtOAC (0%-50%)梯度純化所得殘餘物。將流份濃縮，得到呈白色固體之6-環丙基-2,4-二異丙基吡啶-3-胺(40 mg, 18 %)。MS: *m/z* = 219 [M+1]。

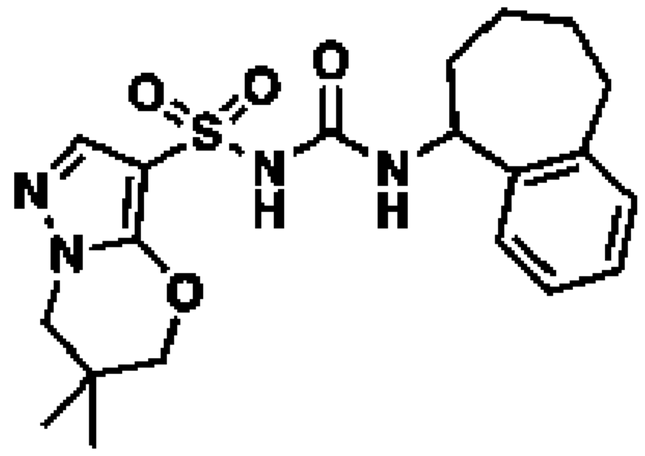
步驟2 - *N*-((6-環丙基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例45)之合成：



【0355】　藉由使用針對*N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用6-環丙基-2,4-二異丙基吡啶-3-胺替代2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-胺來製備*N*-((6-環丙基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS : *m/z* = 448 [M+1]。

實例46

6,6-二甲基-*N*-((6,7,8,9-四氫-5*H*-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

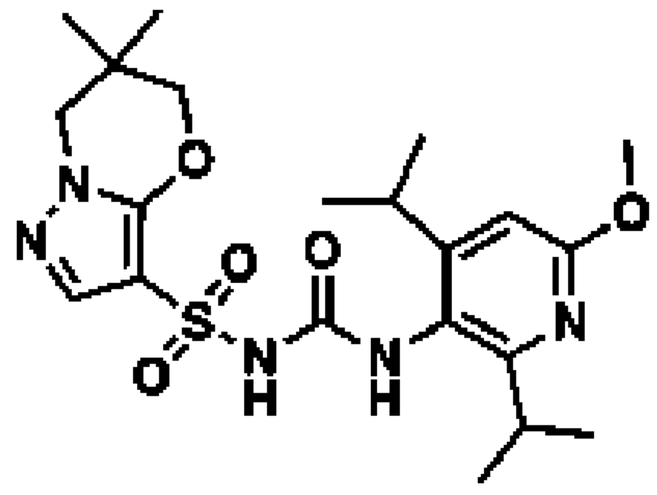


【0356】　藉由使用針對*N*-((1,3-二-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例36)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用6,7,8,9-四氫-5*H*-苯并[7]輪烯-5-胺替代1,3-二-第三丁基-1H-吡唑-5-胺來製備6,6-二甲基-*N*-((6,7,8,9-四氫-5*H*-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 7.52 (br.s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 4H), 6.75-6.70 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.83-2.73 (m, 2H), 1.84-1.59 (m,

5H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.05 (s, 6H)。MS: m/z 419 (M+H+)。LCMS：*m/z* = 419 [M+1]。

實例47

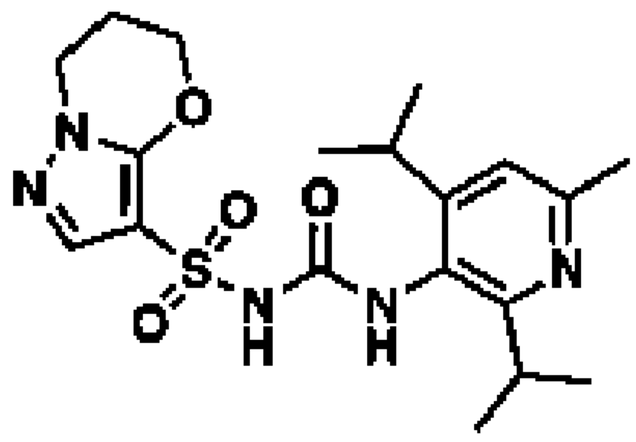
N-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0357】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.39 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.94(s, 2H), 3.78 (s, 5H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.98-2.97 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 18H)。LCMS：*m/z* = 466 [M+1]。

實例48

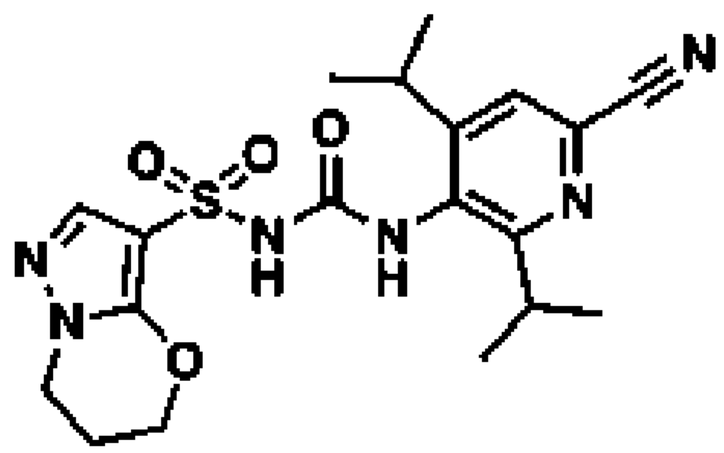
N-((2,4-二異丙基-6-甲基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0358】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用2,4-二異丙基-6-甲基吡啶-3-胺替代2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺來製備*N*-((2,4-二異丙基-6-甲基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H)。LCMS : *m/z* = 422.2 [M+1]。

實例49

N-((6-氰基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

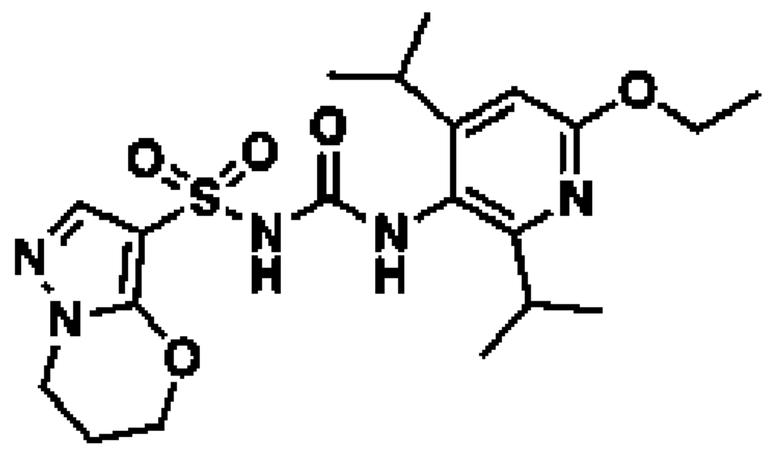


【0359】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁

嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用5-胺基-4,6-二異丙基吡啶甲腈替代2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺來製備*N*-((6-氰基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.71 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.26 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (重疊，1H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 12H)。LCMS : *m*/*z* = 433.2 [M+1]。

實例50

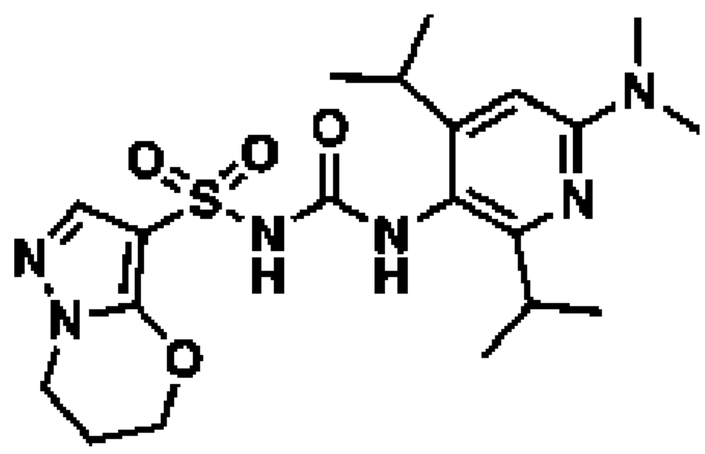
N-((6-乙氧基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



【0360】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用6-乙氧基-2,4-二異丙基吡啶-3-胺替代2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺來製備*N*-((6-乙氧基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.53 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.38 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10-0.90 (m, 12H)。LCMS : *m*/*z* = 452.2 [M+1]。

實例51

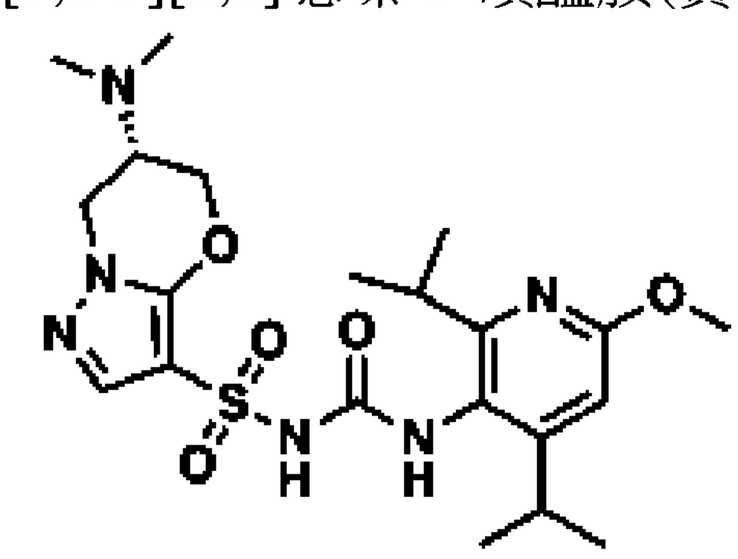
N-((6-(二甲基胺基)-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺鈉



【0361】 藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用4,6-二異丙基-N^2,N^2-二甲基吡啶-2,5-二胺替代2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺來製備*N*-((6-(二甲基胺基)-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺鈉。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.05-0.95 (m, 12H)。LCMS : *m/z* = 451.2 [M+1]。

實例52

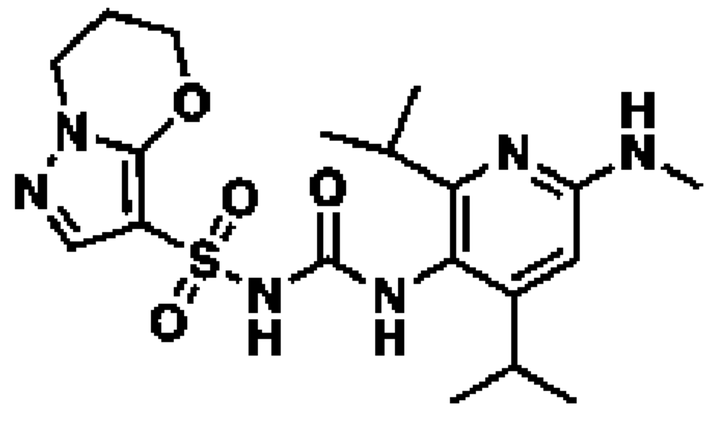
(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例52a)



【0362】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用(*S*)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。獲得單一已知立體異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.40 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.20-1.00 (m, 12H)。LCMS : *m*/*z* = 481.2 [M+1]。

實例53

N-((2,4-二異丙基-6-(甲基胺基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

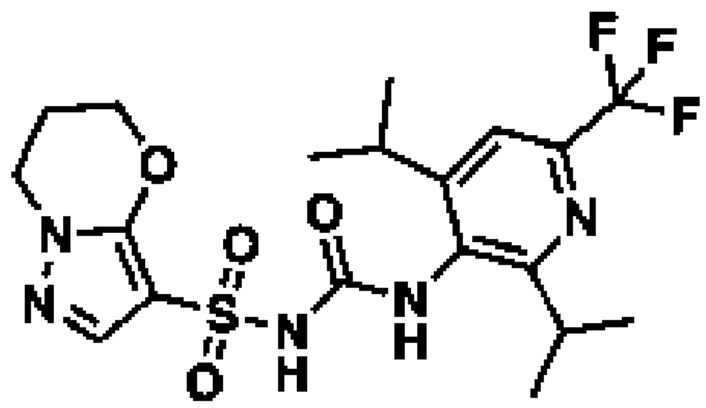


【0363】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用4,6-二異丙基-N^2-甲基吡啶-2,5-二胺替代2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺來製備*N*-((2,4-二異丙基-6-(甲基胺基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-

5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.48 (s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.10-0.90 (m, 12H)。LCMS : *m/z* = 437.2 [M+1]。

實例54

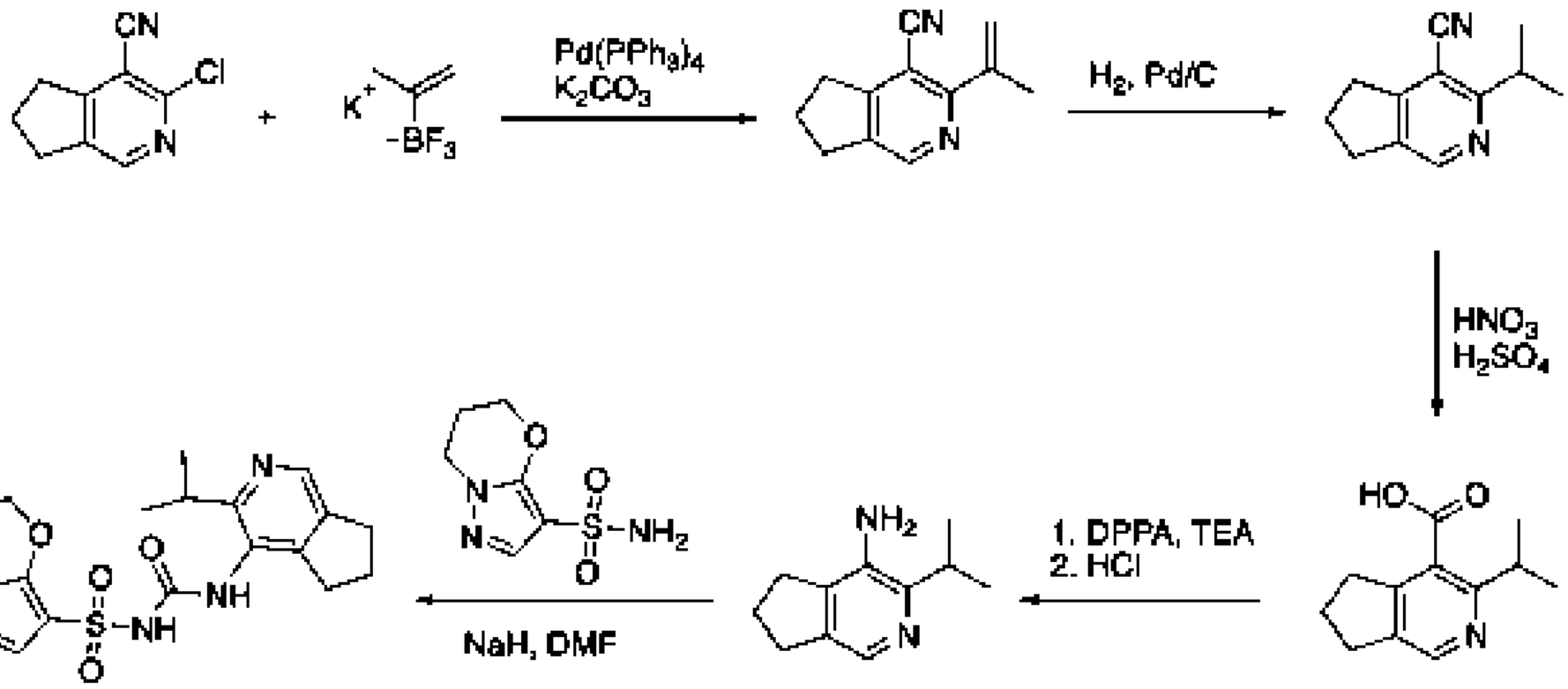
N-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



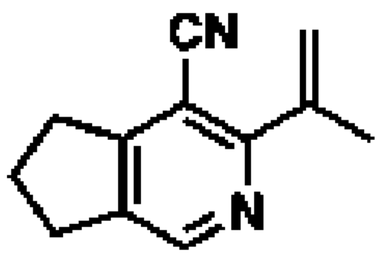
【0364】 藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例42)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟10中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺且用2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺替代2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺來製備*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.98 (brs, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.16-3.13 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.16-1.03 (m, 12H)。LCMS : *m/z* = 476.1 [M+1]。

實例55

N-((3-異丙基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

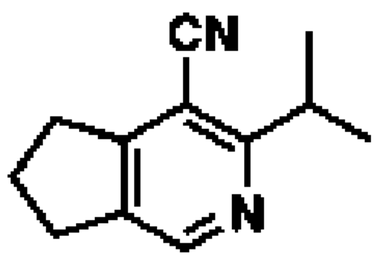


步驟1 - 3-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-4-甲腈之合成：



【0365】 將3-氯-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-甲腈(900 mg, 1 Eq, 5.04 mmol)及三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸鉀(2.24 g, 3 Eq, 15.1 mmol)溶解於無水乙醇(25 mL)及甲苯(50 mL)中。向此溶液添加碳酸鉀(2.09 g, 3 Eq, 15.1 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (582 mg, 0.1 Eq, 504 μmol)。將反應物加熱至100℃隔夜，之後冷卻至室溫。經由矽藻土過濾混合物且用DCM充分洗滌。接著在減壓下去除溶劑且藉由矽膠層析(EtOAc/己烷，0%至100%)純化所得殘餘物，得到呈澄清油狀物之3-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-甲腈(800 mg, 86%)。

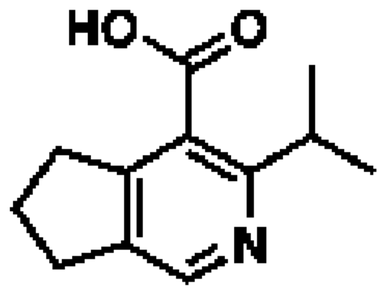
步驟2 - 3-異丙基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-4-甲腈之合成：



【0366】 向3-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-甲腈(800 mg, 1 Eq, 4.34 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液添加Pd/C (92 mg, 0.1 Eq, 434 μmol)。將反應物用氫氣吹掃5 min，且接著在室溫下攪拌1 h。完成後，經由矽藻土過濾反

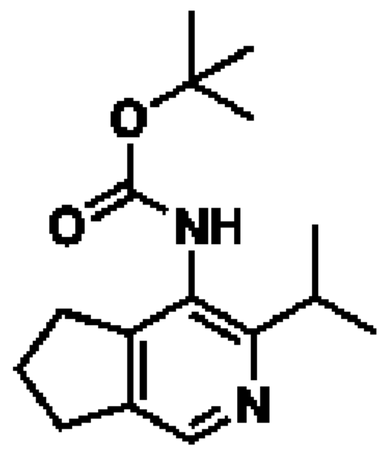
應物且濃縮，得到呈澄清油狀物之3-異丙基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-甲腈(800 mg, 99%)。

步驟3 - 3-異丙基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-4-甲酸之合成：



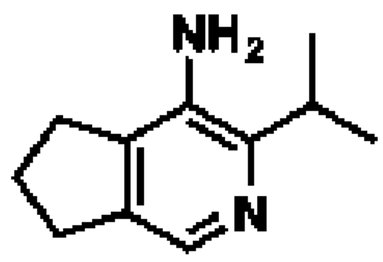
【0367】 向3-異丙基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-甲腈(700 mg, 1 Eq, 3.76 mmol)於濃硫酸(7.37 g, 4.01 mL, 20 Eq, 72.5 mmol)中之溶液添加硝酸(4.74 g, 3.36 mL, 20 Eq, 75.2 mmol)。將反應物加熱至100℃持續72 h，之後冷卻至室溫。添加EtOAc及MeOH (100:1 80 mL)。使溶液經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之3-異丙基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-甲酸(550 mg, 71%)。粗產物不經額外純化即使用。

步驟4 - (3-異丙基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



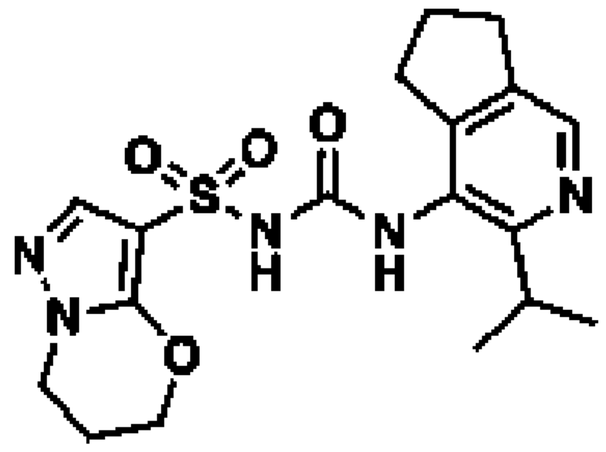
【0368】 向3-異丙基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-甲酸(550 mg, 1 Eq, 2.68 mmol)於tBuOH (20 mL)中之溶液添加三乙胺(813 mg, 1.12 mL, 3 Eq, 8.04 mmol)，之後添加疊氮磷酸二苯酯(1.47 g, 2 Eq, 5.36 mmol)。將混合物加熱至80℃隔夜，之後冷卻至室溫。將溶劑在減壓下去除且藉由矽膠層析(EtOAc/己烷，0%至30%)純化所得殘餘物，得到呈白色固體之(3-異丙基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(340 mg, 45.9 %)。

步驟5 - 3-異丙基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-4-胺之合成：



【0369】　將如上文所述獲得之(3-異丙基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯溶解於HCl於二噁烷中之溶液(488 mg, 3 mL, 5 Eq, 13.4 mmol)中。將反應物在室溫下攪拌4 h，之後添加乙醚(20 mL)。藉由過濾收集沈澱物，得到呈白色固體之3-異丙基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-胺(60 mg, 13 %)。

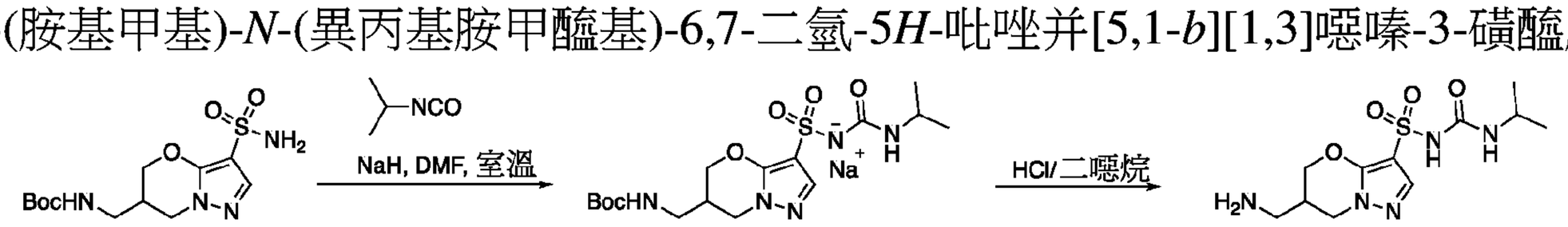
步驟6 - *N*-((3-異丙基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例55)之合成：



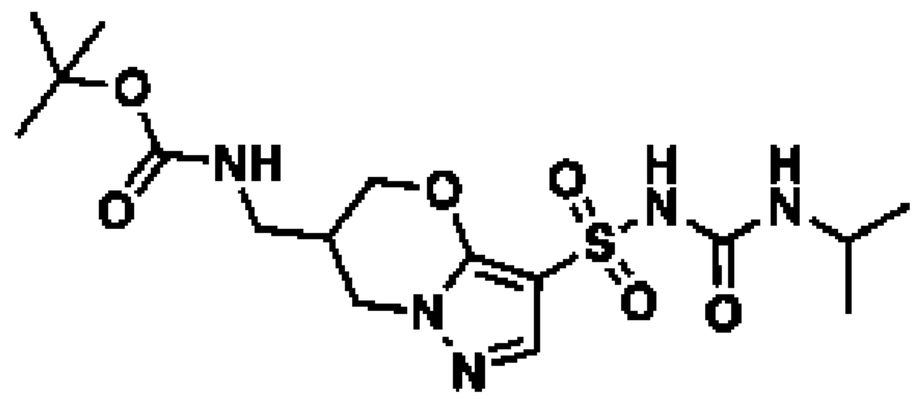
【0370】　藉由使用針對*N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用3-異丙基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-4-胺替代2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-胺來製備*N*-((3-異丙基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺。LCMS : *m/z* = 406 [M+1]。

實例56

6-(胺基甲基)-*N*-(異丙基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺

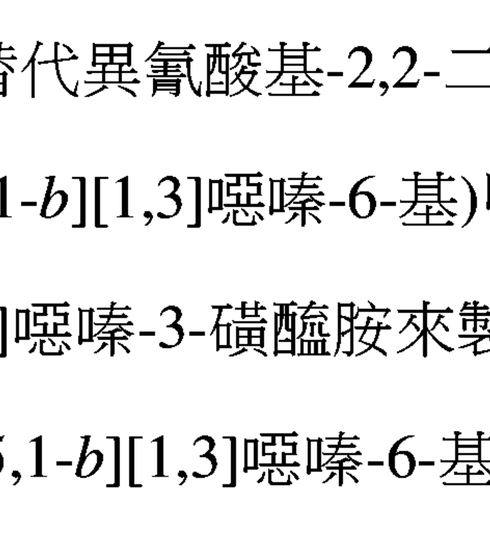


步驟1 - ((3-(*N*-(異丙基胺甲醯基)胺磺醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯之合成：



【0371】　藉由使用針對*N*-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例1)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用2-異氰酸基丙烷替代異氰酸基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫萘且用((3-胺磺醯基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯替代6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備((3-(*N*-(異丙基胺甲醯基)胺磺醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-6-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯。MS: m/z 418 ($M+H^+$)。

步驟2 - 6-(胺基甲基)-*N*-(異丙基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例56)之合成：

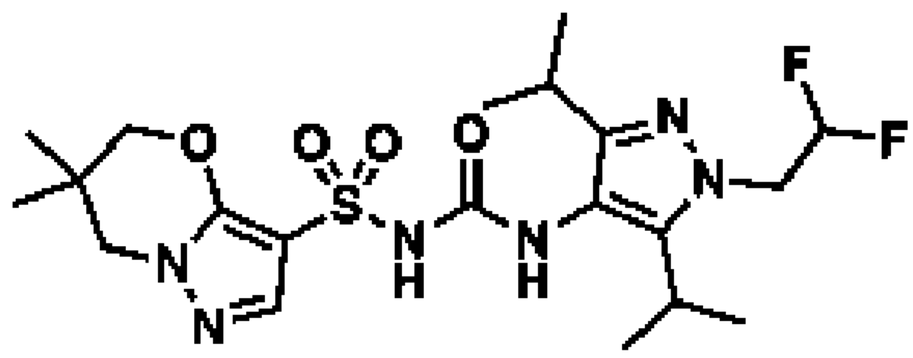


【0372】　在10℃下將HCl (4 N於二噁烷中，0.6 mL，2.3 mmol)逐滴添加至((6-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)磺醯基)(異丙基胺甲醯基)醯胺鈉(34 mg, 77 μmol)於1,4-二噁烷(0.5 mL)中之溶液。經2小時使反應混合物升溫至室溫，此時將其濃縮至乾燥且藉由製備型HPLC (CH_3CN/H_2O/10 mM NH_3水溶液)純化粗製殘餘物，得到呈白色固體之6-(胺基甲基)-*N*-(異丙基胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(11.8

mg，純度80%，產率：38%) (鏡像異構物之混合物)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.72 (brs, 3H), 7.59 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.61 (dd, *J* = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.02 (dd, *J* = 12.4, 7.8 Hz, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。MS: m/z 318 ($M+H^+$)。

實例57

N-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨



【0373】 將1,1-二氟-2-碘乙烷(2.0 m, 22.8 mmol)添加至碳酸鉀(2.10 g, 15.2 mmol)及3,5-二異丙基-4-硝基-1H-吡唑(1.50 g, 7.61 mmol)於DMF (15.2 mL)中之溶液，且將反應物在50℃下加熱4小時。冷卻至室溫後，用水及乙酸異丙酯稀釋反應物。用乙酸異丙酯萃取水層。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮，且粗製殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。

【0374】 在室溫下將鹽酸(11.6 mol/L, 2 mL)添加至粗製殘餘物及鋅(1.49 g, 22.8 mmol)於乙酸(15.2 mL)中之混合物。20分鐘後，將反應物在減壓下濃縮。用水及乙酸異丙酯稀釋粗製殘餘物。用乙酸異丙酯萃取水層。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且粗製殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。

【0375】 將三光氣(220 mg, 0.72 mmol)一次性添加至粗製1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-吡唑-4-胺(0.50 g, 2.2 mmol)及三乙胺(0.32 mL, 2.3 mmol)於THF (7.2 mL)中之攪拌溶液。將混合物加熱至回流持續30分鐘，接著冷卻至室溫。

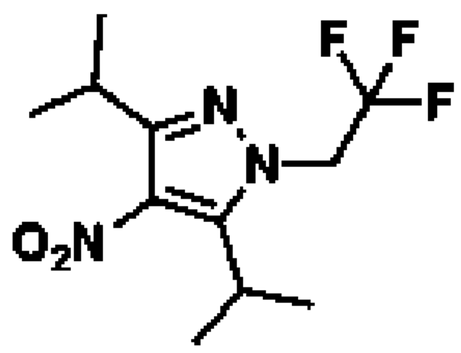
用庚烷稀釋反應物且過濾出三乙銨鹽。將濾液在減壓下濃縮，且粗製殘餘物不經進一步純化即用於下一反應中。

【0376】　在室溫下將氫化鈉(60%於礦物油中，23 mg，0.583 mmol)添加至6,6-二甲基-5,7-二氫吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(90 mg, 0.389 mmol)及1-(2,2-二氟乙基)-4-異氰酸基-3,5-二異丙基-吡唑(100 mg, 0.389 mmol)於THF (3.9 mL)中之溶液。30分鐘後，利用3滴水使反應物淬滅。將反應物在減壓下濃縮且藉由反相HPLC (於水中之2%-30% MeCN / 0.1%氫氧化銨)純化粗製殘餘物，產生呈銨鹽形式之*N*-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(149 mg, 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.29 (s, 1H), 6.76 (bs, 1H), 6.42 - 6.05 (m, 1H), 4.35 (td, J = 14.6, 4.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.02 (s, 6H)。MS: m/z 489.2 ($M+H^+$)。

實例58

N-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨

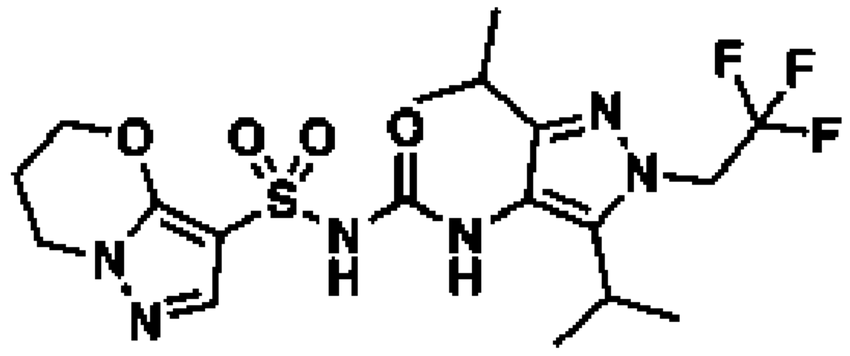
步驟1 - 3,5-二異丙基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑之合成：



【0377】　將2-碘-1,1,1-三氟乙烷(4.5 mL 45.6 mmol)添加至碳酸鉀(2.10 g, 15.2 mmol)及3,5-二異丙基-4-硝基-1H-吡唑(1.50 g, 7.61 mmol)於DMF (15.2 mL)中之溶液，且將反應物在80℃下加熱4天。冷卻至室溫後，用水及乙酸異丙酯稀釋

反應物。用乙酸異丙酯萃取水層。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由急速管柱層析(二氧化矽，0%至50%乙酸異丙酯-庚烷)純化粗製殘餘物，產生3,5-二異丙基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑(0.90 g, 42%)。

步驟2 - *N*-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(實例58)之合成：



【0378】 在室溫下將鹽酸(11.6 mol/L, 0.83 mL)添加至3,5-二異丙基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑(0.90 g, 3.2 mmol)及鋅(0.63 g, 9.7 mmol)於乙酸(6.4 mL)中之混合物。20分鐘後，將反應物在減壓下濃縮。用水及乙酸異丙酯稀釋粗製殘餘物。用乙酸異丙酯萃取水層。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且粗製殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。

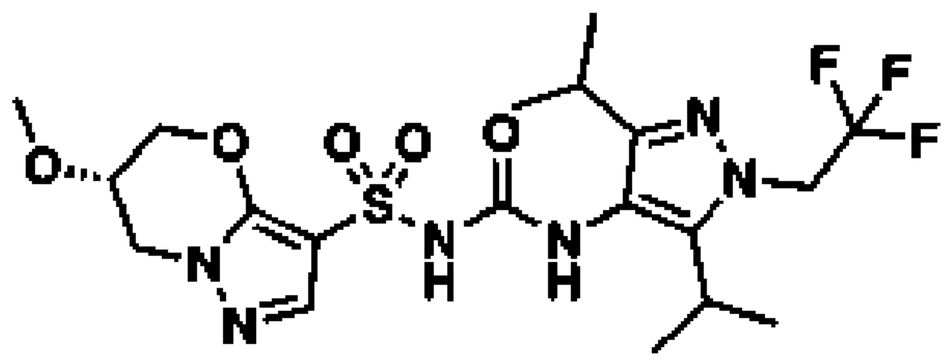
【0379】 將三光氣(163 mg, 0.534 mmol)一次性添加至粗製3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺(400 mg, 1.60 mmol)及三乙胺(0.24 mL, 1.68 mmol)於THF (5.3 mL)中之攪拌溶液。將混合物加熱至回流持續30分鐘，接著冷卻至室溫。用庚烷稀釋反應物且過濾出三乙銨鹽。將濾液在減壓下濃縮，且粗製殘餘物不經進一步純化即用於下一反應中。

【0380】 在室溫下將氫化鈉(60%於礦物油中，22 mg，0.545 mmol)添加至6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(74 mg, 0.363 mmol)及4-異氰酸基-3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑(100 mg, 0.363 mmol)於THF (3.6 mL)中之溶液。30分鐘後，利用3滴水使反應物淬滅。將反應物在減壓下濃縮且藉由反相HPLC (於水中之2%-30% MeCN / 0.1%氫氧化銨)純化粗製殘餘物，產生呈銨

鹽形式之*N*-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(93 mg, 54%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.35 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.88 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。MS: m/z 479.2 (M+H$^+$)。

實例59

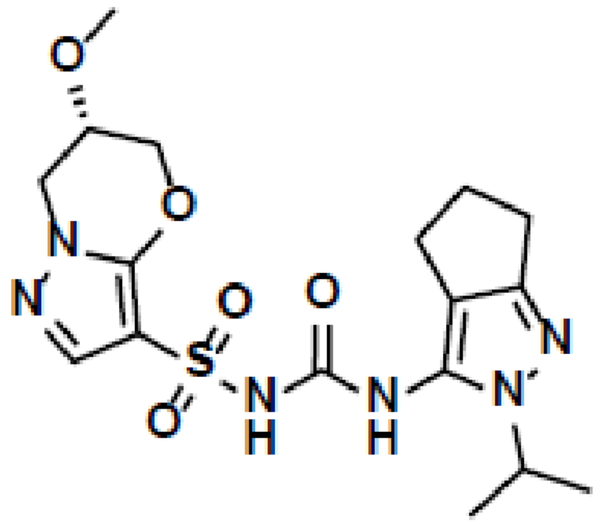
(*S*)-*N*-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(實例59a)



【0381】 藉由使用針對*N*-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例58)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟2中用(6S)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*S*)-*N*-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(藉由反相HPLC (於水中之2%-30% MeCN / 0.1% 氫氧化銨純化；125 mg, 67%)。作為銨鹽及單一已知立體異構物獲得。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.42 (bs, 1H), 7.06 (bs, 1H), 4.89 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 4.00 (bs, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 7.0, 6H)。MS: m/z 509.2 (M+H$^+$)。

實例60

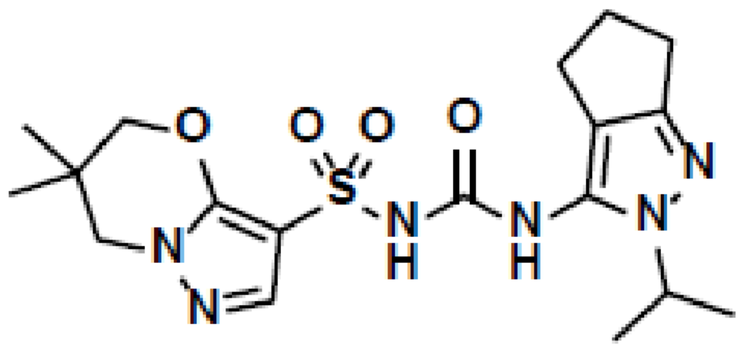
(*S*)-*N*-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺鈉(實例60a)



【0382】 在氮氣氣氛下在0℃下向(*S*)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(250 mg, 1.07 mmol)於THF (4 mL)中之溶液添加NaH (60%於礦物油中，50 mg，1.26 mmol)。20分鐘後，添加3-異氰酸基-2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑(200 mg, 1.05 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且再攪拌12小時。將混合物濃縮且藉由反相層析HPLC (於水中之0%-30% MeCN / 10 mM NH_4HCO_3)純化粗製殘餘物，產生呈鈉鹽形式之(*S*)-*N*-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(83.2 mg，產率：18%)。獲得單一已知立體異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.99 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.56-4.53 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 4H), 4.17-4.01 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。MS: m/z 425.1 ($M+H^+$)。

實例61

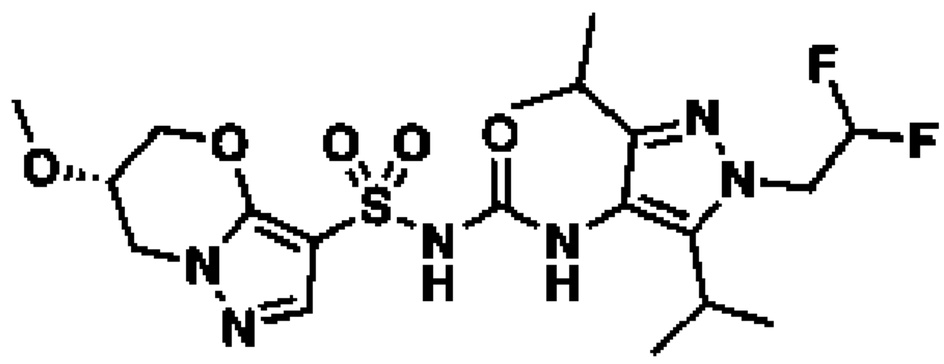
N-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：



【0383】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例83)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備*N*-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(藉由反相HPLC (於水中之0%-40% MeCN / 0.05% NH_4HCO_3純化)，12.1 mg，產率：4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ = 7.82 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.21-2.17(m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.01 (s, 6H)。MS: m/z 423.0 ($M+H^+$)。

實例62

(*S*)-*N*-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(實例62a)

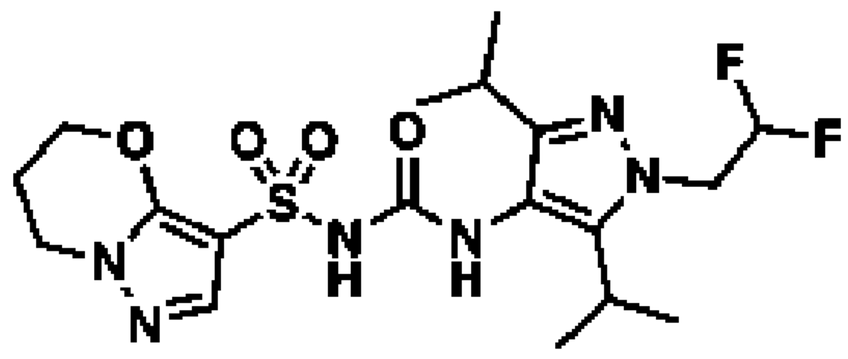


【0384】　藉由使用針對*N*-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例57)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用(6S)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代6,6-二甲基-5,7-二氫吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*S*)-*N*-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(藉由反相HPLC (於水中之2%-30% MeCN / 0.1%氫氧化銨)純化；86.4 mg, 45%)。作為銨鹽且作為單一已知立

體異構物獲得。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.31 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.24 (tt, J = 55.4, 4.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 3H), 4.21 - 4.05 (m, 3H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。MS: m/z 491.2 ($M+H^+$)。

實例63

N-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨



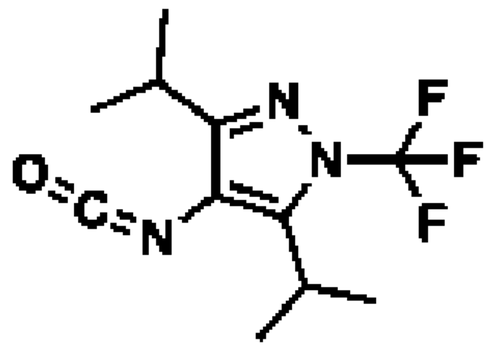
【0385】 藉由使用針對*N*-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例57)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代6,6-二甲基-5,7-二氫吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備*N*-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(藉由反相HPLC (於水中之2%-30% MeCN / 0.1%氫氧化銨)純化；58.7 mg, 33%)。獲得銨鹽形式。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.28 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.24 (tt, J = 55.4, 4.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.93 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。MS: m/z 461.2 ($M+H^+$)。

實例64

(*S*)-*N*-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二

氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨

步驟1 - 4-異氰酸基-3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)吡唑之合成：



【0386】 將碳酸銫(5.0 g, 15 mmol)及二溴二氟甲烷(0.93 mL, 10 mmol)添加至3,5-二異丙基-4-硝基-1H-吡唑(1.0 g, 5.1 mmol)於乙腈(17 mL)中之溶液。將反應物密封且在55℃下加熱36小時。用水及乙酸異丙酯稀釋反應物。用乙酸異丙酯萃取水層。使合併之有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮，且粗製殘餘物不經進一步純化即用於下一反應。

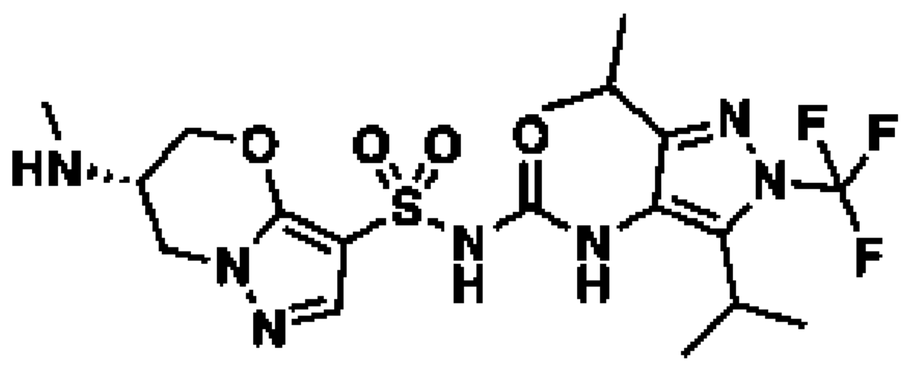
【0387】 在-78℃下將四氟硼酸銀(1.5 g, 7.6 mmol)添加至粗製殘餘物於二氯甲烷(51 mL)中之溶液。使反應物緩慢升溫至室溫且繼續再攪拌1小時。用DCM/MeOH稀釋反應物，經由矽藻土墊過濾，濃縮，且粗製殘餘物不經進一步純化即用於下一反應。

【0388】 在室溫下將鹽酸(11.6 mol/L, 1.3 mL)添加至粗製殘餘物及鋅(990 mg, 15 mmol)於乙酸(10 mL)中之混合物。20分鐘後，將反應物在減壓下濃縮。用水及乙酸異丙酯稀釋粗製殘餘物。用乙酸異丙酯萃取水層。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且粗製殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。

【0389】 將三光氣(173 mg, 0.57 mmol)一次性添加至3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)吡唑-4-胺(0.400 g, 1.70 mmol)及三乙胺(0.25 mL, 1.79 mmol)於THF (5.7 mL)中之攪拌溶液。將混合物加熱至回流持續30分鐘，接著冷卻至室溫。用庚烷稀釋反應物且過濾出三乙銨鹽。將濾液在減壓下濃縮，且粗製殘餘物不經進一步

純化即用於下一反應中。

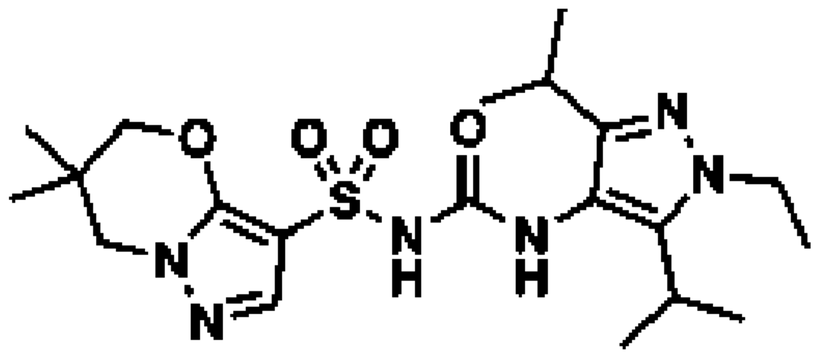
步驟2 - (*S*)-*N*-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(實例64a)之合成：



【0390】 在室溫下將氫化鈉(60%於礦物油中，23 mg，0.574 mmol)添加至2,2,2-三氟-N-甲基-N-[(6S)-3-胺磺醯基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基]乙醯胺(126 mg, 0.383 mmol)及4-異氰酸基-3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)吡唑(100 mg, 0.383 mmol)於THF (2.1 mL)中之溶液。30分鐘後，利用3滴10%氫氧化鈉使反應物淬滅，且將反應物再攪拌10分鐘。將反應物在減壓下濃縮且藉由反相HPLC (於水中之2%-20% MeCN / 0.1%氫氧化銨)純化粗製殘餘物，產生呈銨鹽形式之(*S*)-*N*-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(86.9 mg, 46%)。獲得單一已知立體異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.37 (s, 1H), 7.30 (bs, 1H), 4.28 (dd, J = 11.0, 2.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 12.2, 5.2 Hz, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。MS: m/z 494.2 ($M+H^+$)。

實例65

N-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨

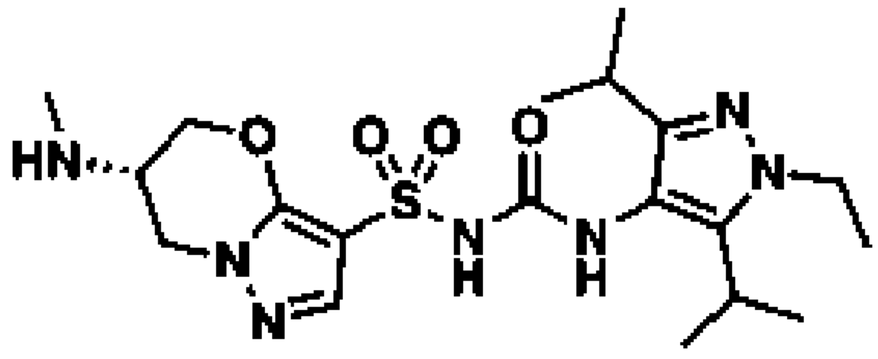


【0391】 將三光氯(261 mg, 0.853 mmol)一次性添加至1-乙基-3,5-二異丙基-吡唑-4-胺(0.500 g, 2.56 mmol)及三乙胺(0.380 mL, 2.69 mmol)於THF (8.5 mL)中之攪拌溶液。將混合物加熱至回流持續30分鐘，接著冷卻至室溫。用庚烷稀釋反應物且過濾出三乙銨鹽。將濾液在減壓下濃縮，且粗製殘餘物不經進一步純化即用於下一反應中。

【0392】 在室溫下將氫化鈉(60%於礦物油中，27 mg，0.678 mmol)添加至6,6-二甲基-5,7-二氫吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(104.5 mg, 0.452 mmol)及1-乙基-4-異氰酸基-3,5-二異丙基-吡唑(100 mg, 0.452 mmol)於THF (4.5 mL)中之溶液。30分鐘後，利用3滴水使反應物淬滅。將反應物在減壓下濃縮且藉由反相HPLC (於水中之2%-30% MeCN / 0.1%氫氧化銨)純化粗製殘餘物，產生呈銨鹽形式之*N*-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(162 mg, 79%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.34 (s, 1H), 6.80 (bs, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.90 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.09 - 0.96 (m, 12H)。MS: m/z 453.3 ($M+H^+$)。

實例66

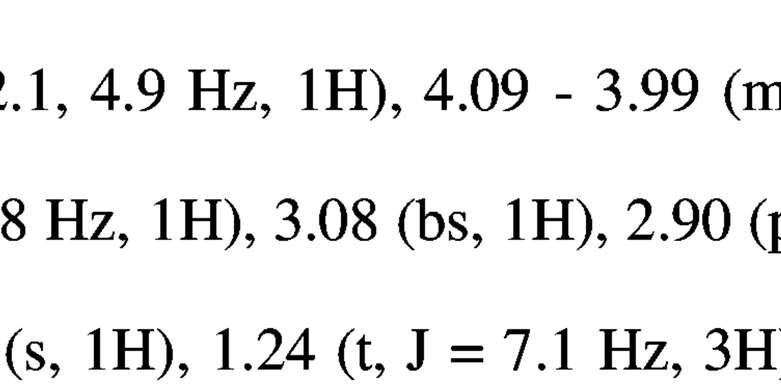
(*S*)-*N*-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(實例66a)



【0393】　在室溫下將氫化鈉(60%於礦物油中，27 mg，0.678 mmol)添加至2,2,2-三氟-N-甲基-N-[(6S)-3-胺磺醯基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基]乙醯胺(148 mg, 0.452 mmol)及1-乙基-4-異氰酸基-3,5-二異丙基-吡唑(100 mg, 0.452 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液。30分鐘後，利用3滴10%氫氧化鈉使反應物淬滅，且將反應物再攪拌10分鐘。將反應物在減壓下濃縮且藉由反相HPLC(於水中之2%-20% MeCN / 0.1%氫氧化銨)純化粗製殘餘物，產生呈銨鹽形式之(*S*)-*N*-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(50.9 mg, 23%)。獲得單一已知立體異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.28 (s, 1H), 6.71 (bs, 1H), 4.25 (dd, J = 10.9, 2.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 3.08 (bs, 1H), 2.90 (p, J = 7.0, 6.5 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。MS: m/z 454.2 ($M+H^+$)。

實例67

N-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨

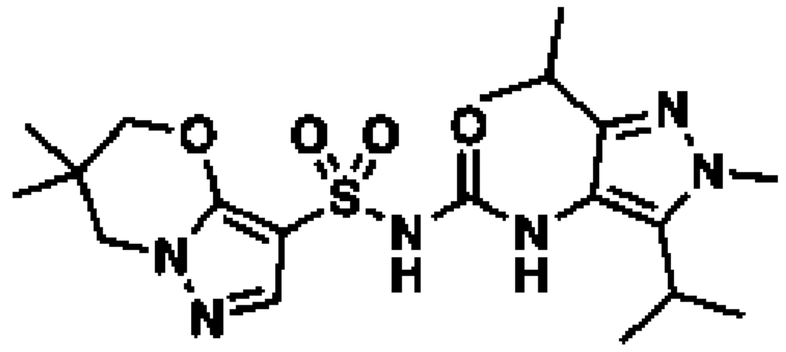


【0394】　在室溫下將氫化鈉(60%於礦物油中，23 mg，0.574 mmol)添加至

6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(78 mg, 0.383 mmol)及4-異氰酸基-3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)吡唑(100 mg, 0.383 mmol)於THF (3.8 mL)中之溶液。30分鐘後，利用3滴水使反應物淬滅。將反應物在減壓下濃縮且藉由反相HPLC (於水中之2%-30% MeCN / 0.1%氫氧化銨)純化粗製殘餘物，產生*N*-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(71.9 mg, 40%)。獲得銨鹽形式。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.70 - 7.30 (m, 2H), 4.36 (bs, 2H), 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.84 - 2.66 (m, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 2H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。MS: m/z 465.2 ($M+H^+$)。

實例68

N-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨

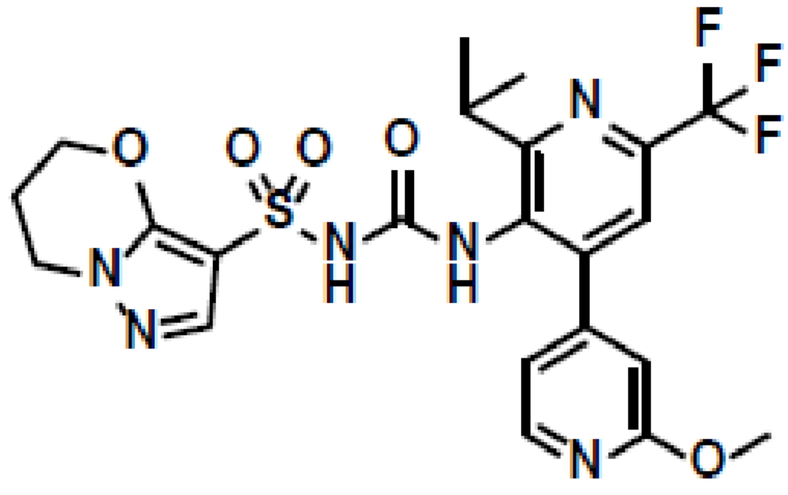


【0395】　在室溫下將氫化鈉(60%於礦物油中，29 mg，0.72 mmol)添加至6,6-二甲基-5,7-二氫吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(112 mg, 0.482 mmol)及4-異氰酸基-3,5-二異丙基-1-甲基-吡唑(100 mg, 0.482 mmol)於THF (4.8 mL)中之溶液。30分鐘後，利用3滴水使反應物淬滅。將反應物在減壓下濃縮且藉由反相HPLC (於水中之2%-30% MeCN / 0.1%氫氧化銨)純化粗製殘餘物，產生呈銨鹽形式之*N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(87 mg, 41%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.40 (s, 1H), 6.93 (bs, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.90 (p, J = 7.1

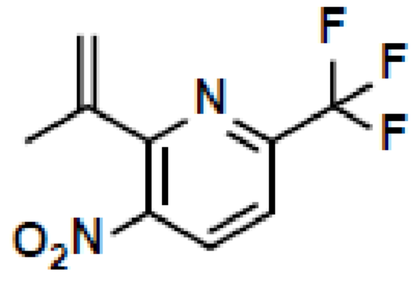
Hz, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.08 - 0.96 (m, 12H)。MS: m/z 439.2 ($M+H^+$)。

實例69

N-((2-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-聯吡啶]-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺鈉：

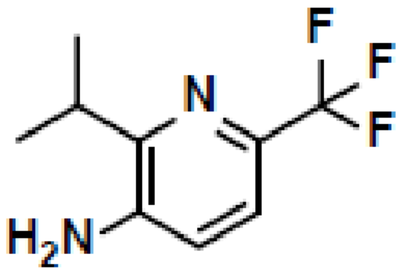


步驟1 - 3-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶之合成：



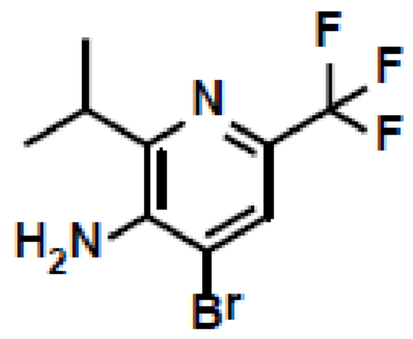
【0396】 將2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(5.0 g, 25.44 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(4.7 g, 27.98 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.86 g, 2.54 mmol)及K_2CO_3 (8.79 g, 63.59 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物在氮氣氣氛下在80℃下攪拌7小時。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮。藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0%-10% EtOAc)純化粗製殘餘物，產生呈淺黃色固體之3-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶(4.68 g，產率：91%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.34, (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.54-5.53 (m, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)

步驟2 - 2-異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺之合成：



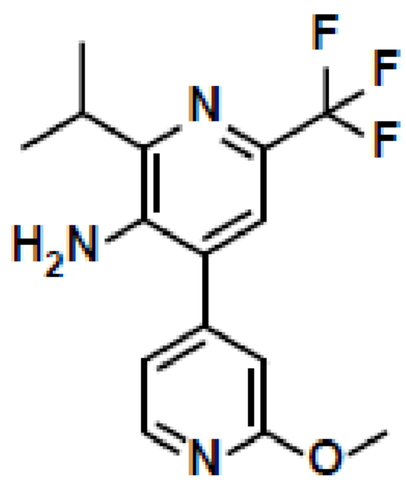
【0397】　將3-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶(4.68 g, 23.15 mmol)及10%碳載鈀(2.46 g, 23.15 mmol)於EtOH (50 mL)中之混合物在氫氣氣氛下在室溫下攪拌3小時。經短的矽藻土墊過濾反應混合物。將濾液濃縮，產生呈無色油狀物之2-異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(4.45 g，產率：94%)。MS: m/z 205.1 ($M+H^+$)。

步驟3 - 4-溴-2-異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺之合成：



【0398】　在室溫下向2-異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(500 mg, 2.45 mmol)於MeCN (8 mL)中之溶液添加NBS (0.44 g, 2.45 mmol)。將反應混合物在氮氣氣氛下在室溫下攪拌1小時。將混合物濃縮且藉由矽膠管柱(於石油醚中之0%-10% EtOAc)純化粗製殘餘物，產生呈淺黃色固體之4-溴-2-異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(680 mg，產率：98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.58 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 7.2Hz, 6H)。

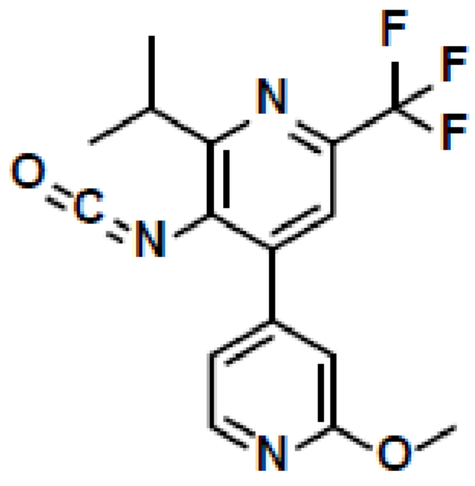
步驟4 - 2-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-聯吡啶]-3-胺之合成：



【0399】　將4-溴-2-異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(680 mg, 2.40 mmol)、(2-甲氧基吡啶-4-基)有機硼酸(551 mg, 3.60 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (176 mg, 0.24 mmol)及K_2CO_3 (830 mg, 6.01 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之混合物在氮氣氣氛下在80℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮。藉由矽膠管柱(於石油

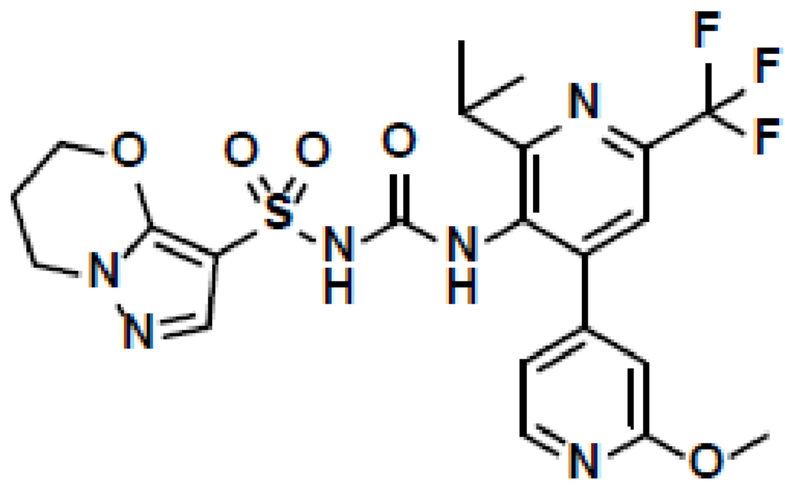
醚中之0%-20% EtOAc)純化粗製殘餘物，產生呈淺黃色固體之2-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-聯吡啶]-3-胺(700 mg，產率：94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.07-3.02 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

步驟5 - 3-異氰酸基-2-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-4,4'-聯吡啶之合成：



【0400】　向2-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-聯吡啶]-3-胺(200 mg, 0.64 mmol)及三乙胺(0.13 mL, 0.64 mmol)於THF (5 mL)中之溶液添加三光氣(76 mg, 0.26 mmol)。將混合物在70℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，經由矽膠塞過濾該混合物以去除三乙胺鹽酸鹽。將濾液在減壓下濃縮，產生呈棕色油狀物之3-異氰酸基-2-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-4,4'-聯吡啶(180 mg，產率：83%)，其直接用於下一步驟中。

步驟6 - *N*-((2-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-聯吡啶]-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例69)之合成：

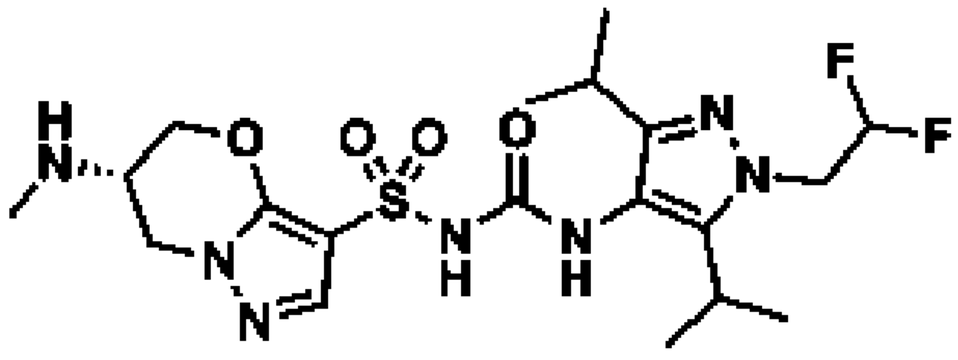


【0401】　在0℃下向6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(180 mg, 0.89 mmol)於THF (5 mL)中之溶液添加NaH (60%於礦物油中，26 mg，1.06

mmol)。20分鐘後，添加3-異氰酸基-2-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-4,4'-聯吡啶(300 mg, 0.89 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且再攪拌12小時。將混合物濃縮且藉由反相層析(於水中之MeCN 22%-52% / 10 mM NH_4HCO_3)純化粗製殘餘物，產生呈鈉鹽形式之*N*-((2-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-聯吡啶]-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(155 mg，產率：30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.13-8.12 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.36-4.34 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。MS: m/z 541.0 ($M+H^+$)。

實例70

(*S*)-*N*-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(實例70a)

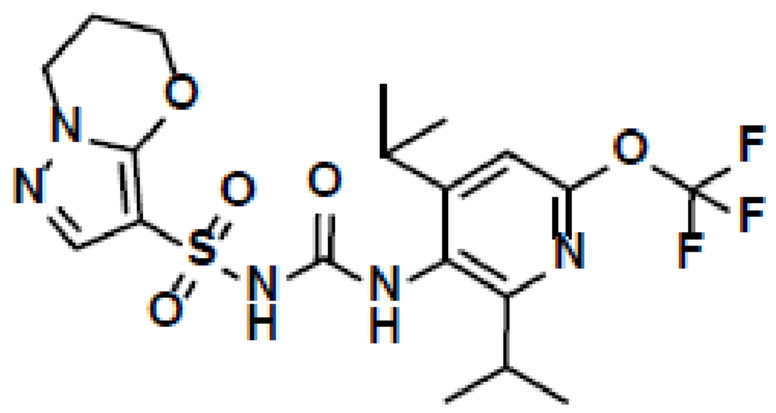


【0402】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例66)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用1-(2,2-二氟乙基)-4-異氰酸基-3,5-二異丙基-吡唑替代1-乙基-4-異氰酸基-3,5-二異丙基-吡唑來製備(*S*)-*N*-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(藉由反相HPLC (於水中之2%-30% MeCN / 0.1%氫氧化銨)純化；71.7 mg, 38%)。作為銨鹽及單一已知立體異構物獲得。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.28 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.51 - 5.97 (m, 1H), 4.36 (td, J = 14.6, 4.1

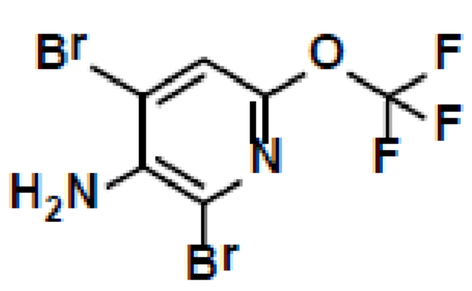
Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.83 - 2.65 (m, 1H), 2.34 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。MS: m/z 490.2 ($M+H^+$)。

實例71

N-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺鈉：

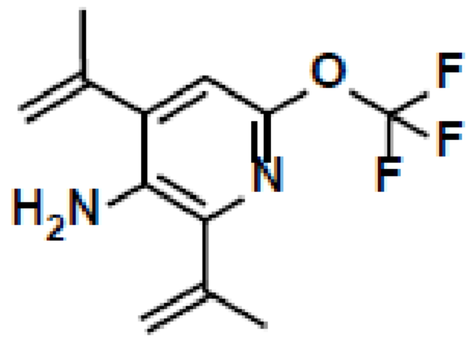


步驟1 - 2,4-二溴-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺之合成：



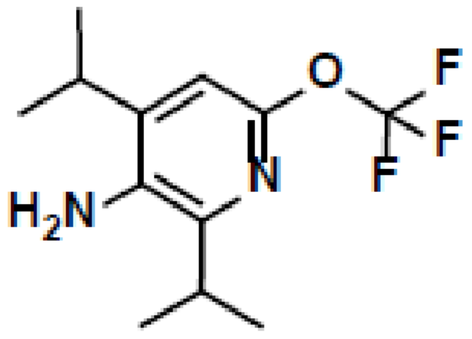
【0403】　在氮氣氣氛下在0℃下將Br_2 (0.25 mL, 4.87 mmol)於HOAc (3 mL)中之溶液逐滴添加至6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺(400 mg, 2.25 mmol)於EtOH (15 mL)及HOAc (1.5 mL)中之攪拌溶液。添加完成後，將反應物升溫至室溫且再攪拌15小時。將反應混合物濃縮。將DCM (30 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)添加至粗製殘餘物。用DCM (50 mL × 3)萃取水層。使合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(於石油醚中之0%-10% EtOAc)純化粗製殘餘物，產生呈淺黃色固體之2,4-二溴-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺(670 mg，產率：89%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.18 (s, 1H), 4.59 (s, 2H)。

步驟2 - 2,4-二(丙-1-烯-2-基)-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺之合成：



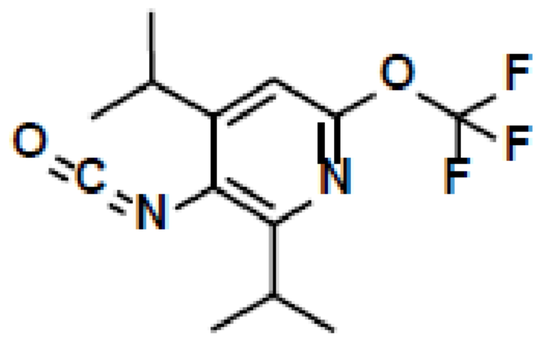
【0404】　將2,4-二溴-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺(670 mg, 1.99 mmol)、異丙烯基有機硼酸頻哪醇酯(771 mg, 4.59 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0.2 mmol)及Cs_2CO_3 (2.28 g, 6.98 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)及水(1.5 mL)中之混合物在氮氣氣氛下在100℃下攪拌8小時。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮。藉由矽膠管柱層析(於石油醚中之0%-10% EtOAc)純化粗製殘餘物，產生呈淺黃色固體之2,4-二(丙-1-烯-2-基)-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺(450 mg，產率：87%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.64 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.43-5.33 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

步驟3 - 2,4-二異丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺之合成：



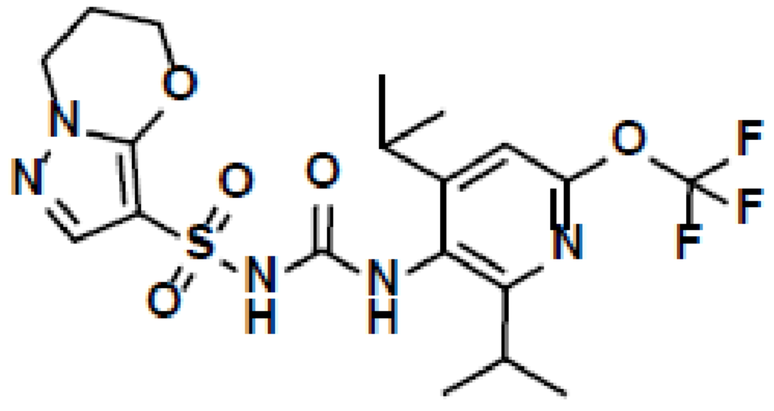
【0405】　向2,4-二(丙-1-烯-2-基)-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺(450 mg, 1.74 mmol)於EtOH (8 mL)中之攪拌溶液添加10%碳載鈀(19 mg, 0.17 mmol)，且將混合物在氫氣氣氛下在室溫下攪拌2小時。經短的矽藻土墊過濾反應混合物。將濾液濃縮，產生呈淺黃色油狀物之2,4-二異丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺(390 mg，產率：85%)。MS: m/z 263.2 ($M+H^+$)。

步驟4 - 3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶之合成：



【0406】　在氮氣氣氛下在0℃下向2,4-二異丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺(150 mg, 0.57 mmol)及三乙胺(0.2 mL, 1.43 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液添加三光氣(85 mg, 0.29 mmol)。將反應混合物在70℃下攪拌1.5小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾。用EtOAc (5 mL)洗滌過濾器。將濾液濃縮，得到呈黃色油狀物之3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶(160 mg，產率：97%)，其直接用於下一步驟中。

步驟5 - *N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例71)之合成：

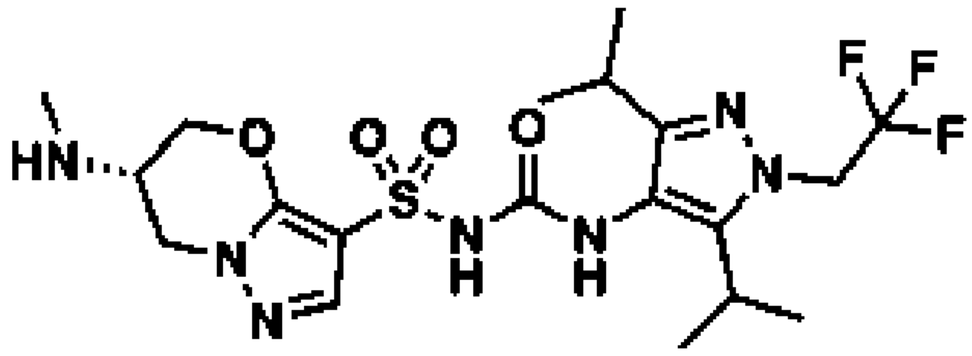


【0407】　在0℃下向6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(100 mg, 0.49 mmol)於THF (5 mL)中之溶液添加NaH (60%於礦物油中，26 mg，0.64 mmol)。20分鐘後，添加3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶(156 mg, 0.54 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且再攪拌12小時。將混合物濃縮且藉由反相層析(於水中之MeCN 0%-60% / 0.1% NH_4HCO_3)純化粗製殘餘物，產生呈鈉鹽形式之*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(147.3 mg，產率：57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.41-4.39 (m, 2H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.13-3.02 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.07-1.03 (m,

12H)。MS: m/z 492.2 ($M+H^+$)。

實例72

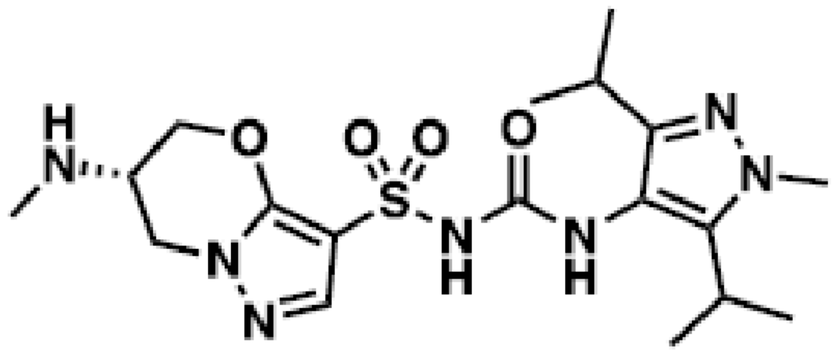
(*S*)-*N*-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(實例72a)



【0408】 藉由使用針對(*S*)-*N*-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例66)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用4-異氰酸基-3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑替代1-乙基-4-異氰酸基-3,5-二異丙基-吡唑來製備(*S*)-*N*-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(藉由反相HPLC (於水中之2%-20% MeCN / 0.1%氫氧化銨)純化；91.2 mg, 46%)。作為銨鹽及單一已知鏡像異構物獲得。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.28 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.85 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.34 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。MS: m/z 508.2 ($M+H^+$)。

實例73

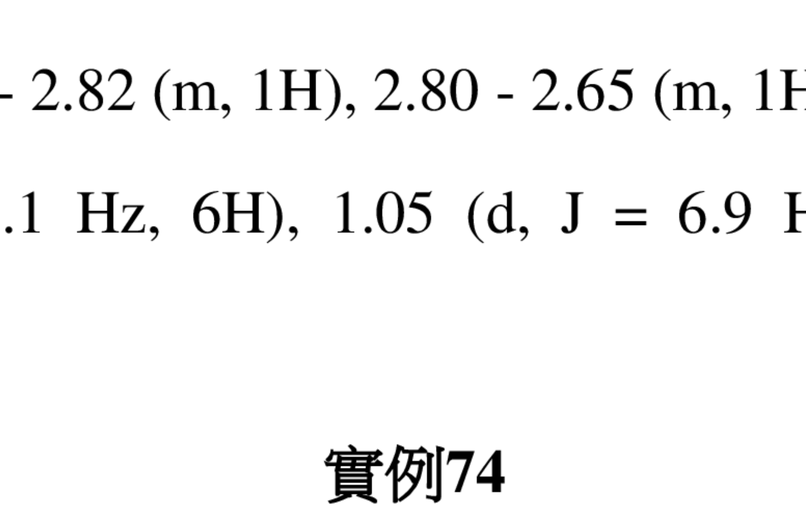
(*S*)-*N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(實例73a)



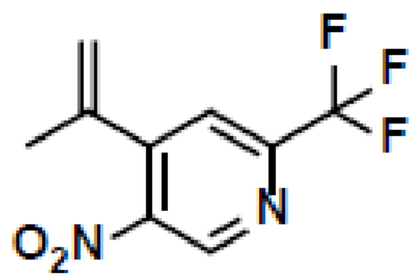
【0409】　藉由使用針對(*S*)-*N*-((1-乙基-3,5-二異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例66)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用4-異氰酸基-3,5-二異丙基-1-甲基-吡唑替代1-乙基-4-異氰酸基-3,5-二異丙基-吡唑來製備(*S*)-*N*-((3,5-二異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(藉由反相HPLC (於水中之2%-20% MeCN / 0.1%氫氧化銨)純化；50.4 mg, 24%)。作為銨鹽及單一已知鏡像異構物獲得。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.28 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。MS: m/z 440.2 ($M+H^+$)。

實例74

N-((4-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-聯吡啶]-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺鈉：

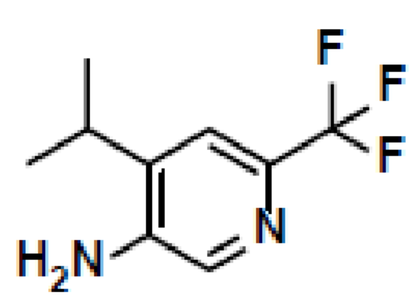


步驟1 - 5-硝基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶之合成：



【0410】　將4-氯-5-硝基-2-(三氟甲基)吡啶(500 mg, 2.21 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(0.41 g, 2.43 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.16 g, 0.22 mmol)及K_2CO_3 (0.76 g, 5.52 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物在氮氣氣氛下在80℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮。藉由矽膠管柱(於石油醚中之0%-10% EtOAc)純化粗製殘餘物，產生呈淺黃色固體之5-硝基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(420 mg，產率：82%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.12 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 2.14 (s, 3H)

步驟2 - 4-異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺之合成：



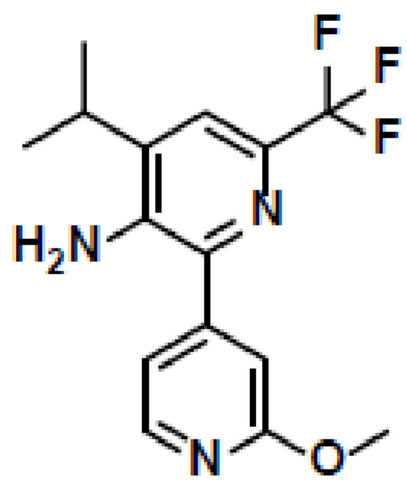
【0411】　將5-硝基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(420 mg, 1.81 mmol)及10%碳載鈀(190 mg, 1.81 mmol)於EtOH (8 mL)中之混合物在氫氣氣氛下在室溫下攪拌3小時。經短的矽藻土墊過濾反應混合物。將濾液濃縮，產生呈無色油狀物之4-異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(300 mg，產率：81%)，其直接用於下一步驟中。MS: m/z 205.2 ($M+H^+$)。

步驟3 - 2-溴-4-異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺之合成：

【0412】　在室溫下向4-異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(300 mg, 1.47 mmol)於

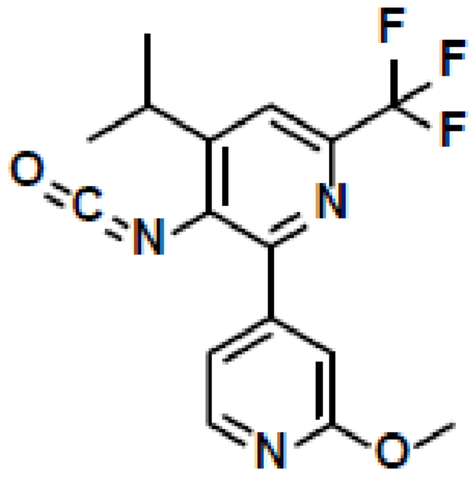
MeCN (6 mL)中之溶液添加NBS (261 mg, 1.47 mmol)。3小時後，將反應混合物濃縮且藉由矽膠管柱(於石油醚中之0%-10% EtOAc)純化粗製殘餘物，產生呈淺黃色固體之2-溴-4-異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(350 mg，產率：84%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.37 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H)

步驟4 - 4-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-聯吡啶]-3-胺之合成：



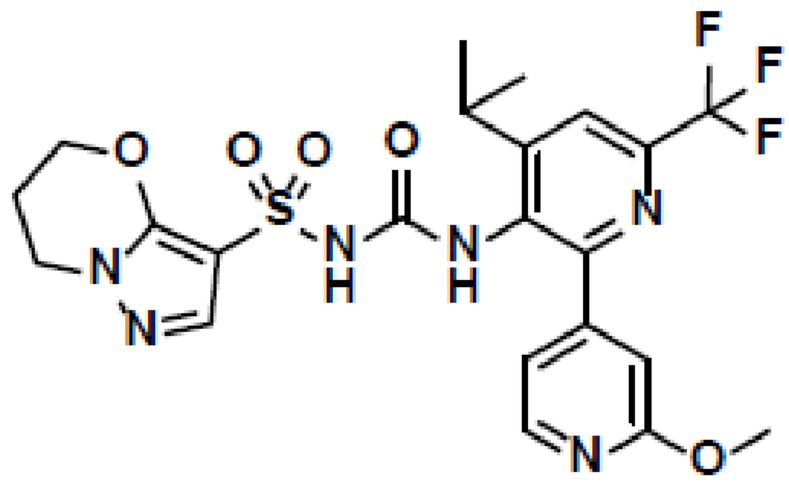
【0413】　將2-溴-4-異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(300 mg, 1.06 mmol)、(2-甲氧基吡啶-4-基)有機硼酸(243 mg, 1.59 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (78 mg, 0.11 mmol)及K_2CO_3 (366 mg, 2.65 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之混合物在氮氣氣氛下在80℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮。藉由矽膠管柱(於石油醚中之0%-20% EtOAc)純化粗製殘餘物，產生呈淺黃色固體之4-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-聯吡啶]-3-胺(290 mg，產率：94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.96-2.88 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)

步驟5 - 3-異氰酸基-4-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶之合成：



【0414】　在氮氣氣氛下在0℃下向4-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-聯吡啶]-3-胺(100 mg, 0.32 mmol)及三乙胺(0.13 mL, 0.32 mmol)於THF (4 mL)中之溶液添加三光氣(38 mg, 0.13 mmol)。將反應混合物在70℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，經由矽膠塞過濾該混合物以去除三乙胺鹽酸鹽。將濾液在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀物之3-異氰酸基-4-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶(180 mg，產率：92%)，其直接用於下一步驟中。

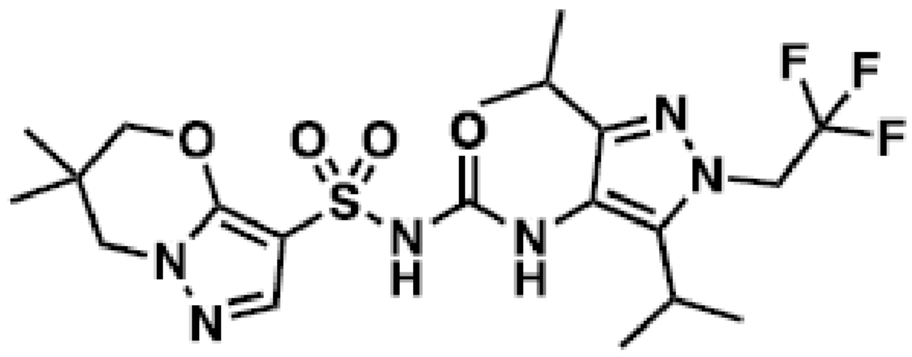
步驟6 - *N*-((4-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-聯吡啶]-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-*5H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例74)之合成：



【0415】　在0℃下向6,7-二氫-*5H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(180 mg, 0.89 mmol)於THF (5 mL)中之溶液添加NaH (60%於礦物油中，26 mg，1.06 mmol)。20分鐘後，添加3-異氰酸基-4-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶(300 mg, 0.89 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且再攪拌12小時。將反應混合物濃縮且藉由反相層析(於水中之MeCN 24%-54% / 10 mM NH_4HCO_3)純化粗製殘餘物，產生呈鈉鹽形式之*N*-((4-異丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-聯吡啶]-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-*5H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(9.2 mg，產率：2%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.13-8.12 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.35-4.32 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。MS: m/z 541.1 ($M+H^+$)。

實例75

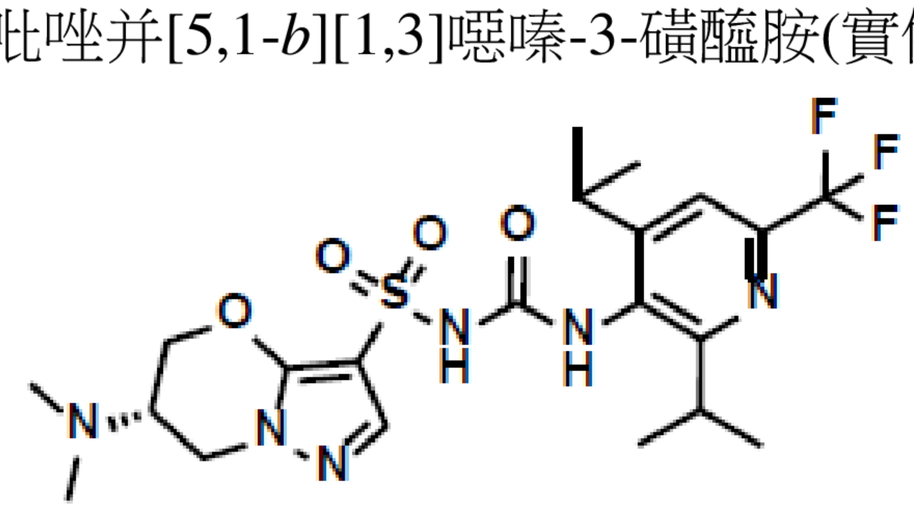
N-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨



【0416】 藉由使用針對*N*-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例58)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟2中用6,6-二甲基-5,7-二氫吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備*N*-((3,5-二異丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(藉由反相HPLC (於水中之2%-20% MeCN / 0.1%氫氧化銨)純化；115 mg, 62%)。獲得銨鹽形式。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.45 (bs, 1H), 7.07 (bs, 1H), 4.90 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.98 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.08 - 0.97 (m, 12H)。MS: m/z 507.2 ($M+H^+$)。

實例76

(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例76a)

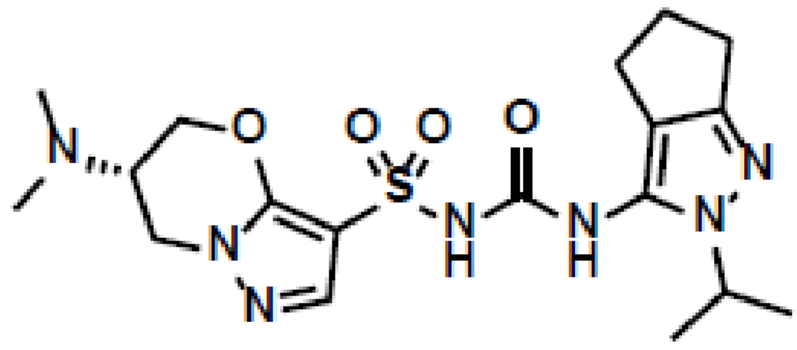


【0417】 藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯

基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例80)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟5中用(6*S*)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(藉由反相HPLC (於水中之21%-51% MeCN / 0.1% NH_4HCO_3)純化，27.8 mg，產率：16%)。獲得單一已知立體異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61-7.60 (m, 2H), 4.49-4.47 (m, 2H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.17-3.15 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.20-0.97 (m, 12H)。MS: m/z 519.1 ($M+H^+$)。

實例77

(*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例77a)

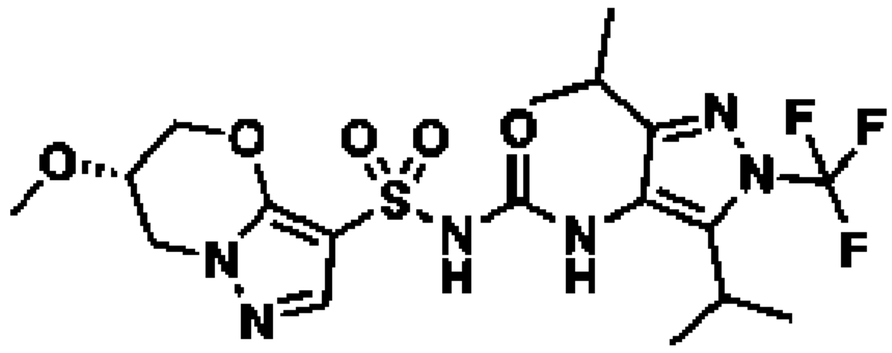


【0418】 藉由使用針對(*S*)-*N*-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例83)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用(*S*)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*S*)-6-(二甲基胺基)-*N*-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(藉由反相HPLC (於水中之67%-77% MeCN / 10 mM NH_4HCO_3)純化，12.1 mg，產率：4%)。獲得單一已知立體異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.99 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.41-

4.39 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.50-2.42(m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.24-2.21 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS: m/z 438.1 ($M+H^+$)。

實例78

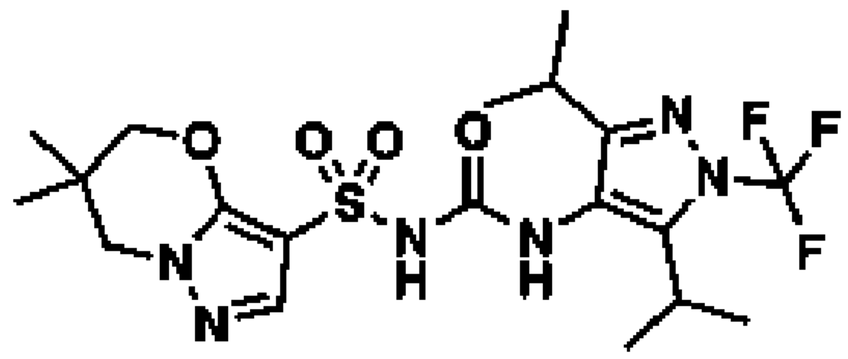
(*S*)-*N*-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例78a)



【0419】 藉由使用針對*N*-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-*5H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例67)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用(6S)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備(*S*)-*N*-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-*5H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(藉由反相HPLC (2%-30% MeCN /於水中)純化；78.4 mg, 41%)。獲得單一已知立體異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.55 - 7.27 (m, 2H), 4.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 3H), 4.00 (bs, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.86 - 2.69 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。MS: m/z 495.2 ($M+H^+$)。

實例79

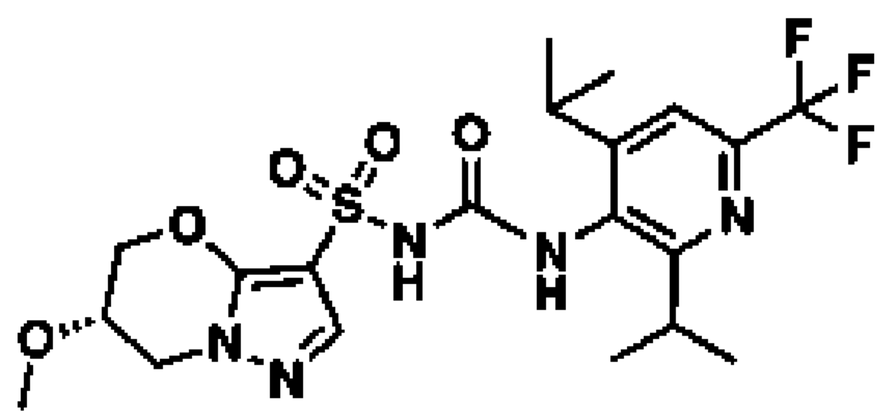
N-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺



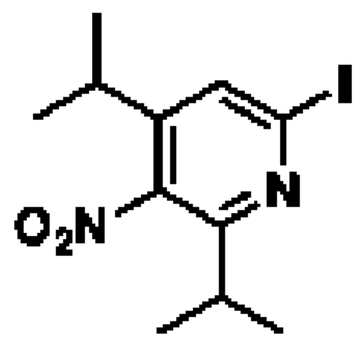
【0420】　藉由使用針對*N*-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例67)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟1中用6,6-二甲基-5,7-二氫吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備*N*-((3,5-二異丙基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(藉由反相HPLC (2%-30% MeCN /於水中)純化；53.3 mg, 28%)。獲得單一已知立體異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.77 (s, 1H), 7.76 - 7.49 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.03 (s, 6H)。MS: m/z 493.2 ($M+H^+$)。

實例80

(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(實例80a)

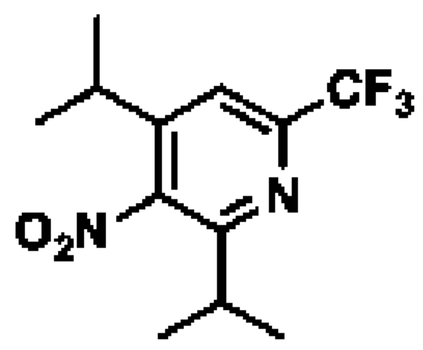


步驟1 - 6-碘-2,4-二異丙基-3-硝基吡啶之合成：



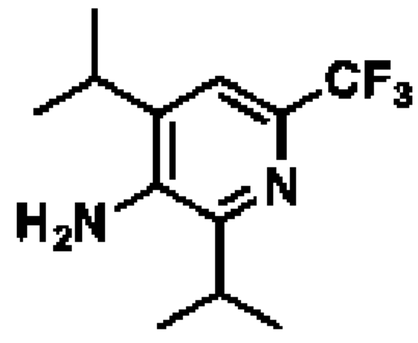
【0421】　在氮氣氣氛下在室溫下向6-氯-2,4-二異丙基-3-硝基吡啶(1 g, 4.12 mmol)及NaI (1.85 g, 12.36 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液逐滴添加TMSCl (716 mg, 6.59 mmol)。將混合物在80℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，利用水(50 mL)使反應物淬滅且用EtOAc (20 mL × 2)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱(石油醚)純化粗製殘餘物，產生呈黃色固體之6-碘-2,4-二異丙基-3-硝基吡啶(370 mg，產率：27%)。MS: m/z 334.9 ($M+H^+$)。

步驟2 - 2,4-二異丙基-3-硝基-6-(三氟甲基)吡啶之合成：



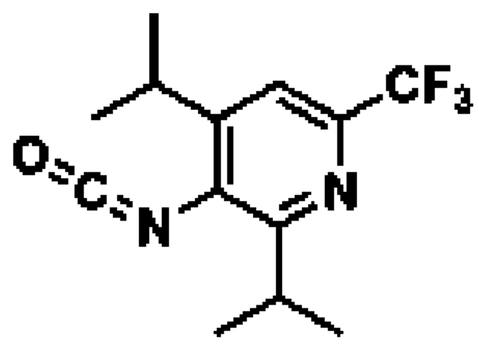
【0422】　在氮氣氣氛下在室溫下向6-碘-2,4-二異丙基-3-硝基吡啶(880 mg, 2.63 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲基酯(3.54 g, 18.43 mmol)、CuI (3.51 g, 18.43 mmol)。將混合物在70℃下攪拌16小時。冷卻至室溫後，利用水(50 mL)使反應物淬滅。過濾所得混合物且用EtOAc (50 mL × 2)萃取濾液。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱(石油醚)純化粗製殘餘物，產生呈黃色固體之2,4-二異丙基-3-硝基-6-(三氟甲基)吡啶(540 mg，產率：74%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.57 (s, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.8, 6H), 1.25 (d, *J* = 6.8, 6H)。MS: m/z 276.9 ($M+H^+$)。

步驟3 - 2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺之合成：



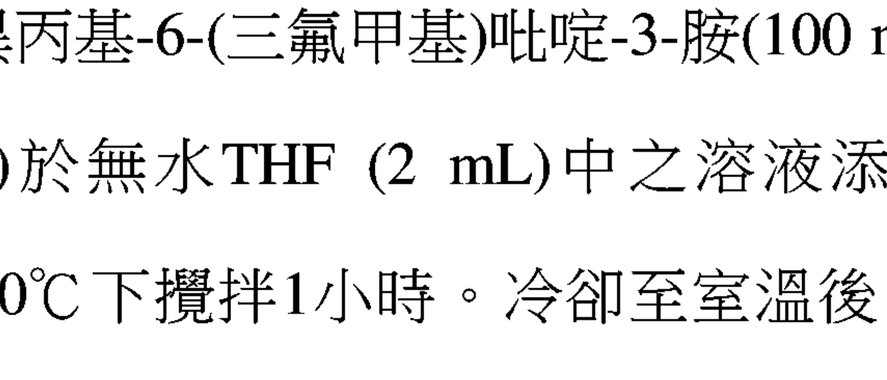
【0423】　向2,4-二異丙基-3-硝基-6-(三氟甲基)吡啶(540 mg, 1.95 mmol)於EtOH (34 mL)中之溶液添加10%碳載鈀(228 mg, 2.15 mmol)。將混合物在氫氣氣氛(15 psi)下在室溫下攪拌16小時。經由矽藻土塞過濾反應物。將濾液濃縮，產生呈無色液體之2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(418 mg，產率：87%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.27 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.8, 6H), 1.28 (d, *J* = 6.8, 6H)。MS: m/z 247.0 ($M+H^+$)。

步驟4 - 3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶之合成：



【0424】　向2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(100 mg, 0.41 mmol)及三乙胺(0.08 mL, 0.61 mmol)於無水THF (2 mL)中之溶液添加三光氣(60 mg, 0.20 mmol)。將混合物在70℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，將該混合物過濾且濃縮，產生呈白色固體之3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶(111 mg粗製物，純度：82%)。

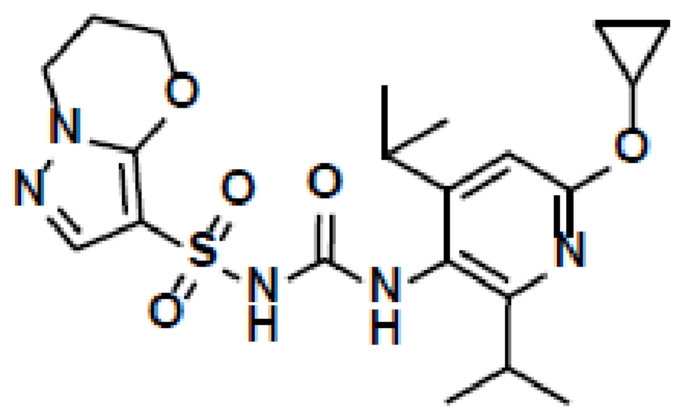
步驟5 - (*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺/氨(實例80)之合成：



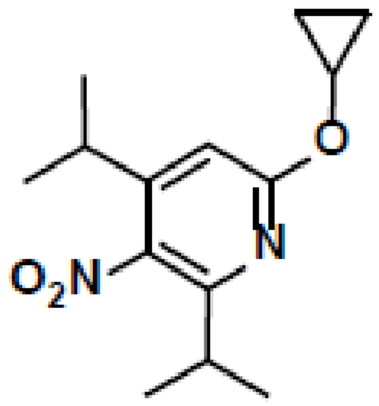
【0425】　在氮氣氣氛下在0℃下向(*S*)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(78 mg, 0.33 mmol)於無水THF (5 mL)及DMF (1 mL)中之溶液添加NaH (60%於礦物油中，16 mg，0.40 mmol)。15分鐘後，添加3-異氰酸基-2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶(109 mg, 0.40 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液。將反應混合物升溫至室溫且再攪拌16小時。將混合物濃縮且藉由反相層析(於水中之MeCN 22%-52% / 0.1% NH_4HCO_3)純化粗製殘餘物，產生呈銨鹽形式之(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(98.6 mg，產率：57%)。獲得單一已知立體異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 1.15-1.01 (m, 12H)。MS: m/z 506.1 ($M+H^+$)。

實例81

N-((6-環丙氧基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺鈉

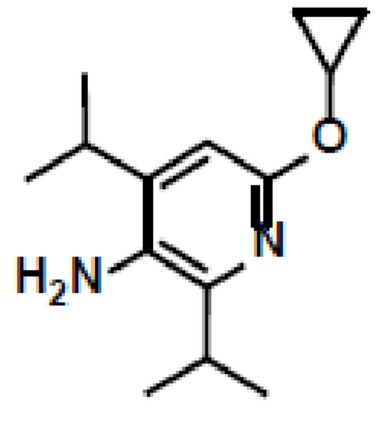


步驟1 - 6-環丙氧基-2,4-二異丙基-3-硝基吡啶之合成：



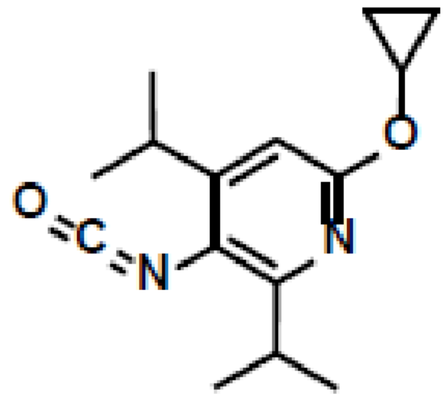
【0426】　向6-氯-2,4-二異丙基-3-硝基吡啶(518 mg, 2.13 mmol)及Cs_2CO_3 (2.1 g, 6.4 mmol)於DMSO (26 mL)中之混合物添加環丙醇(1.24 g, 21.34 mmol)。將反應混合物在氮氣氣氛下在40℃下攪拌16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物稀釋於水(50 mL)中。用EtOAc (50 mL × 3)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(100 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱(於石油醚中之10% EtOAc)純化粗製殘餘物，產生呈黃色油狀物之6-環丙氧基-2,4-二異丙基-3-硝基吡啶(116 mg，產率：21%)。MS: m/z 265.2 ($M+H^+$)。

步驟2 - 6-環丙氧基-2,4-二異丙基吡啶-3-胺之合成：



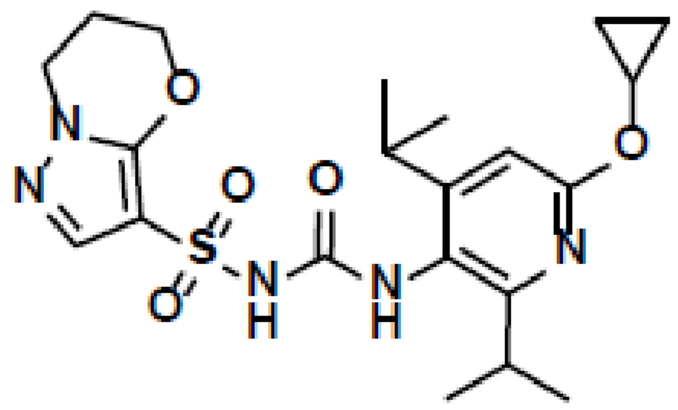
【0427】　將6-環丙氧基-2,4-二異丙基-3-硝基吡啶(178 mg, 0.67 mmol)、NH_4Cl (180 mg, 3.37 mmol)及Fe粉(188 mg, 3.37 mmol)於EtOH (10 mL)及水(2 mL)中之混合物在氮氣氣氛下在80℃下攪拌5小時。冷卻至室溫後，經短的矽藻土墊過濾反應混合物。用EtOAc (5 mL × 3)洗滌矽藻土墊。將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱(10%-20% EtOAc /石油醚)純化粗製殘餘物，產生呈白色固體之6-環丙氧基-2,4-二異丙基吡啶-3-胺(110 mg，產率：51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.54 (s, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.79 - 0.69 (m, 4H)

步驟3 - 6-環丙氧基-3-異氰酸基-2,4-二異丙基吡啶之合成：



【0428】　向6-環丙氧基-2,4-二異丙基吡啶-3-胺(110 mg, 0.47 mmol)及三乙胺(0.18 mL, 1.26 mmol)於THF (10 mL)中之溶液添加三光氣(56 mg, 0.19 mmol)。將反應混合物在氮氣氣氛下在70℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，過濾該反應混合物以去除三乙銨鹽。含有6-環丙氧基-3-異氰酸基-2,4-二異丙基吡啶之濾液作為THF溶液直接用於下一步驟中。

步驟4 - *N*-((6-環丙氧基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例81)之合成：

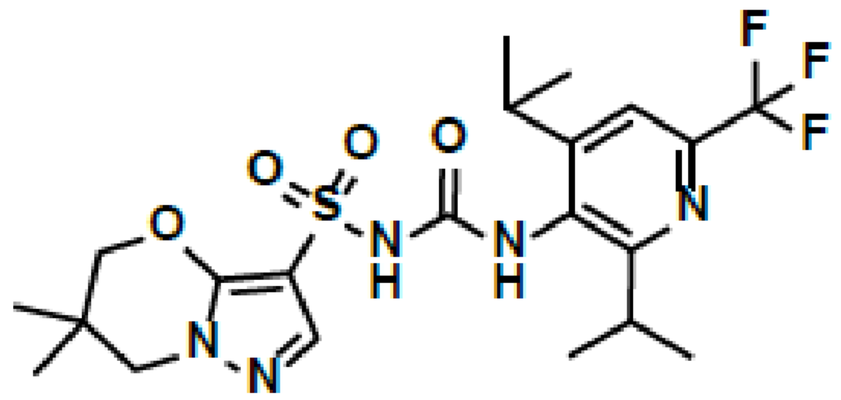


【0429】　在氮氣氣氛下在0℃下向6-環丙氧基-3-異氰酸基-2,4-二異丙基吡啶(109 mg, 0.42 mmol)於THF (10 mL)及DMF (2 mL)中之溶液添加NaH (60%於礦物油中，25 mg，0.63 mmol)。30分鐘後，添加6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(85 mg, 0.42 mmol)於THF中之溶液。使反應混合物升溫至室溫，攪拌16小時。將反應混合物濃縮且藉由反相層析(於水中之MeCN 23-53/10 mM NH_4HCO_3)純化粗製殘餘物，產生呈鈉鹽形式之*N*-((6-環丙氧基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(110 mg，產率：54%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.67 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 1H),

2.87-2.84 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 2H), 1.05 (d, J = 5.2 Hz, 12H), 0.76-0.71 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H)。MS: m/z 464.1 ($M+H^+$)。

實例82

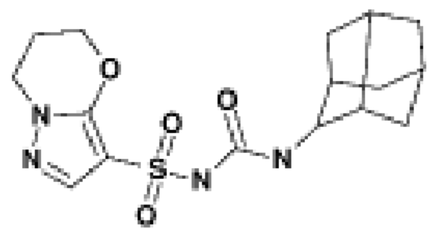
N-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺：

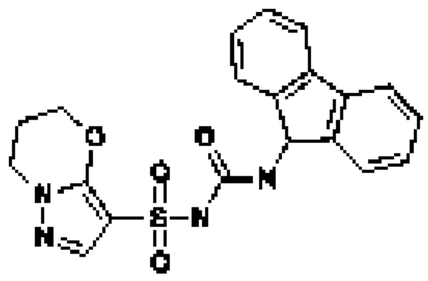
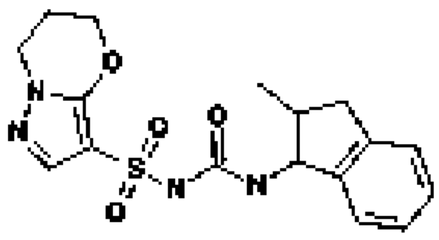
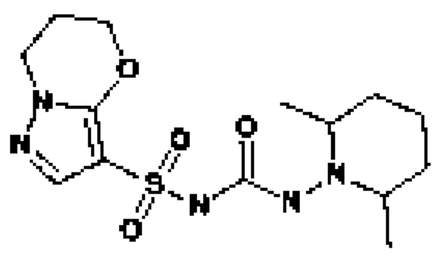
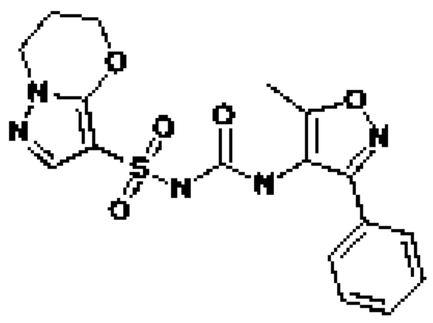
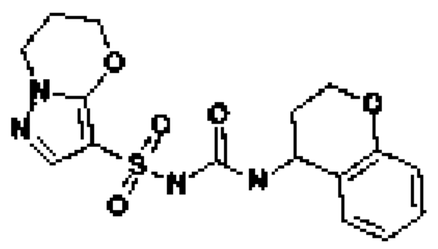
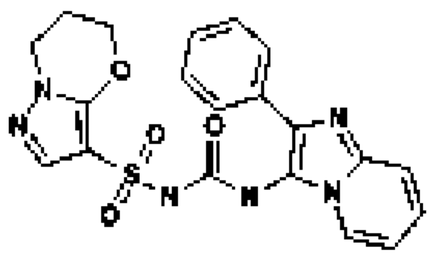
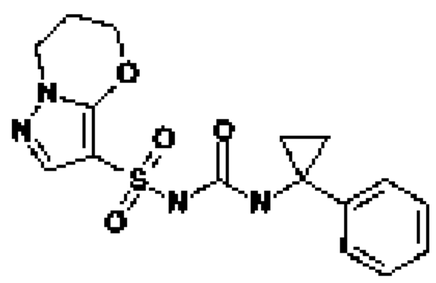
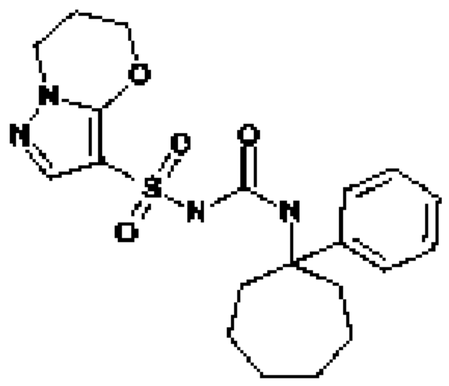
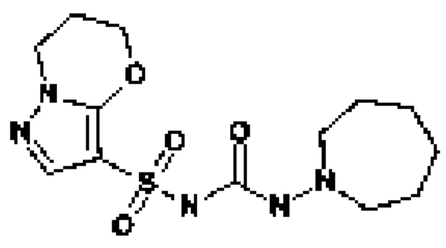


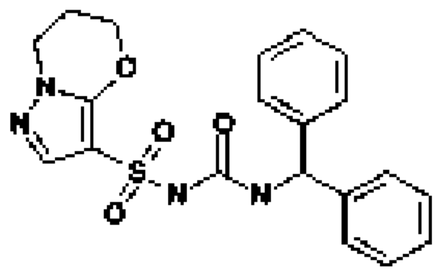
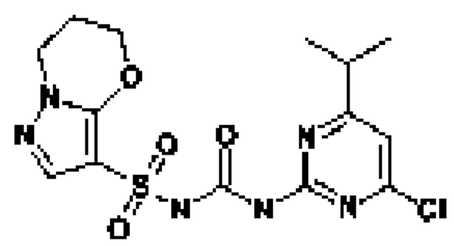
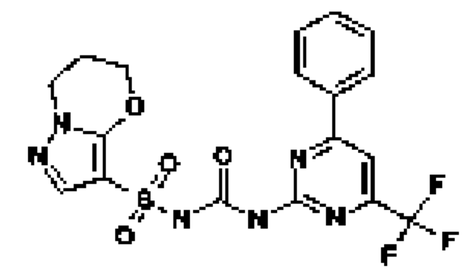
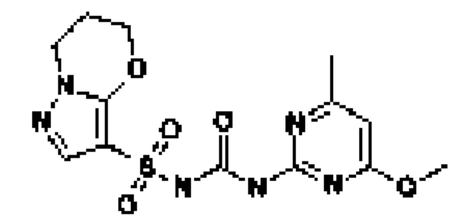
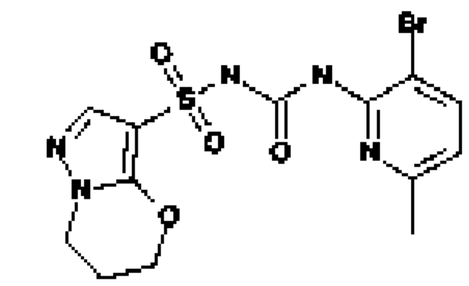
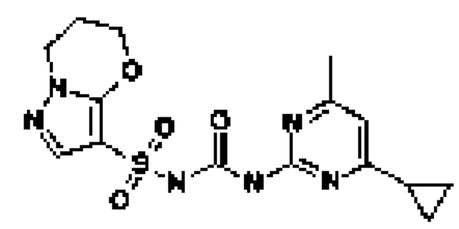
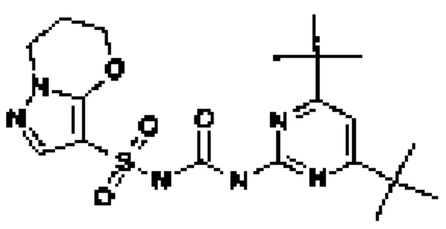
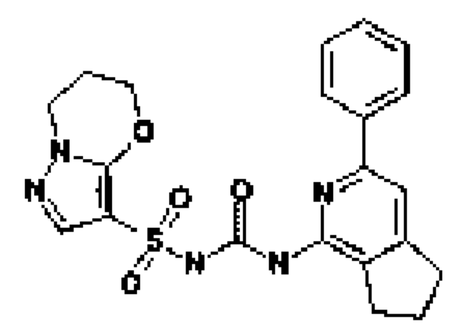
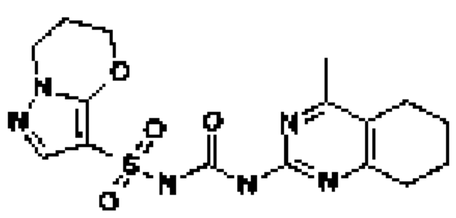
【0430】 藉由使用針對(*S*)-*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(實例80)之製備所闡述之一般程序，藉由在步驟5中用6,6-二甲基-5,7-二氫吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺替代(*S*)-6-甲氧基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺來製備*N*-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺醯胺(藉由反相層析HPLC (於水中之22%-52% MeCN / 0.1% NH_4HCO_3)純化，59.6 mg，產率：33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ = 11.02 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.23-3.07 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 1.20-1.05 (m, 12H), 1.04 (s, 6H)。MS: m/z 504.1 ($M+H^+$)。

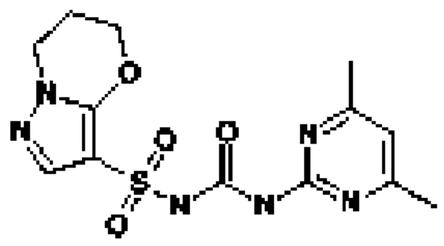
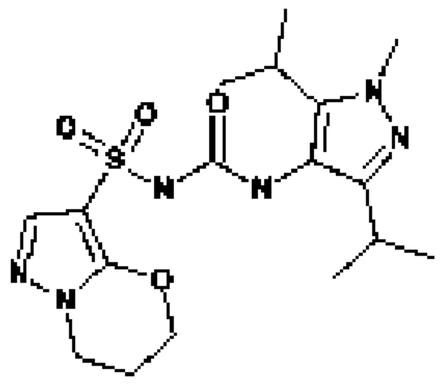
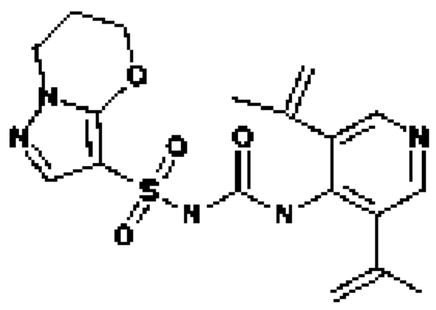
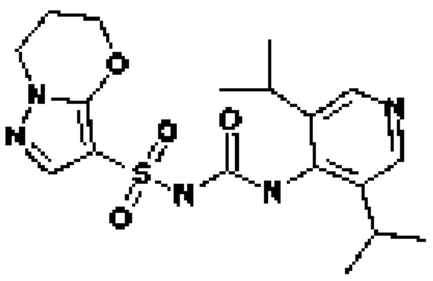
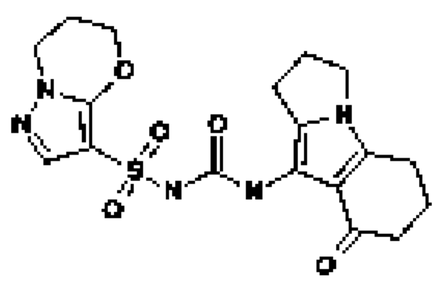
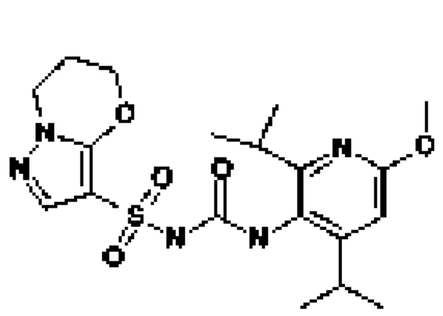
【0431】 例示性化合物及化學數據亦提供於表A1中。

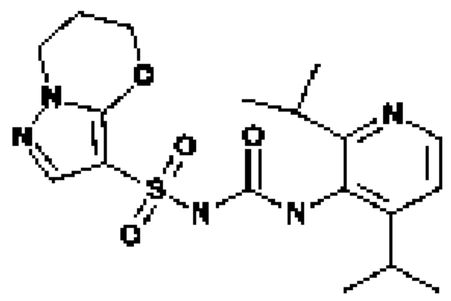
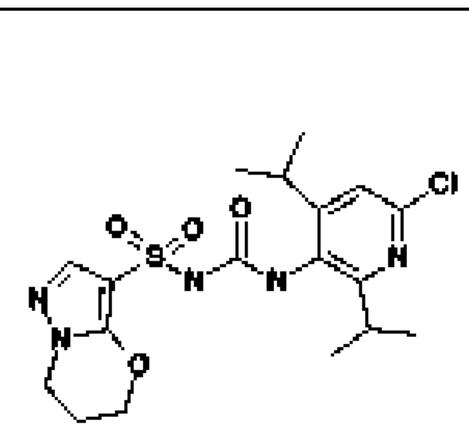
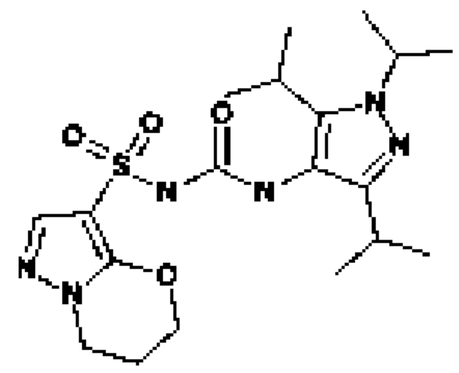
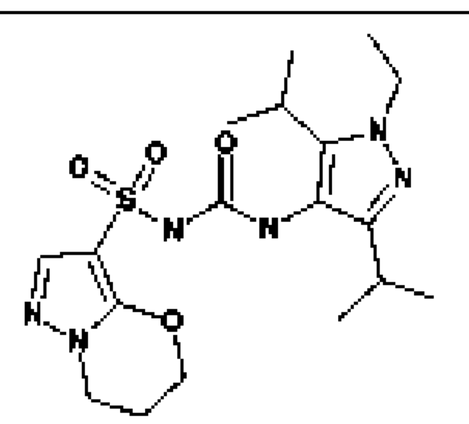
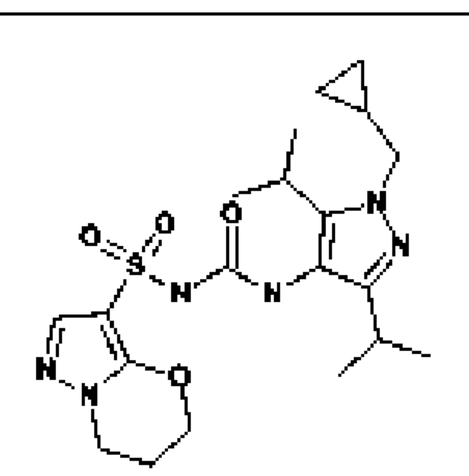
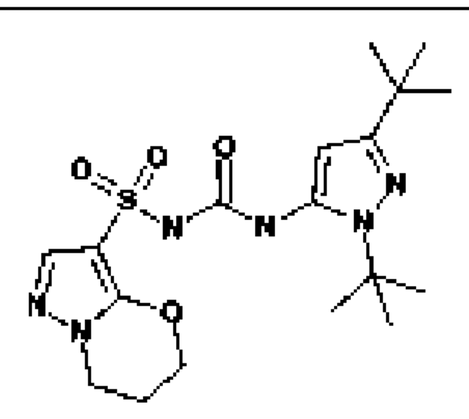
表A1

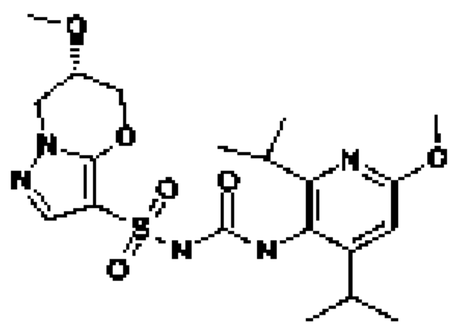
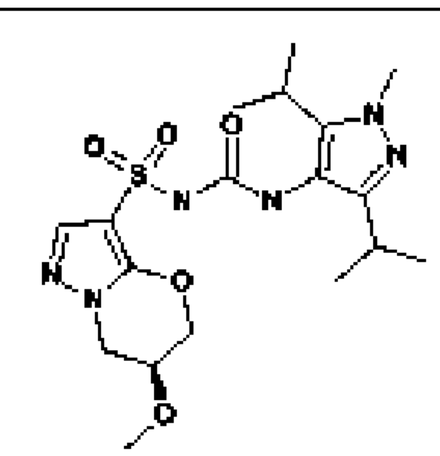
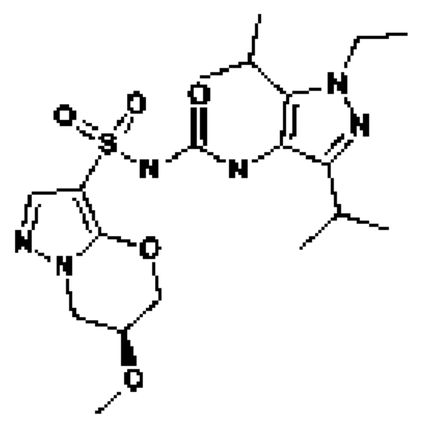
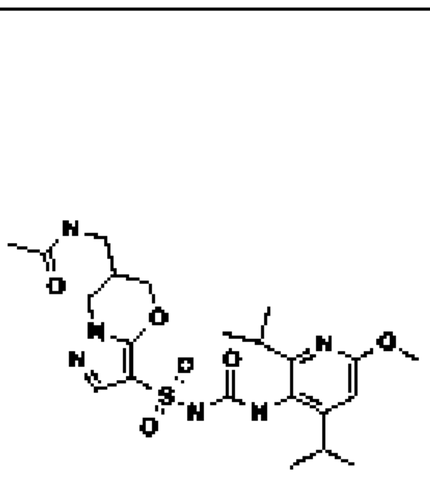
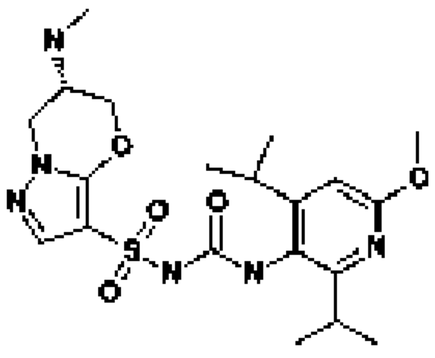
化合物	名稱	m/z [M+1]	^{1}H NMR數據
	N-(((1R,3S,5r)-金剛烷-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	381	

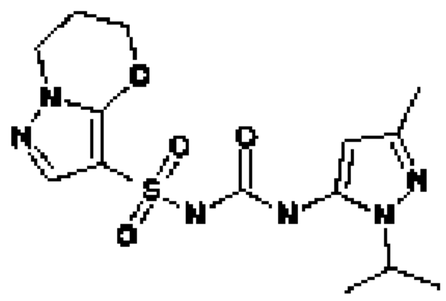
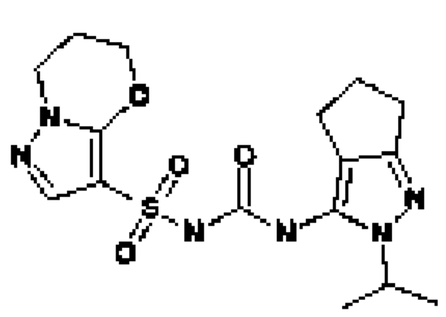
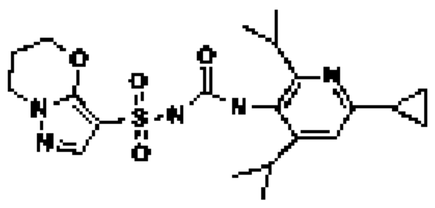
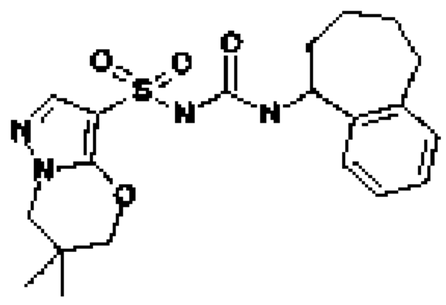
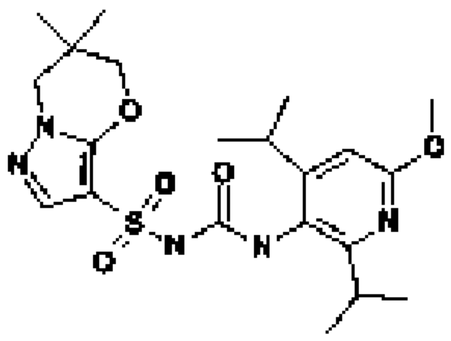
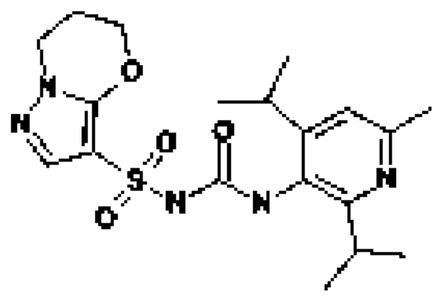
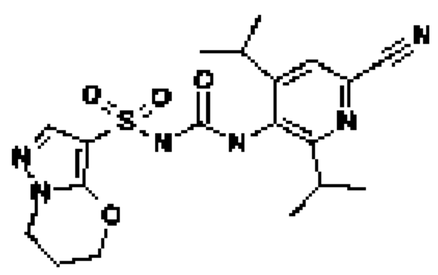
	N-((9H-茀-9-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	411	
	N-((2-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	377	
	N-((2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	358	
	N-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	404	
	N-(色滿-4-基胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	379	
	N-((2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	439	
	N-((1-苯基環丙基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	363	
	N-((1-苯基環庚基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	419	
	N-(氮雜環庚烷-1-基胺甲醯基)-6,7N-(氮雜環庚烷-1-基胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁	344	

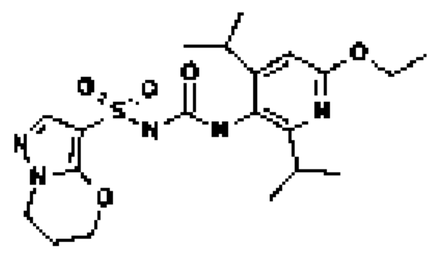
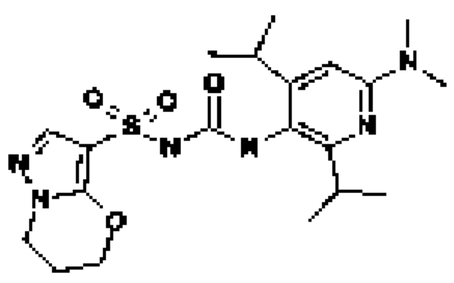
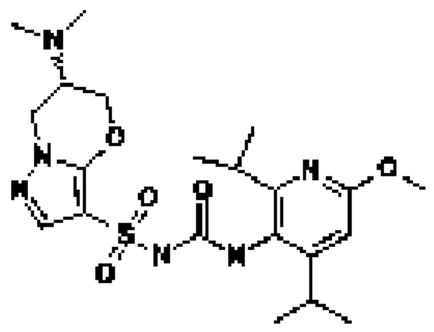
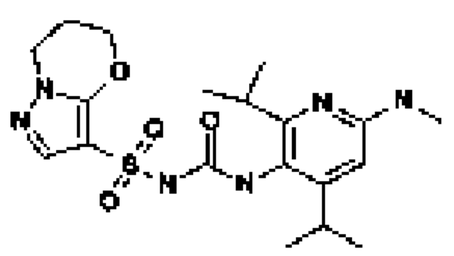
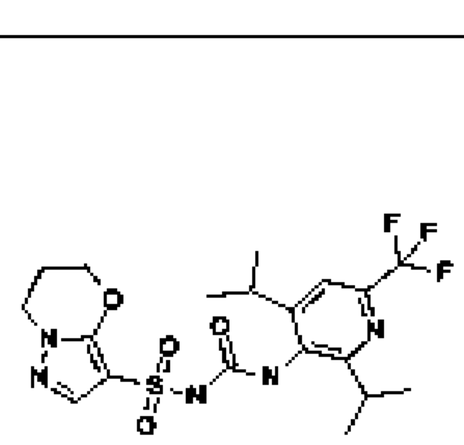
	嗪-3-磺醯胺		
	N-(二苯甲基胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	413	
	N-((4-氯-6-異丙基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	401	
	N-((4-苯基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	469	
	N-((4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b] [1,3]噁嗪-3-磺醯胺	369	
	N-((3-溴-6-甲基吡啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	417	
	N-((4-環丙基-6-甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	379	
	N-((4,6-二-第三丁基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	437	
	N-((3-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-1-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	440	
	N-((4-甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	393	

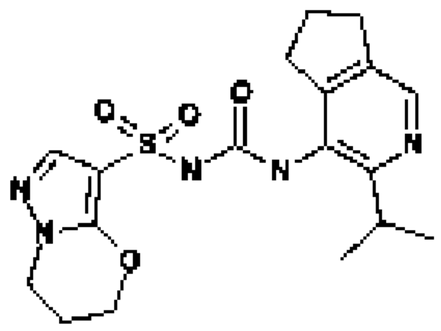
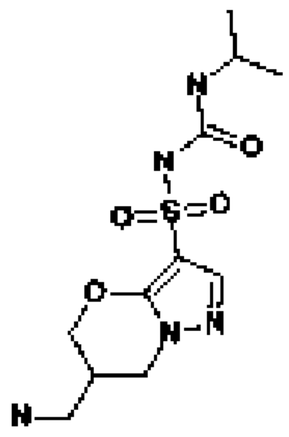
	N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	353	
	N-((3,5-二異丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	411	
	N-((3,5-二(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	403.8	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.26 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.41 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.92 (s, 6H)。
	N-((3,5-二異丙基吡啶-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	408.1	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.33 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.39 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 12H)。
	N-((8-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吲哚-9-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	419.8	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.17 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34-2.26 (m, 4H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H)。
	N-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	438.1	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.71 (brs, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.22-0.94 (m, 12H)。

	N-((2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	407.9	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.81 (brs, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 12H)。
	N-((6-氯-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	441.8	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.42 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 12H)。
	N-((1,3,5-三異丙基-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	439	
	N-((1-乙基-3,5-二異丙基-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	425	
	N-((1-(環丙基甲基)-3,5-二異丙基-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	451	
	N-((1,3-二-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	425	

	(S)-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)((6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)磺醯基)醯胺鈉	467.8	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (重疊，3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 12H)。
	N-((3,5-二異丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	441	
	(R)-N-((1-乙基-3,5-二異丙基-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)-6-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	455	
	N-((3-(N-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙醯胺	509.2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.11 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 3H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.10-0.96 (m, 12H)。
	(*S*)-N-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	465.2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.39(s, 1 H), 4.26 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 12H)。

	N-((1-異丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	368.8	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.29 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。
	N-((2-異丙基-2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	395	
	N-((6-環丙基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	448	
	6,6-二甲基-N-((6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	419	(500 MHz, DMSO-d6): δ = 7.52 (br.s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 4H), 6.75-6.70 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.83-2.73 (m, 2H), 1.84-1.59 (m, 5H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.05 (s, 6H)。 MS: m/z 419 (M+H+)。
	N-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	466	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.39 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.94(s, 2H), 3.78 (s, 5H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.98-2.97 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 18H)
	N-((2,4-二異丙基-6-甲基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	422.2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 12H)。
	N-((6-氰基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	433.2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.71 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.26 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (重疊，1H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 12H)。

	((6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3] 噁 嗪 -3- 基) 磺 醯基)((6-乙氧基-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)醯胺鈉	452.2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.53 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.38 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10-0.90 (m, 12H)。
	((6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3] 噁 嗪 -3- 基) 磺 醯基)((6-(二甲基胺基)-2,4-二異丙基吡啶-3-基)胺甲醯基)醯胺鈉	451.2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.42 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.05-0.95 (m, 12H)。
	(*S*)-N-((2,4-二異丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-6-(二甲基胺基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	481.2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.40 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.20-1.00 (m, 12H)。
	N-((2,4-二異丙基-6-(甲基胺基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	437.2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.48 (s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.10-0.90 (m, 12H)。
	N-((2,4-二異丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	476.1	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.98 (brs, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.16-3.13 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.16-1.03 (m, 12H)。

	N-((3-異丙基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-4-基)胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	406	
	6-(胺基甲基)-N-(異丙基胺甲醯基)-6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺醯胺	318	(500 MHz, DMSO d_6): δ = 7.72 (br.s, 3H), 7.59 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.61 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.4, 7.8 Hz, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

生物測試方法

縮寫

PBMC：外周血單核細胞

KC：庫弗氏細胞(Kupffer cell)

FBS：胎牛血清

LPS：脂多醣

NLRP3活化及抑制分析

【0432】　使用以下分析中之一些以使用常見發炎體活化刺激物尼日利亞菌素(nigericin)來測定化合物對NLRP3發炎體之抑制活性。

實例B1：細胞培養

【0433】　自來自健康供體之人類外周血新鮮分離由淋巴球(T、B及NK細胞)、單核球及樹突細胞組成之人類外周血單核細胞(PBMC)。經由由iXCells Biotechnologies之IRB批准之供體程式獲得細胞，其中所有供體均進行細菌及病毒感染測試。使用聚蔗糖梯度離心自外周血純化細胞。

【0434】　人類庫弗氏細胞(KC)係駐留在狄氏間隙(space of Disse)中之特化之肝巨噬細胞，其係藉由在死後由Samsara Sciences收穫之肝樣本梯度分離而獲

得。經由由Samsara Sciences之IRB批准之供體程式獲得細胞，且所有供體均經測試對細菌及病毒感染呈陰性。

實例B2：NLRP3發炎體活化分析

【0435】 將新鮮或冷凍保藏之PMBC以0.5-1×10^5個細胞/孔接種於V型底96孔板中，且在37℃及5% CO_2下於RPMI 1640培養基中培育隔夜，該培養基含有GlutaMAX補充物、4.5 g/L D-葡萄糖、10%胎牛血清(FBS)、100 mM丙酮酸鈉、1%青黴素/鏈黴素、10 mM HEPES及0.05 mM β-巰基乙醇。將新鮮分離或冷凍保藏之KC細胞以0.6-1.5×10^5個細胞/孔接種於平底96孔板中，且在37℃、5% CO_2下於RPMI 1640培養基中培育隔夜，該培養基含有GlutaMAX補充物、FBS、1%青黴素/鏈黴素及10 mM HEPES。次日，利用100 ng/mL於不含FBS之RPMI 1640中之脂多醣(LPS；Sigma Aldrich)使細胞致敏(primed) 3小時。在致敏步驟後，去除培養基，且在添加NLRP3活化劑之前，將PBMC於不含FBS之培養基中與連續濃度之測試化合物(0.00017 - 10 uM)或媒劑(DMSO)一起預培育30分鐘。接著將細胞用10 μM尼日利亞菌素(Sigma Aldrich；InvivoGen)刺激1.5 h。將板在1,500 rpm下離心3分鐘以沈澱細胞，且將上清液轉移至新板中以供後續實驗。

細胞介素之量測/ NLRP3發炎體活性之評價

【0436】 對於ELISA分析，將細胞接種至96孔板中。在研究後，將上清液去除，且根據製造商說明書藉由ELISA在細胞條件培養基中量測成熟IL-1β、IL18及TNFα (Quantikine ELISA, R&D systems)之含量。

實例B3：CTG (CellTitre-Glo)分析

【0437】 使用CellTiter-Glo®分析(Promega, Madison, WI)量測經化合物處理之細胞之存活率，該分析量測與孔內活細胞數成比例之細胞之ATP含量。此係反

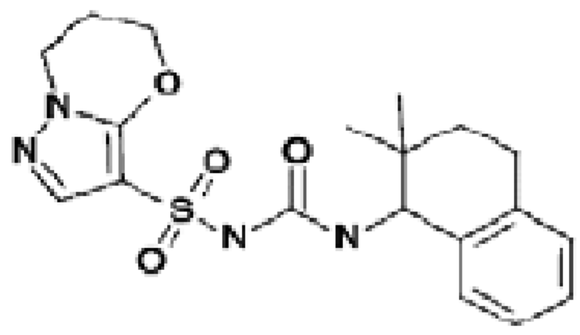
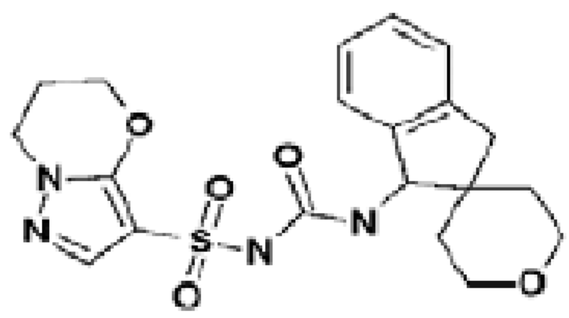
篩選，以確立在經LPS及尼日利亞菌素刺激且經化合物處理之細胞中IL-1β含量之降低並非由於細胞毒性、而是經由發炎體路徑之抑制所致。抑制NRLP3發炎體活化之化合物最終藉由阻斷原本將導致細胞溶解之NLRP3介導之細胞焦亡來增加經LPS及尼日利亞菌素刺激之細胞的存活率。

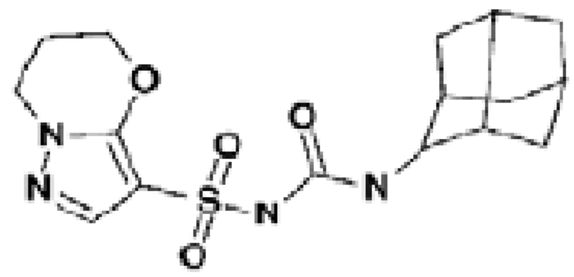
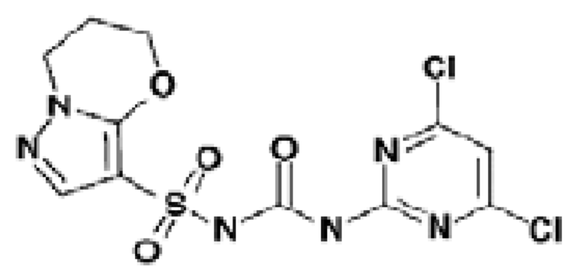
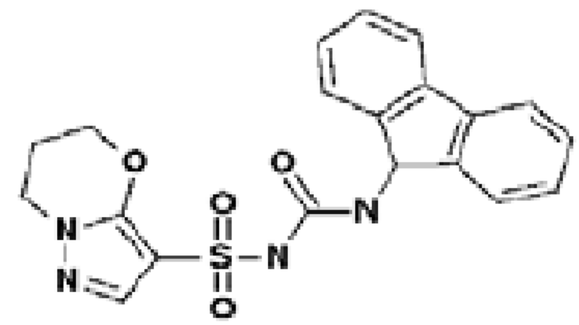
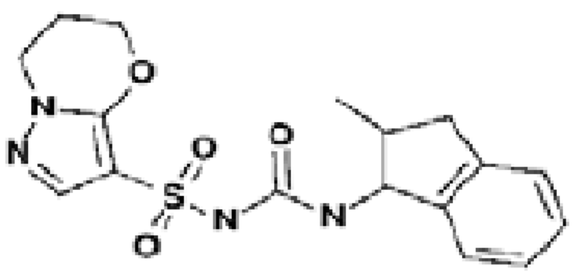
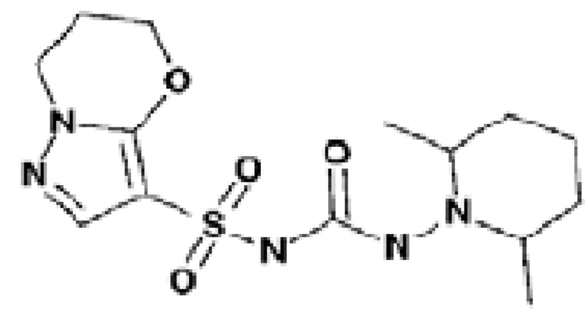
實例B4：*TNF-α*

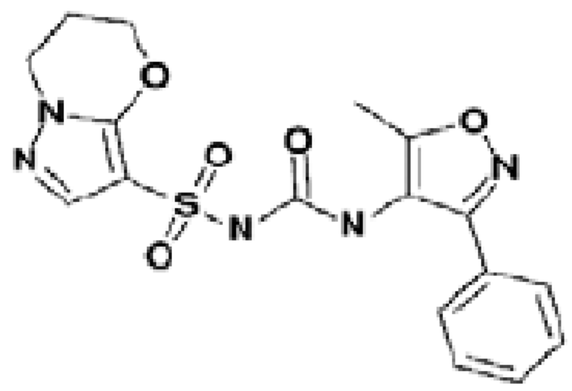
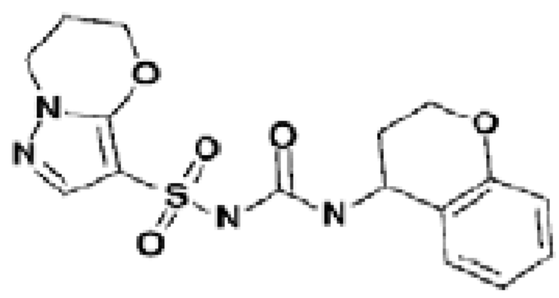
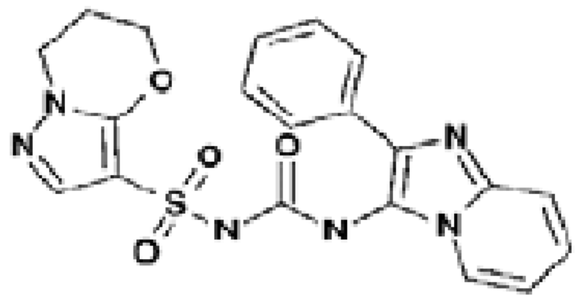
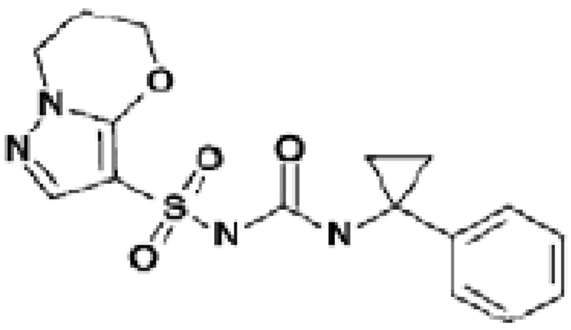
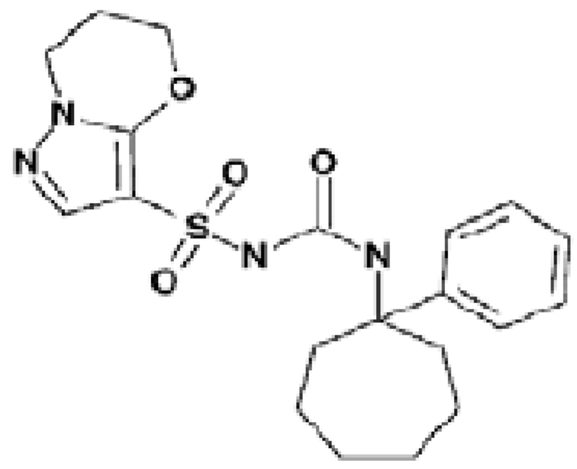
【0438】　藉由HTRF分析(Cisbio, Bedford, MA)量測經LPS及尼日利亞菌素刺激之細胞的TNFα含量。發炎體路徑選擇性化合物不抑制僅依賴於LPS刺激且經由TLR4 / NFκB路徑進行之TNFα產生。量測TNFα產生亦用作技術反篩選以消除干擾HTRF試劑之化合物。因此，將抑制IL-1β及TNFα二者含量之化合物分類為對發炎體無選擇性或干擾HTRF讀出。

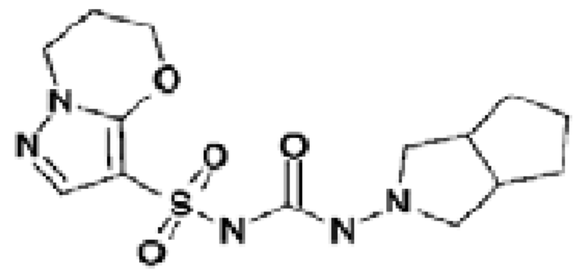
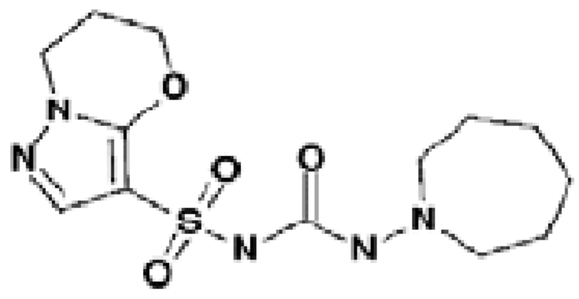
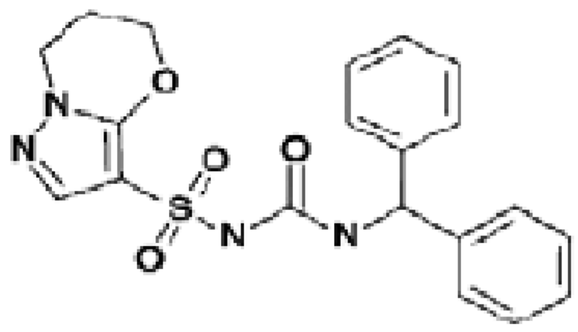
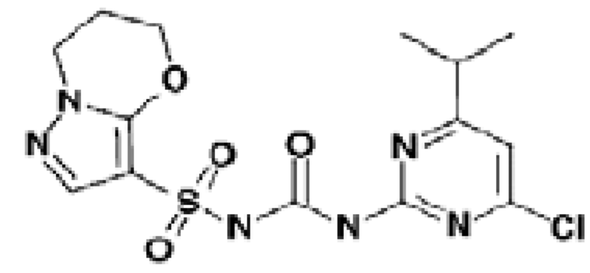
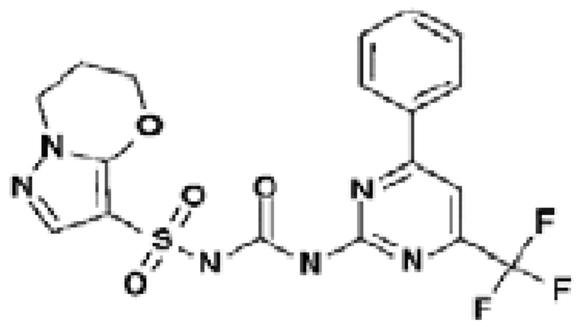
分析結果

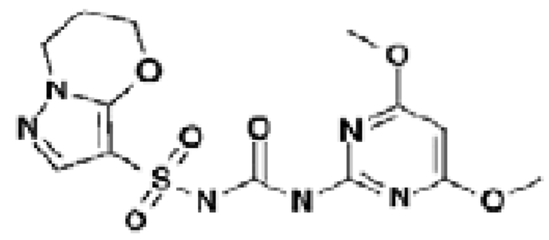
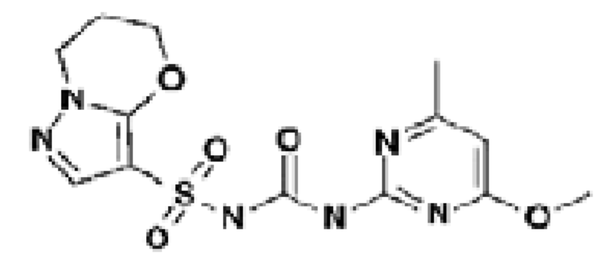
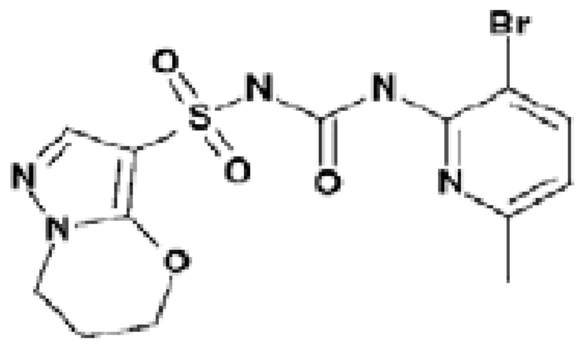
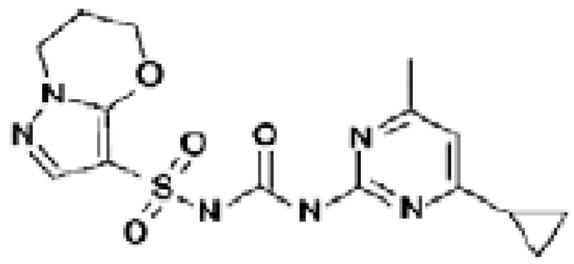
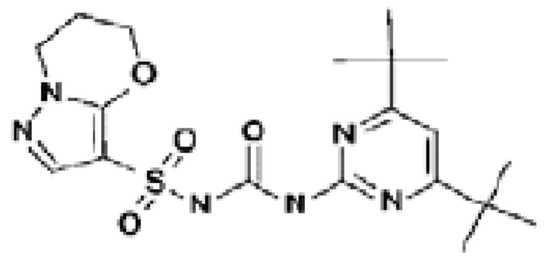
【0439】　某些化合物之結果示於下文中。在下表中，A：<100 nM；B：100 nM - 1 μM；C：1 - 10 μM；D：>10 μM

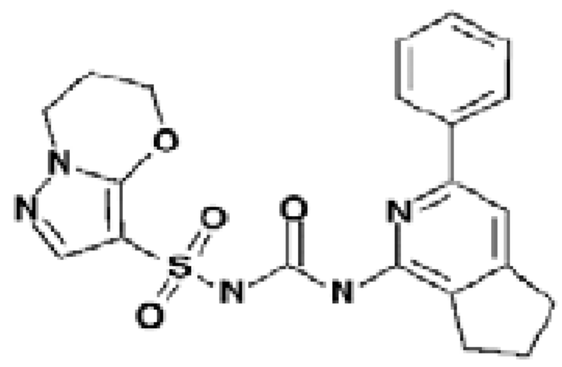
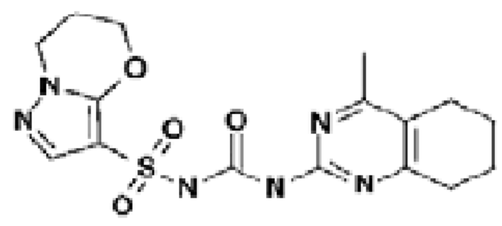
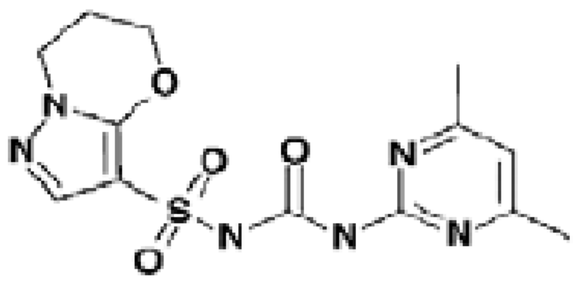
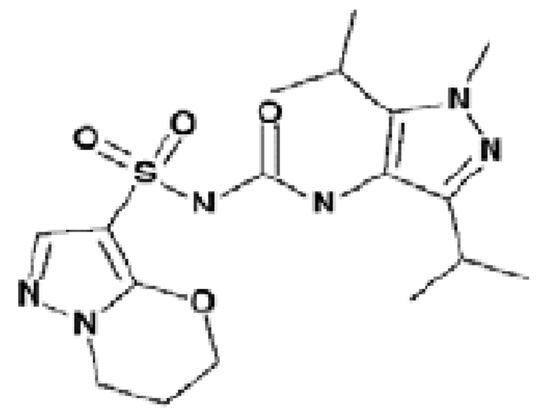
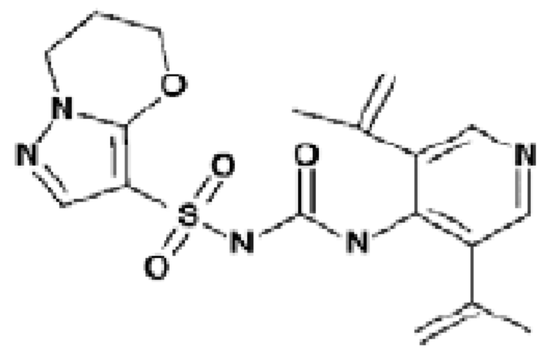
化合物	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFa pIC50
	D		
	D		

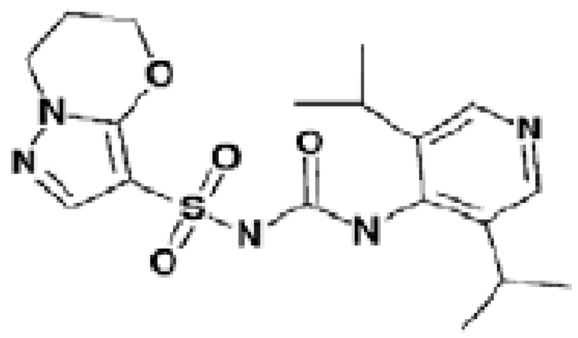
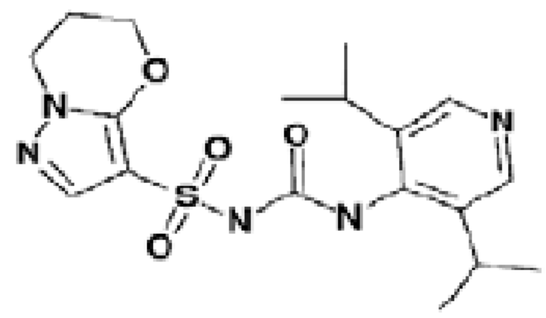
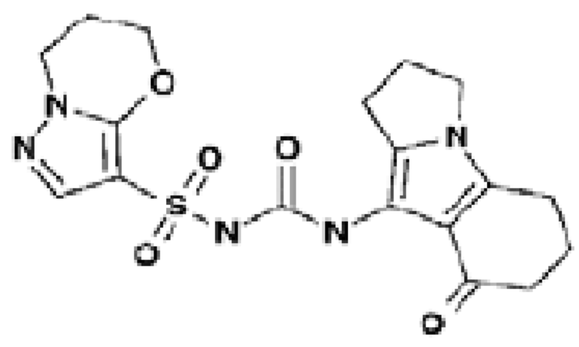
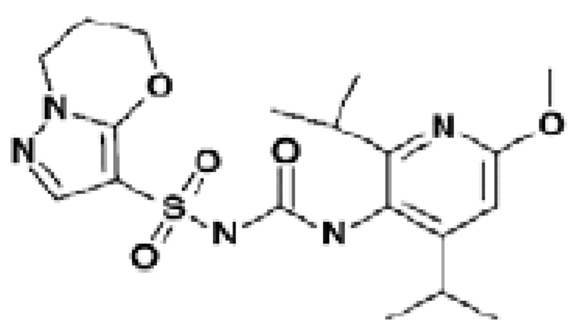
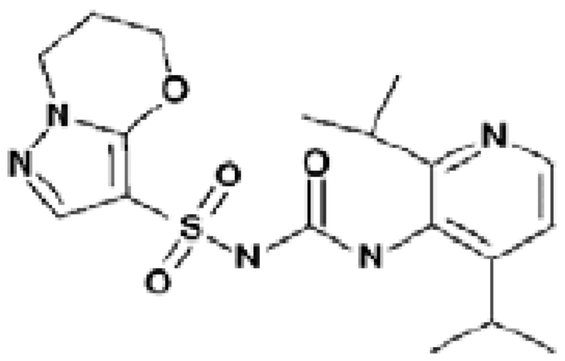
化合物	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFa pIC50
	C	D	
	D		
	D		
	D		
	D		

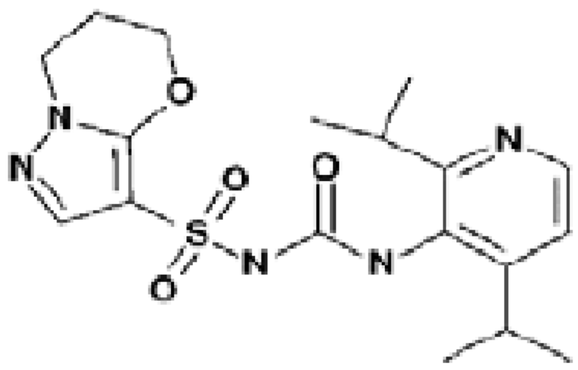
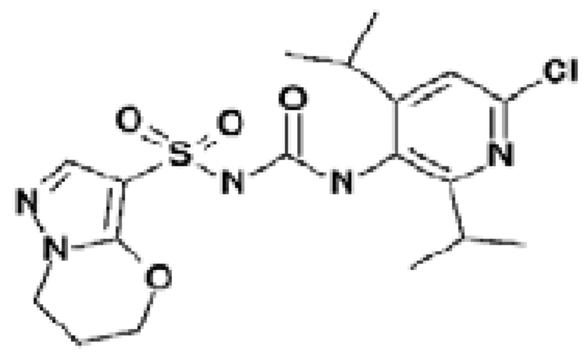
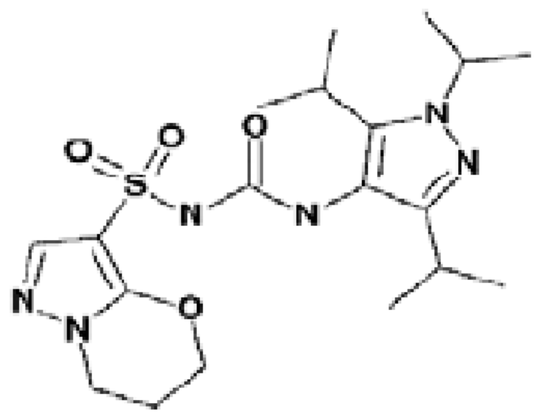
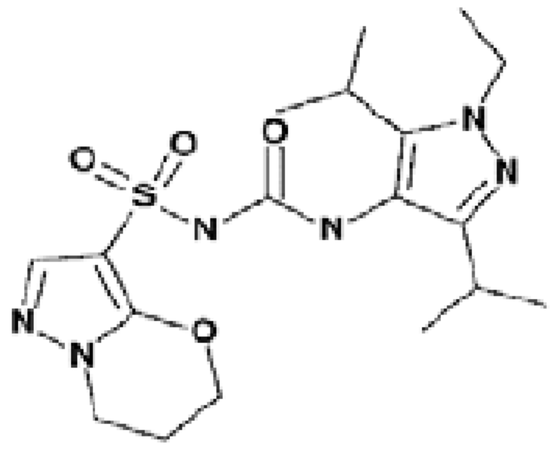
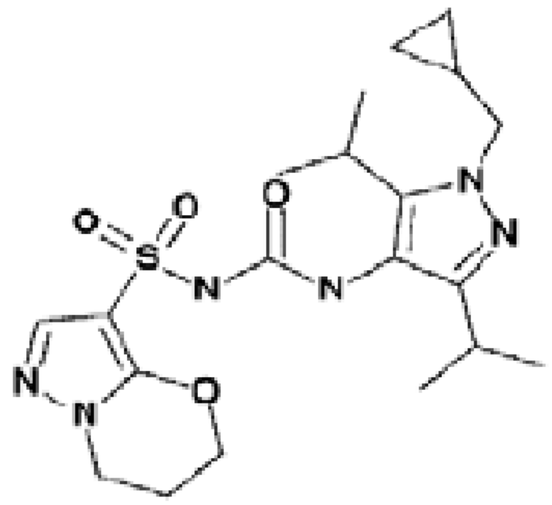
化合物	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFa pIC50
	D	D	
	D		
	D		
	D	D	
	D		

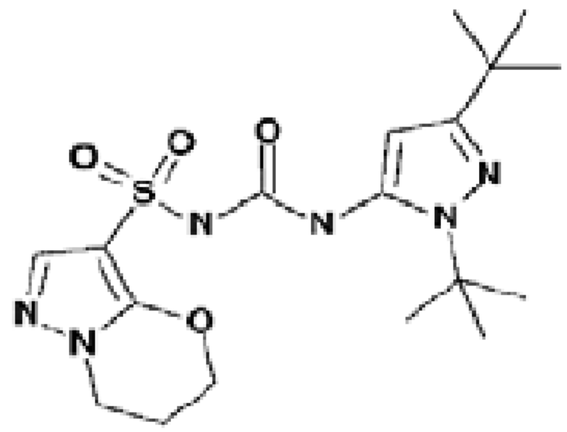
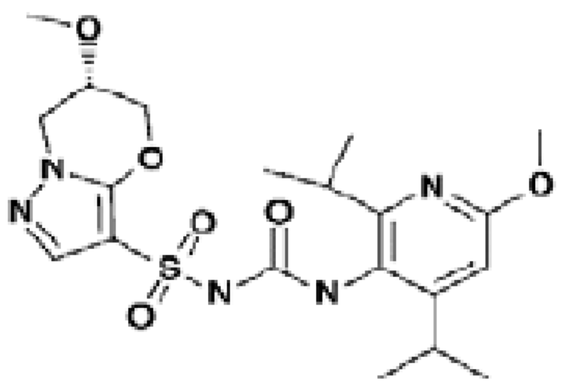
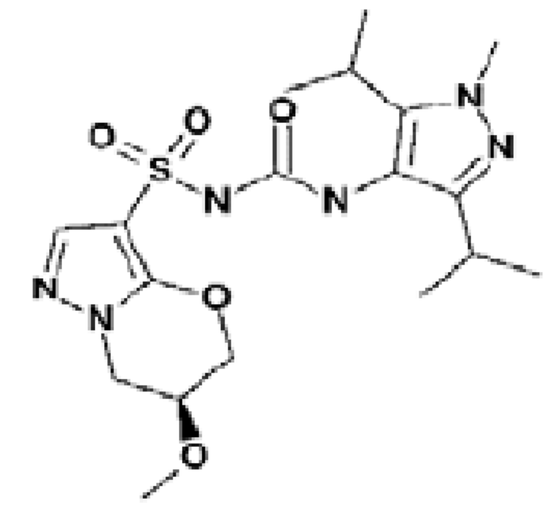
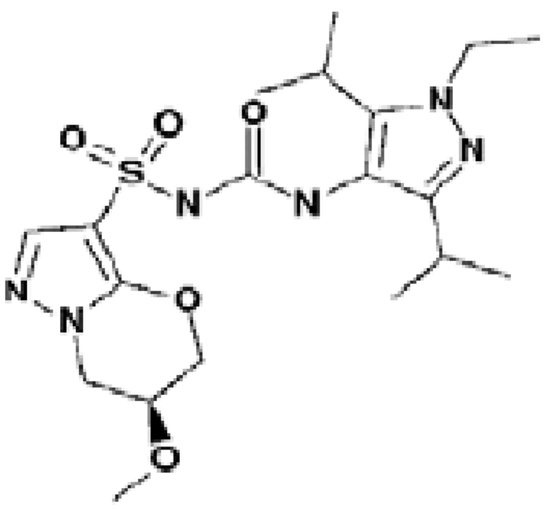
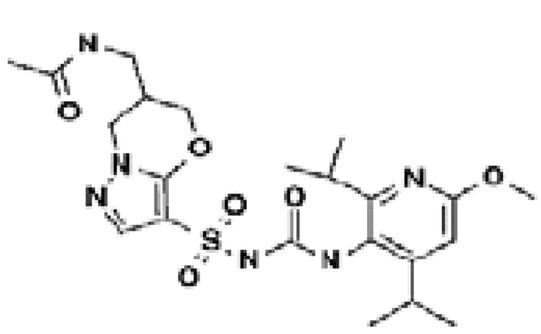
化合物	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFa pIC50
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

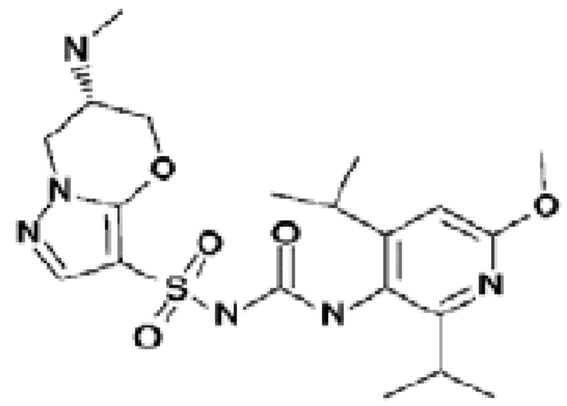
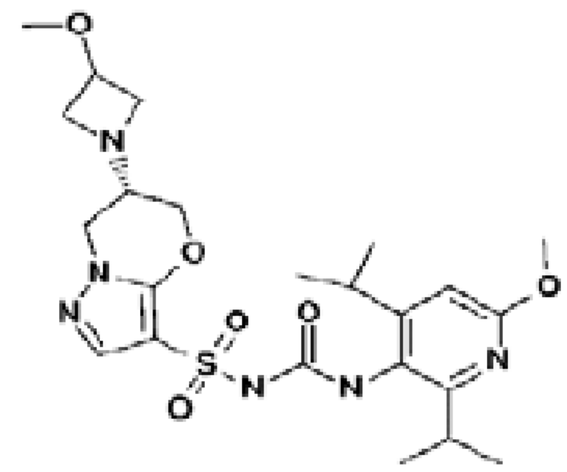
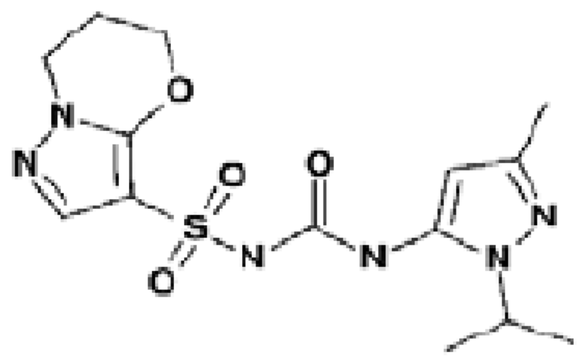
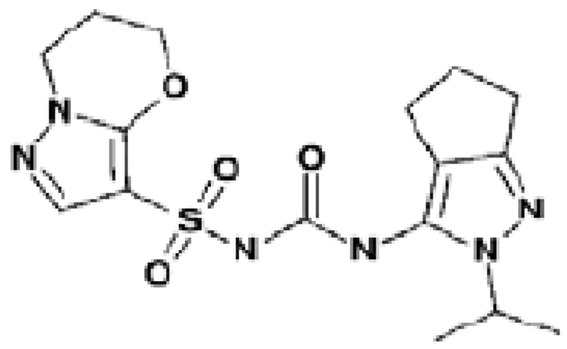
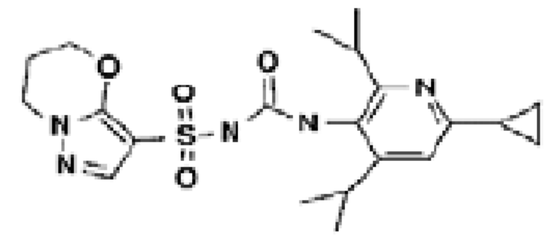
化合物	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFa pIC50
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

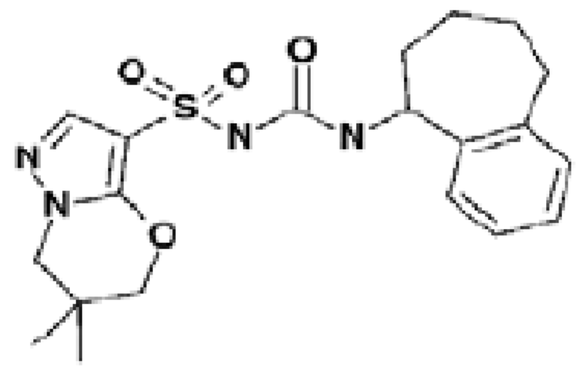
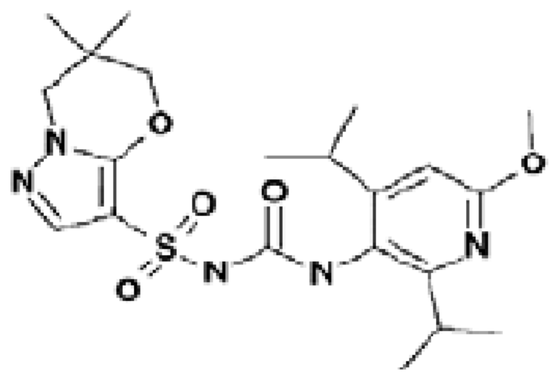
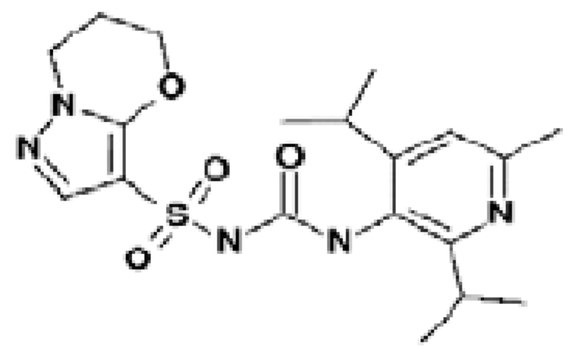
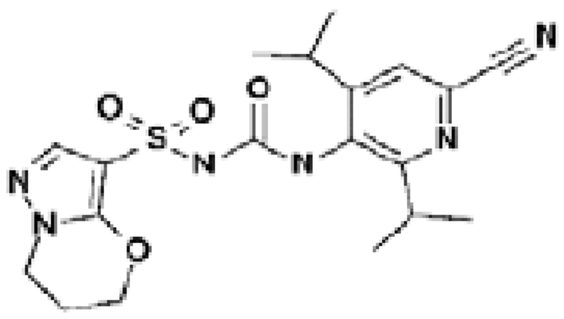
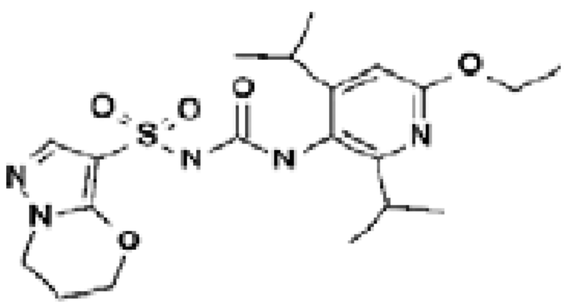
化合物	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFa pIC50
	D		
	D		
	D		
	C		
	D		

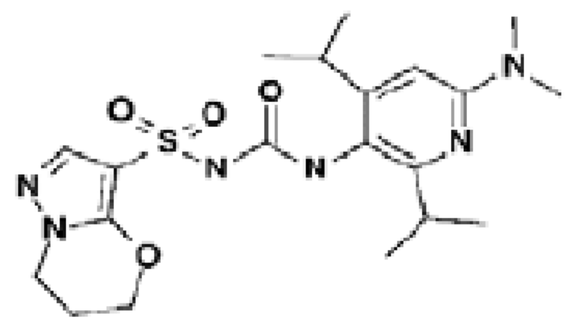
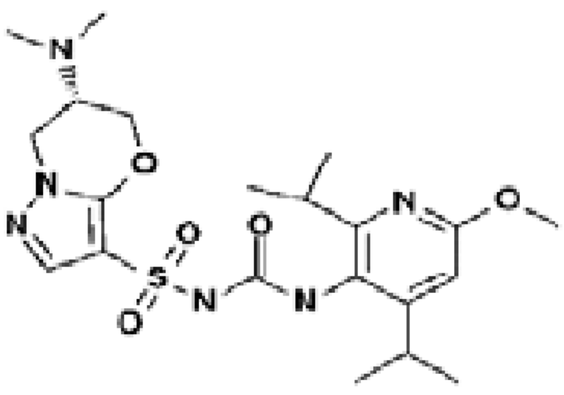
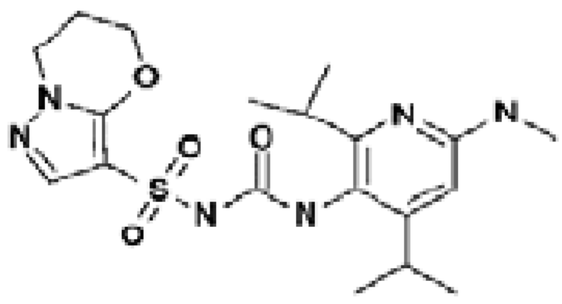
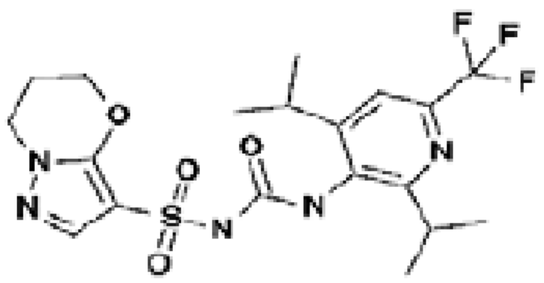
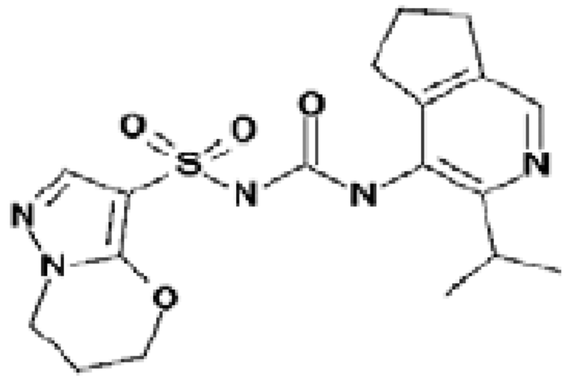
化合物	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFa pIC50
	B	B	
	C	A	
	D		
	B	B	
	C	C	

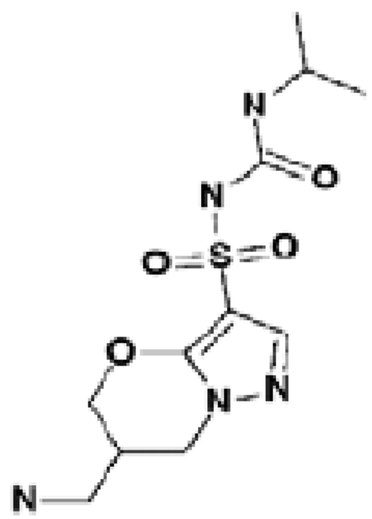
化合物	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFa pIC50
	C	B	
	B	B	
	C	C	
	C	B	
	B	B	

化合物	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFa pIC50
	D		
	B	B	
	C	B	
	C	B	
	C	C	

化合物	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFa pIC50
	B	A	
	A	B	
	D		
	C	D	
	B	B	

化合物	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFa pIC50
	D		
	C	C	D
	C	C	D
	C	B	
	C	C	

化合物	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFa pIC50
	C	B	
	B	B	D
	C	B	D
	B	A	D
	D	D	D

化合物	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFa pIC50
	D	D	D

實例B5：PMBC IL-1β HTRF分析

細胞培養及NLRP3發炎體活化分析：

【0440】　人類冷凍PBMC係購自StemCells Technologies。將細胞在37℃水浴中快速解凍且重新懸浮於新鮮分析培養基中，該分析培養基由含有1%丙酮酸鈉、10 mM HEPES、2.5 g/L 葡萄糖及55 μM 2-巯基乙醇之RPMI 1640培養基組成。將細胞密度調整至8.1 × 10^5個細胞/mL。藉由在細胞懸浮液中添加終濃度為100 ng/mL之脂多醣(來自大腸桿菌(E. coli)之Invivogen超純脂多醣*tlrl-3pelps*)使細胞致敏。在384孔板之每孔中接種37 μL含有LPS之細胞懸浮液且在37℃及5% CO_2下培育3小時。致敏後，將PBMC與連續稀釋之測試化合物(起始濃度為40 μM，之後2倍稀釋)或媒劑(DMSO)一起在37℃及5% CO_2下於分析培養基中預培育30 min以得到20點曲線。接著利用10 μM尼日利亞菌素(Invivogen, *tlrl-nig-5*)將細胞在37℃及5% CO_2下刺激90 min以活化NLRP3依賴性發炎體路徑及細胞培養上清液中之IL-1β釋放。將細胞在1200 RPM下離心1 min，且將40 μL上清液轉移至新鮮板中並在-80℃下儲存直至IL-1β分析。

IL-1β HTRF分析：

【0441】　將16 μL上清液添加至384孔白色HTRF板中，之後在每一孔中添加4 μL HTRF混合液。將板快速離心，密封且在室溫下培育隔夜。第二天，在Pherastar上讀取HTRF信號，且基於製造商之方案計算665/620比率以獲得細胞

培養上清液中IL-1β之濃度。

實例B6：THP-1 ASC-GFP斑點分析

細胞培養：

【0442】 THP-1 ASC-GFP細胞株係購自Invivogen, San Diego，以用於發炎體活化分析。THP-1 ASC-GFP細胞穩定地表現37.6 kDa之ASC::GFP融合蛋白，其使得能夠在NLRP3依賴性發炎體路徑活化後藉由顯微鏡術監測斑點形成。在37℃及5% CO_2下，使細胞在生長培養基(由RPMI 1640、2 mM L-麩醯胺酸、25 mM HEPES及10%熱不活化胎牛血清組成)中維持600,000個細胞/mL之密度。每3至4天使細胞傳代且用於最多20次傳代之分析。

NLRP3發炎體活化分析：

【0443】 藉由在800 RPM下將細胞離心5分鐘收集THP-1 ASC-GFP細胞。將細胞培養上清液去除，且將細胞以於分析培養基(由RPMI 1640、2 mM L-麩醯胺酸、25 mM HEPES及10%熱不活化胎牛血清組成)中1×10^6個細胞/mL之密度重新懸浮於新鮮培養基中。將佛波醇(Phorbol) 12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA) (Invivogen, *tlrl-pma*)以500 ng/ml之終濃度添加至細胞懸浮液且充分混合。在384孔板之每孔中添加40,000個細胞，且使其在37℃及5% CO_2下分化成巨噬細胞隔夜。利用1 μg/mL於分析培養基中之脂多醣(來自大腸桿菌之Invivogen超純脂多醣*tlrl-3pelps*)使細胞在37℃及5% CO_2下致敏3小時。致敏後，去除培養基，且將THP-1 ASC-GFP細胞與連續稀釋之測試化合物(起始濃度為40 μM，之後2倍稀釋)或媒劑(DMSO)一起在37℃及5% CO_2下於分析培養基中預培育30 min以得到20點曲線。接著利用10 μM尼日利亞菌素(Invivogen, *tlrl-nig-5*)將細胞在37℃及5% CO_2下刺激90 min以活化NLRP3依賴性發炎體路徑及斑點形成。刺激後，將細胞用4.8%多聚甲醛(Electron Microscopy Sciences編號15710-S)固定且在室溫下

培育15 min。接著將細胞用100 μL磷酸鹽緩衝鹽水洗滌3次，且在室溫下在滲透化/封阻緩衝液存在下可滲透化處理20 min。接著將細胞用100 μL磷酸鹽緩衝鹽水洗滌3次，且在室溫下在赫斯特(Hoechst)存在下培育1小時。在經赫斯特染色後，將細胞用100 μL磷酸鹽緩衝鹽水洗滌3次且成像以得到ASC斑點形成。

成像ASC-GFP斑點：

【0444】　將THP-1 ASC-GFP細胞在488及Hoechst通道中成像。Hoechst通道用於進行細胞計數且488通道用於鑑別成像視野中GFP ASC斑點之數量。藉由將GFP陽性斑點之數量除以細胞總數來計算具有斑點之細胞百分比。

【0445】　其他分析結果提供於表B1中。

表B1

實例編號	PMBC IL-1β IC_{50} (μM)	PMBC CTG IC_{50} (μM)	PMBC TNFα IC_{50} (μM)	THP-1 ASC斑點 IC_{50} (μM)
1	>10			
2	>10			
3	2.08	>10		
4	>10			>20
5	>10			
6	>10			
7	>10			
8	>10	>10		>20
9	>10			
10	>10			
11	>10	>10		
12	>10			
13a	>10			
14	>10			
15	>10			
16	>10			>20
17	>10			>9.8

實例編號	PMBC IL-1β IC_{50} (μM)	PMBC CTG IC_{50} (μM)	PMBC TNFα IC_{50} (μM)	THP-1 ASC斑點 IC_{50} (μM)
18	>10			>20
19	>10			>20
20	>10			
21	>10			12
22	>10			>20
23	>10			>20
24	>10			>20
25	>10			>20
26	>10			
27	>10			
28	1.79	0.069		
29	>10			
30	0.85	0.73		1.8
31	4.38	0.89		
32	0.59	0.92		
33	4.96	4.51		4.0
34	3.19	1.98		3.7
35	0.95	0.12		1.4
36	>10			
37a	0.55	0.60		
38a	1.14	0.68		2.5
39a	1.24	0.97		0.4
40	1.50	1.25		0.72
41a	0.37	0.013		0.68
42a	0.12	0.24		1.1
43	>10			
44	1.22	>10		
45	0.91	0.37		
46	>10			
47	2.01	1.16	>10	8.3
48	2.47	2.43	>10	2.0
49	1.25	0.56		2.5

實例編號	PMBC IL-1β IC_{50} (μM)	PMBC CTG IC_{50} (μM)	PMBC TNFα IC_{50} (μM)	THP-1 ASC斑點 IC_{50} (μM)
50	2.81	1.18		4.7
51	2.07	1.12		
52a	0.79	0.39	>10	0.50
53	3.40	0.88	>10	3.3
54	0.32	0.016	>10	0.62
55	>10	>10	>10	
56	>10	>10	>10	
57				0.56
58				0.20
59a				0.17
60a				0.57
61				0.90
62a				0.64
63				0.35
64a				0.24
65				1.40
66a				3.60
67				0.17
68				1.50
69				0.52
70a				4.10
71				1.9
72a				2.50
73a				8.70
74				0.34
75				0.42
76a				0.56
77a				1.9
78a				0.071
79				0.74
80a				0.15
81				8.2

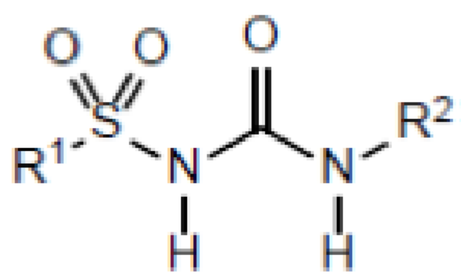
實例編號	PMBC IL-1β IC_{50} (μM)	PMBC CTG IC_{50} (μM)	PMBC TNFα IC_{50} (μM)	THP-1 ASC斑點 IC_{50} (μM)
82				1.4

等效形式

【0446】　儘管已結合本文所陳述之具體實施例闡述本揭示案，但熟習此項技術者將明瞭其多種替代方案、修改形式及其他變化形式。所有此等替代方案、修改形式及變化形式均意欲屬於本揭示案之精神及範圍內。

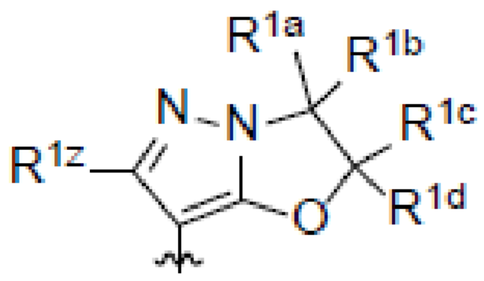
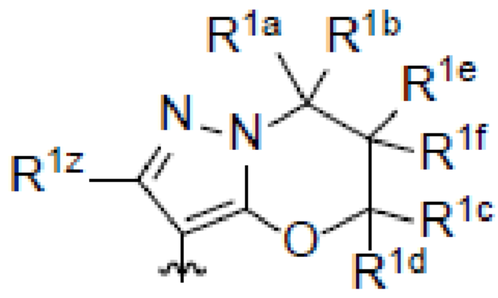
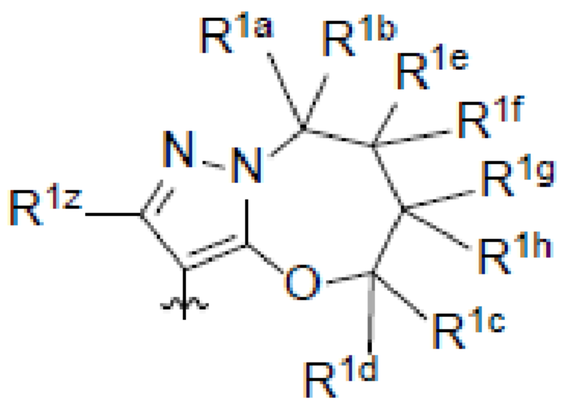
【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種具有式(I)結構之化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物、前藥或互變異構物，其中：

R^1 係  、  或  ；

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

每一R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}及R^{1h}獨立地選自H、D、鹵素、-

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

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

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

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、5員至7員雜環基、5員雜芳基、含有6至11個環原子之6員雜芳基或-$NR^{2g}R^{2h}$；其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該5員至7員雜環基、該5員雜芳基及該含有6至11個環原子之6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個取代基取代，或視情況該

等取代基中之兩者在存在時與其所連接之原子一起可形成環；

每一R^{2g}及R^{2h}獨立地係H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基，其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_6芳基、該3員至7員雜環基及該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基；

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

R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{21b}及R^{22b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_8環烯基、C_6芳基、3員至7員雜環基或5員至6員雜芳基；其中該C_1-C_8烷基、該C_2-C_8烯基、該C_2-C_8炔基、該C_3-C_{10}環烷基、該C_4-C_8環烯基、該C_6芳基、該3員至7員雜環基及該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由

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

【第2項】 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中：

R^2係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、5員至7員雜環基、5員雜芳基、含有6至11個環原子之6員雜芳基或-$NR^{2g}R^{2h}$；其中該C_1-C_6烷基、該C_3-C_{10}環烷基、該5員至7員雜環基、該5員雜芳基及該含有6至11個環原子之6員雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：D、-CN、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^{23a}、-$C(O)R^{23b}$、-$P(O)R^{23b}R^{24b}$、-$S(O)_2R^{23b}$、-$S(O)R^{23b}$、-$NR^{23a}R^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)R^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、-$NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、-$(CH_2)_{1-4}$$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_6$芳基、3員至7員雜環基及5員至6員雜芳基；

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

R^{23b}及R^{24b}在每次出現時獨立地係H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、

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

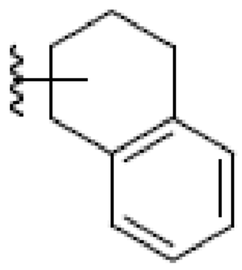
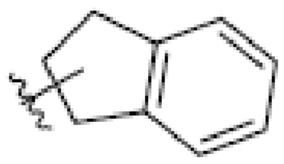
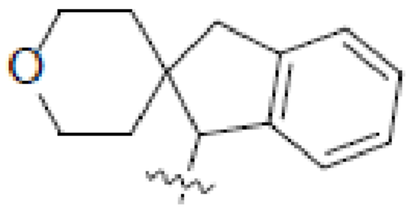
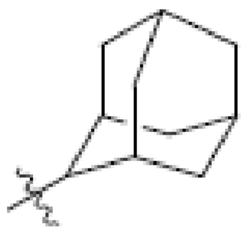
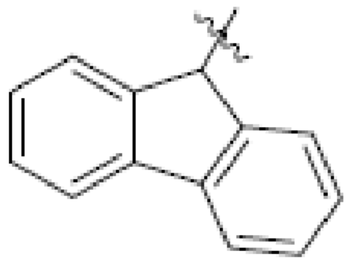
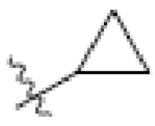
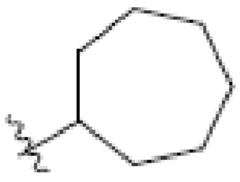
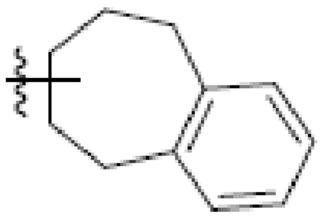
【第3項】 如申請專利範圍第1項或第2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係C_1-C_6烷基，其未經取代或經一或多個C_6芳基取代。

【第4項】 如申請專利範圍第1項或第2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係C_3-C_{10}環烷基，其未經取代或經一或多個選自由C_1-C_6烷基及C_6芳基組成之群之取代基取代。

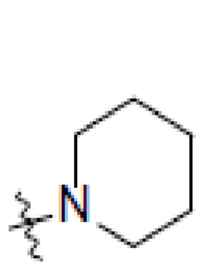
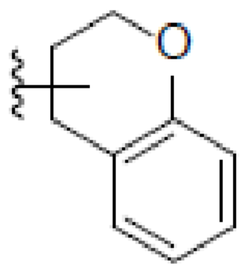
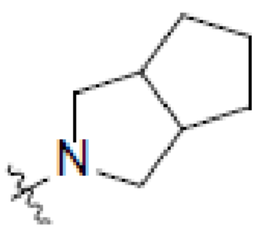
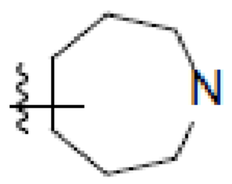
【第5項】 如申請專利範圍第4項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係C_5環烷基、C_6環烷基或C_7環烷基，其各自獨立地未經取代或經一或多個選自由C_1-C_6烷基及C_6芳基組成之群之取代基取代。

【第6項】 如申請專利範圍第4項或第5項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2之該C_3-C_{10}環烷基係環己基、環庚基、2-金剛烷基、2,3-二氫-1H-茚-2-基或9-芴基，其各自獨立地未經取代或經一或多個選自由C_1-C_6烷基及C_6芳基組成之群之取代基取代。

【第7項】 如申請專利範圍第4項或第5項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2之該C_3-C_{10}環烷基係選自由以

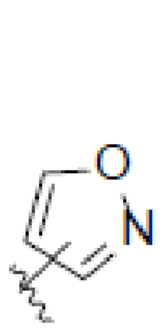
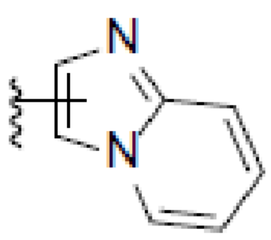
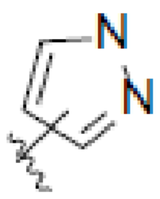
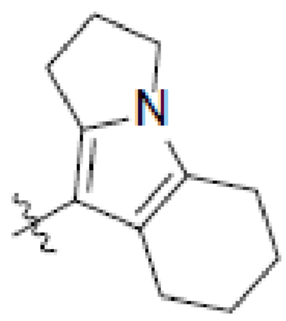
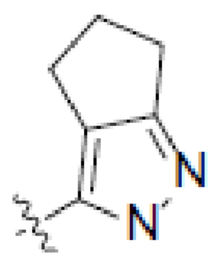
下組成之群：  、  、  、  、  、  、  及  。

【第8項】 如申請專利範圍第1項或第2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係5員至7員雜環基，其未經取代或經一或多個C_1-C_6烷基取代。

【第9項】 如申請專利範圍第8項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2之該5員至7員雜環基係選自由以下組成之群：  、  、  及  。

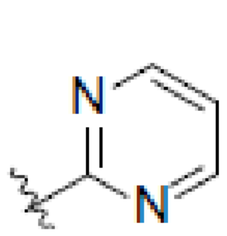
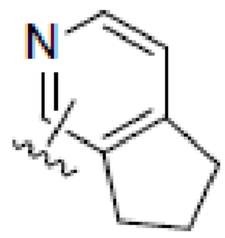
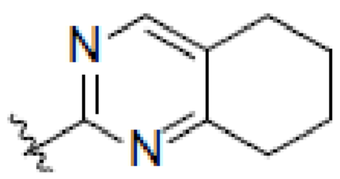
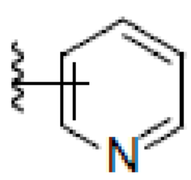
【第10項】如申請專利範圍第1項或第2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係5員雜芳基，其未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：C_1-C_6烷基、C_6芳基、側氧基及-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}環烷基。

【第11項】如申請專利範圍第10項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中該5員雜芳基含有2個氮。

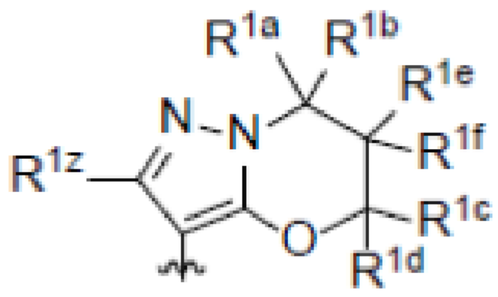
【第12項】如申請專利範圍第10項或第11項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2之該5員雜芳基係選自由以下組成之群：  、  、  、  及  。

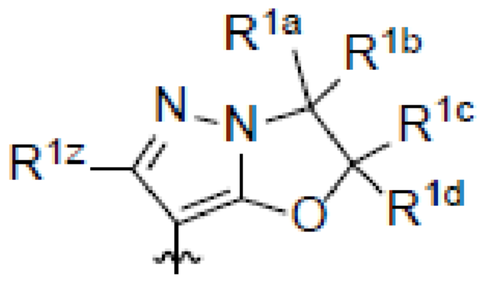
【第13項】如申請專利範圍第1項或第2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係含有6至11個環原子之6員雜芳基，其未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_6芳基、-OR^{23a}、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_6烯基、-CN及-$NR^{23a}R^{24a}$。

【第14項】如申請專利範圍第13項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係含有2個氮之該含有6至11個環原子之6員雜芳基。

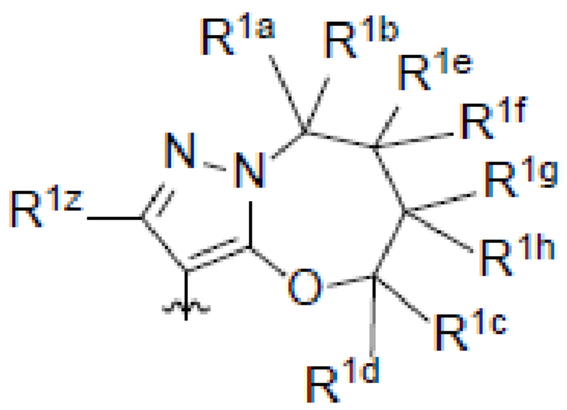
【第15項】如申請專利範圍第13項或第14項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2之該6員雜芳基係選自由以下組成之群：  、  、  及  。

【第16項】如申請專利範圍第1項或第2項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^2係-$NR^{2g}R^{2h}$。

【第17項】如申請專利範圍第1項至第16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係  。

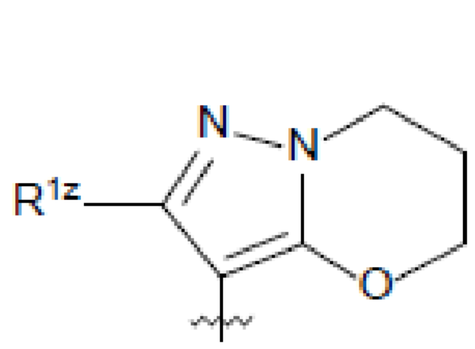
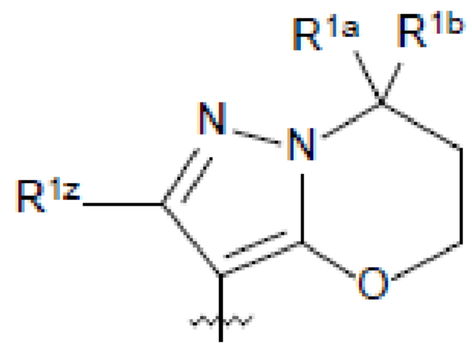
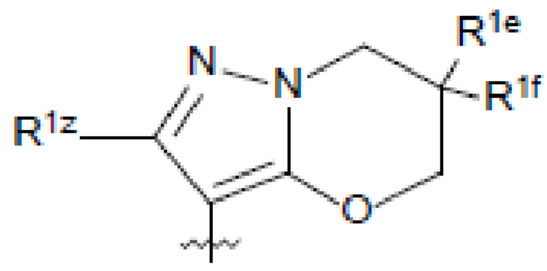
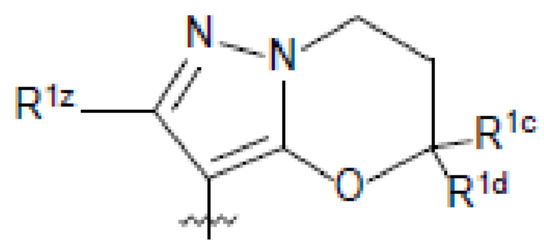
【第18項】如申請專利範圍第1項至第16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係  。

【第19項】如申請專利範圍第1項至第16項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係



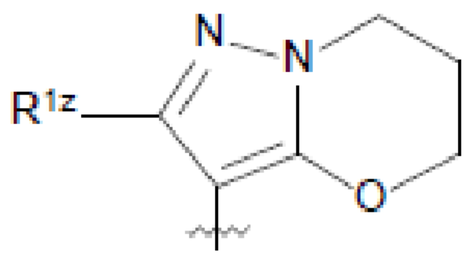
。

【第20項】如申請專利範圍第17項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係選自由以下組成之群：


、

、

及


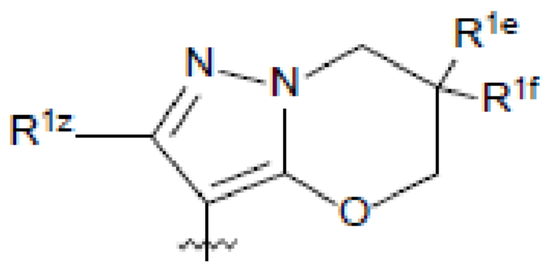
。

【第21項】如申請專利範圍第17項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係



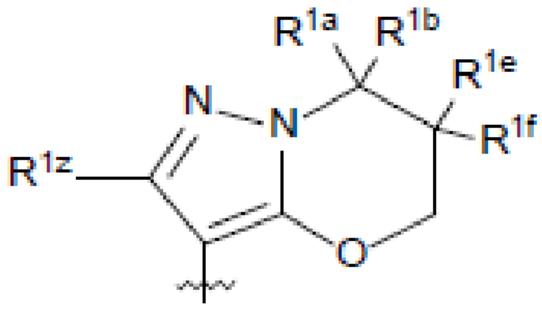
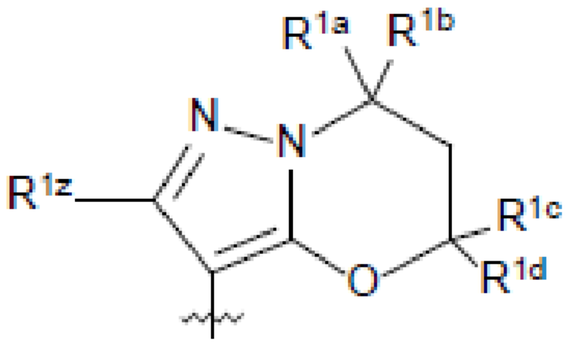
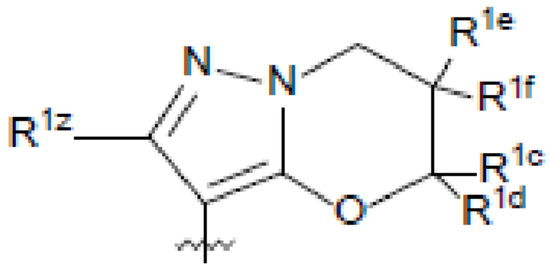
。

【第22項】如申請專利範圍第17項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係



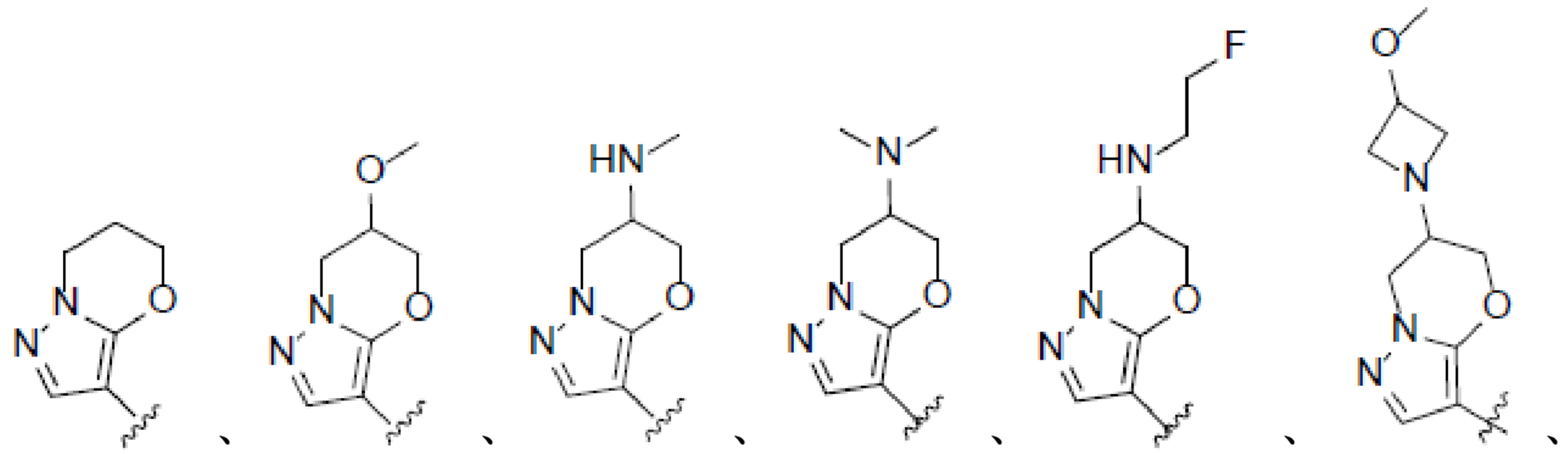
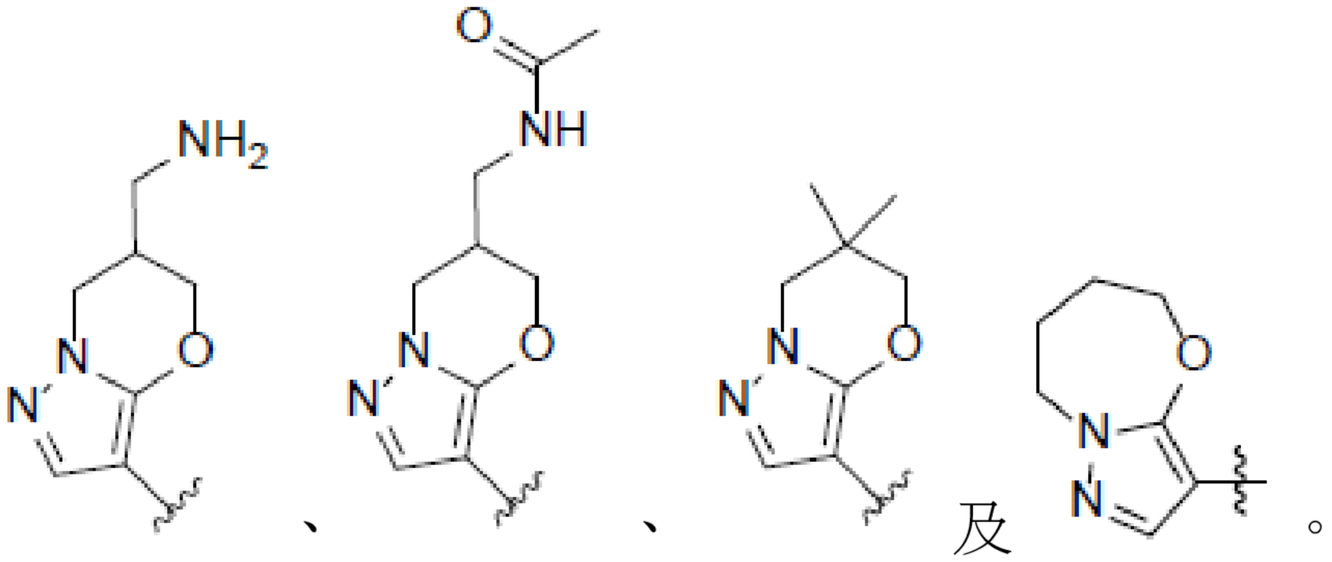
。

【第23項】如申請專利範圍第17項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係選自由以下組成之群：


、

及

。

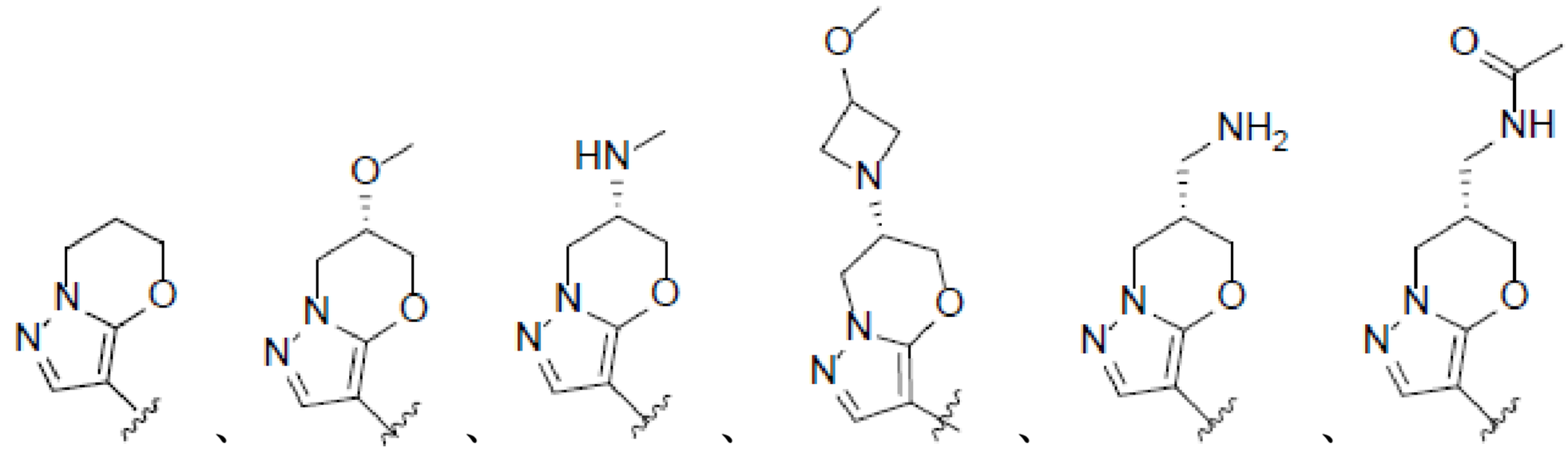
【第24項】如申請專利範圍第1項至第23項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1z}係H。

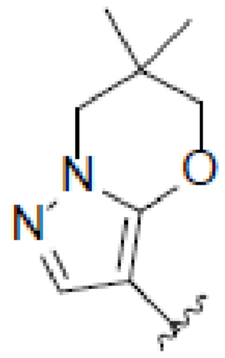
【第25項】如申請專利範圍第17項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1}係選自由以下組成之群：

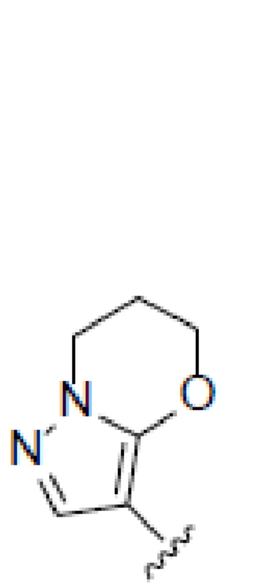
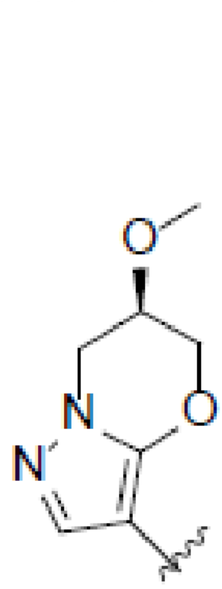
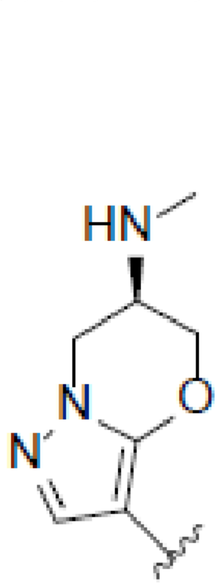
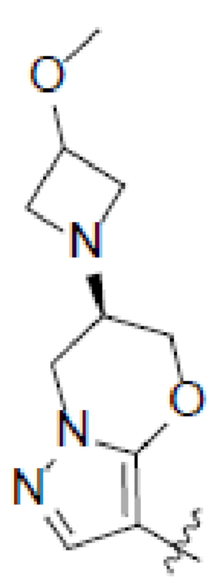
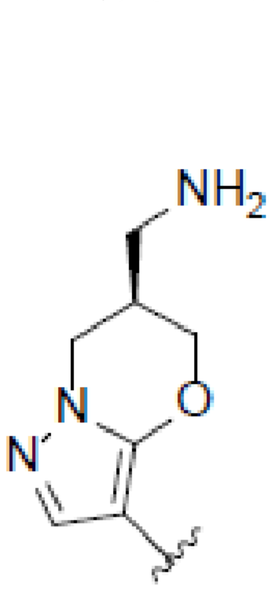
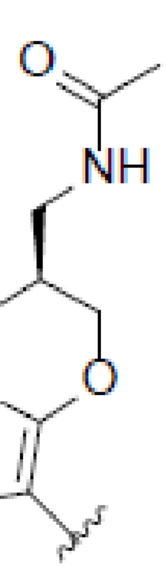
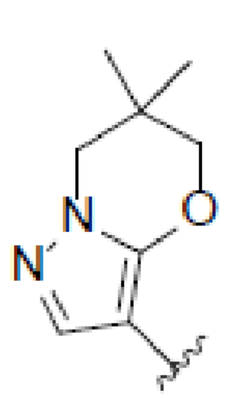

、

及

。

【第26項】如申請專利範圍第17項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^{1}係選自由以下組成之群：



及  。

【第27項】如申請專利範圍第17項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中R^1係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、及  。

【第28項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中該化合物係選自由表1中之化合物編號1至82組成之群。

【第29項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物，其中該化合物係選自由表1中之化合物編號1至56組成之群。

【第30項】一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1項至第24項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物及醫藥學上可接受之載劑。

【第31項】一種治療對抑制發炎體有反應之病症之方法，其包括投與有效量之如申請專利範圍第1項至第29項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物或如申請專利範圍第30項之醫藥組合物，以藉此治療有需要之受試者之該病症。

【第32項】如申請專利範圍第31項之方法，其中該病症係對抑制NLRP3發炎體之活化有反應者。

【第33項】如申請專利範圍第31項或第32項之方法，其中該病症對IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22、IL-33及Th17細胞中之一或多者之調節有反應。

【第34項】如申請專利範圍第31項至第33項中任一項之方法，其中該病症係免疫系統病症、肝臟病症、肺病症、皮膚病症、心血管系統病症、腎臟系統病症、胃腸道病症、呼吸系統病症、內分泌系統病症、中樞神經系統(CNS)病症、發炎性病症、自體免疫病症或癌症、腫瘤或其他惡性病。

【第35項】如申請專利範圍第31項至第33項中任一項之方法，其中該病症係選自由以下組成之群：組成型發炎，隱熱蛋白相關之週期性症候群(CAPS)：穆-韋二氏症候群(Muckle-Wells syndrome，MWS)、家族性寒冷自體發炎症候群(FCAS)、新生兒發作性多系統發炎性疾病(NOMID)；自體發炎性疾病，家族性地中海熱(FMF)、TNF受體相關之週期性症候群(TRAPS)、甲羥戊酸激酶缺乏症(MKD)、高免疫球蛋白血症D、週期性發熱症候群(HIDS)、介白素1受體拮抗劑缺乏(DIRA)、馬吉德症候群(Majeed syndrome)、化膿性關節炎、壞疽性膿皮症及痤瘡(PAPA)、A20之單倍劑量不足(HA20)、小兒肉芽腫關節炎(PGA)、PLCG2相關之抗體缺乏及免疫失調(PLAID)、PLCG2相關之自體發炎、抗體缺乏及免疫失調(APLAID)、鐵

粒幼細胞性貧血伴B細胞免疫缺乏、週期性發熱及發育遲緩(sideroblastic anemia with B-cell immunodeficiency, periodic fevers, developmental delay，SIFD)；史維特氏症候群(Sweet's syndrome)；慢性非細菌性骨髓炎(CNO)；慢性復發性多病灶骨髓炎(CRMO)及滑膜炎；痤瘡；膿疱症；骨肥大；骨炎症候群(SAPHO)；自體免疫疾病，包括多發性硬化(MS)、1型糖尿病、牛皮癬、類風濕性關節炎、貝賽特氏病(Behcet's disease)、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、薛尼茲勒氏症候群(Schnitzler syndrome)；呼吸疾病，特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病症(COPD)、類固醇抗性氣喘、石棉肺、矽肺、囊性纖維化；中樞神經系統疾病，帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、運動神經元疾病、亨庭頓氏病(Huntington's disease)、腦型瘧疾、來自肺炎球菌腦膜炎之腦損傷；代謝疾病，2型糖尿病、動脈粥樣硬化、肥胖症、痛風、假性痛風；眼睛疾病，眼上皮之疾病、年齡相關性黃斑退化(AMD)、角膜感染、眼色素層炎、乾眼；腎病，慢性腎病、草酸鹽腎病變、糖尿病腎病變；肝病，非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病；皮膚中之發炎反應，接觸性過敏、曬傷；關節中之發炎反應，骨關節炎、全身性青少年型特發性關節炎、成人發作性史迪爾氏病(adult-onset Still's disease)、復發性多發性軟骨炎；病毒感染，α病毒感染、屈公病病毒(Chikungunya virus)感染、羅氏河病毒(Ross River virus)感染、黃病毒感染、登革熱病毒(Dengue virus)感染、茲卡病毒(Zika virus)感染、流行性感冒、HIV感染；化膿性汗腺炎(HS)、引起囊腫之皮膚病；癌症，肺癌轉移、胰臟癌、胃癌、脊髓發育不良症候群、白血病；多發性肌炎；中風；心肌梗塞；移植物抗宿主病；高血壓；結腸炎；蠕蟲感染；細菌感染；腹主動脈瘤；傷口癒合；抑鬱症、心理應激；心包炎，卓斯勒症

候群(Dressler's syndrome)；缺血性再灌注損傷；及個體經測定攜帶NLRP3中之生殖系或體細胞非沈默突變之任一疾病。

【第36項】如申請專利範圍第31項至第33項中任一項之方法，其中該病症係細菌感染、病毒感染、真菌感染、發炎性腸病、乳糜瀉、結腸炎、腸增生、癌症、代謝症候群、肥胖症、類風濕性關節炎、肝病、肝性脂肪變性、脂肪肝病、肝纖維化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、狼瘡、狼瘡性腎炎、隱熱蛋白相關之週期性症候群(CAPS)、骨髓發育不良症候群(MDS)、痛風、骨髓增殖性贅瘤(MPN)、動脈粥樣硬化、克羅恩氏病(Crohn’s disease)或發炎性腸病(IBD)。

【第37項】如申請專利範圍第1項至第29項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物或如申請專利範圍第30項之醫藥組合物，其用作藥劑。

【第38項】如申請專利範圍第1項至第29項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物或如申請專利範圍第30項之醫藥組合物，其用於治療對抑制發炎體有反應之病症。

【第39項】一種如申請專利範圍第1項至第29項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、同分異構物或互變異構物或如申請專利範圍第30項之醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療對抑制發炎體有反應之病症之藥劑。