



(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 201821404 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：106138534

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 08 日

(51)Int. Cl.：

C07C317/44 (2006.01)

C07D205/04 (2006.01)

C07D207/04 (2006.01)

C07D207/28 (2006.01)

C07D211/62 (2006.01)

C07D211/96 (2006.01)

C07D213/40 (2006.01)

C07D213/75 (2006.01)

C07D231/08 (2006.01)

C07D233/54 (2006.01)

C07D241/08 (2006.01)

C07D285/06 (2006.01)

C07D295/18 (2006.01)

C07D305/08 (2006.01)

C07D307/22 (2006.01)

C07D309/10 (2006.01)

C07D333/48 (2006.01)

C07D335/02 (2006.01)

C07D471/02 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/11/09

美國

62/419,607

(71)申請人：美商必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：瑪考克斯 大衛 MARCOUX, DAVID (CA)；伯坦德 麥拉 包多恩 BERTRAND, MYRA BEAUDOIN (CA)；狄哈 T G 慕瑞 DHAR, T.G. MURALI (US)；楊光 YANG, MICHAEL G. (US)；肖 自力 XIAO, ZILI (US)；肖 海云 XIAO, HAI-YUN (US)；朱 曄恒 ZHU, YEHENG (US)；威爾特 卡洛琳 WEIGELT, CAROLYN (US)；貝特 道格拉斯 G BATT, DOUGLAS G. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 295 頁

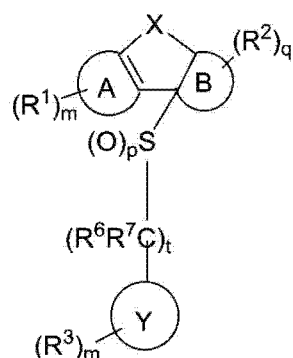
(54)名稱

作為 ROR γ 調節劑之三環磺

TRICYCLIC SULFONES AS ROR GAMMA MODULATORS

(57)摘要

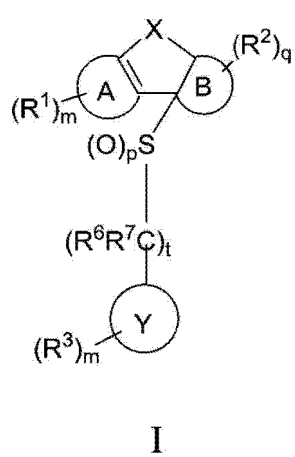
本發明係關於一種式(I)之 ROR γ 調節劑，



I

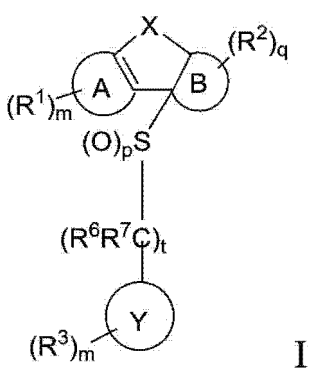
，或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中所有取代基係如本文所定義。本發明亦提供包含該調節劑之醫藥組合物。此等化合物及組合物適用於調節細胞中 ROR γ 活性之方法及治療罹患其中在治療上受益於 ROR γ 活性之調節的疾病或病症(例如自體免疫及/或發炎病症)之個體的方法。

There are described ROR γ modulators of the formula (I),



, or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein all substituents are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions comprising the same. Such compounds and compositions are useful in methods for modulating ROR γ activity in a cell and methods for treating a subject suffering from a disease or disorder in which the subject would therapeutically benefit from modulation of ROR γ activity, for example, autoimmune and/or inflammatory disorders.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為ROR γ 調節劑之三環磺

【英文發明名稱】

TRICYCLIC SULFONES AS ROR GAMMA MODULATORS

【技術領域】

本發明係關於類視色素相關孤兒受體ROR γ 之調節劑及使用該等調節劑之方法。本文所述化合物可特別適用於診斷、預防或治療人類及動物中之多種疾病及病症。例示性病症包括(但不限於)牛皮癬、類風濕性關節炎、發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、急性移植植物抗宿主病、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎及多發性硬化。

【先前技術】

類視色素相關孤兒受體(ROR α 、ROR β 及ROR γ)在多個生物過程中起重要作用，包括器官發育、免疫、新陳代謝及晝夜節律。參見(例如)Dussault等人，Mech. Dev. (1998)第70卷，147-153；Andre等人，EMBO J. (1998)第17卷，3867-3877；Sun等人，Science (2000)第288卷，2369-2373；及Jetten，Nucl. Recept. Signal. (2009)第7卷，1-32。

ROR γ 係表現於包括胸腺、腎、肝及肌肉之若干組織中。已識別出ROR γ 之兩種同功異型體：ROR γ 1及ROR γ 2（各自亦稱為ROR γ 及ROR γ t）。參見(例如)Hirose等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994)第205卷，1976-1983；Oritz等人，Mol. Endocrinol. (1995)第9卷，1679-1691；及He等人，Immunity (1998)第9卷，797-806。ROR γ t之表現係限於淋巴細胞類型中，其包括CD4+CD8+胸腺細胞、產生IL-17

之T輔助(Th17)細胞、淋巴組織誘導(LTi)細胞及 $\gamma\delta$ 細胞。ROR γ t對於淋巴結及派氏結(Peyer's patch)之發育及對於Th17、 $\gamma\delta$ 及LTi細胞之正常分化而言係至關重要的。參見(例如)Sun等人，*Science* (2000)第288卷，2369-2373，Ivanov等人，*Cell* (2006)第126卷，1121-1133；Eberl等人，*Nat. Immunol.* (2004)第5卷，64-73；Ivanov等人，*Semin. Immunol.* (2007)第19卷，409-417；及Cua及Tato，*Nat. Rev. Immunol.* (2010)第10卷，479-489。

諸如由Th17細胞及其他ROR γ +淋巴細胞所產生之IL-17A (亦稱為IL-17)、IL-17F及IL-22之促發炎細胞激素會活化並引導對細胞外病原體之免疫反應。參見(例如)Ivanov等人，*Semin. Immunol.* (2007)第19卷：409-417；及Marks及Craft，*Semin. Immunol.* (2009)第21卷，164-171。ROR γ 直接調節IL-17轉錄，且在小鼠中之ROR γ 破壞減弱IL-17產生。參見(例如)Ivanov等人，*Cell* (2006)第126卷，1121-1133。

IL-17之失調產生涉及若干人類自體免疫及發炎疾病，包括多發性硬化、類風濕性關節炎、牛皮癬、發炎性腸病(IBD)及哮喘。參見(例如)Lock等人，*Nat. Med.* (2002)第8卷，500-508；Tzartos等人，*Am. J. Pathol.* (2008)第172卷，146-155；Kotake等人，*J. Clin. Invest.* (1999)第103卷，1345-1352；Kirkham等人，*Arthritis Rheum.* (2006)第54卷，1122-1131；Lowes等人，*J. Invest. Dermatol.* (2008)第128卷，1207-1211；Leonardi等人，*N. Engl. J. Med.* (2012)第366卷，1190-1199；Fujino等人，*Gut* (2003)第52卷，65-70；Seiderer等人，*Inflamm. Bowel Dis.* (2008)第14卷，437-445；Wong等人，*Clin. Exp. Immunol.* (2001)第125卷，177-183；及Agache等人，*Respir. Med.* (2010) 104: 1131-

1137。在此等疾病之鼠類模型中，藉由中和抗體對IL-17功能之抑制或IL-17或IL-17受體之基因破壞可緩解疾病過程或臨床症狀。參見(例如) Hu等人，Ann. N.Y. Acad. Sci. (2011)第1217卷，60-76。

小鼠中ROR γ 之破壞亦會減弱在自體免疫及發炎(包括實驗性自體免疫腦脊髓炎(EAE)、咪喹莫特(imiquimod)誘導之牛皮癬、結腸炎及過敏性呼吸道疾病)之動物模型中的疾病進展或嚴重程度。參見(例如)Ivanov等人，Cell (2006)第126卷，1121-1133；Yang等人，Immunity (2008)第28卷，29-39；Pantelyushin等人，J. Clin. Invest. (2012)第122卷，2252-2256；Leppkes等人，Gastroenterology (2009)第136卷，257-267；及Tilley等人，J. Immunol. (2007)第178卷，3208-3218。

出於所有目的，在此先前技術部分中之每個參考文獻係以全文引用之方式併入本文中。

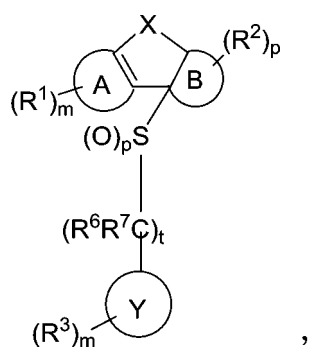
雖然存在治療劑可以用來治療多種發炎及自體免疫疾病，但此等治療領域中仍然存在顯著未滿足之醫療需求。鑑於IL-17在人類疾病中之作用及IL-17及ROR γ 作為鼠類疾病模型中之標靶的驗證，預期能夠調節ROR γ t活性之化合物在治療多種免疫及發炎病症中提供治療益處。

【發明內容】

相關申請案之交互參照

本申請案主張2016年11月9日申請之美國臨時申請案第62/419,607號之權益，該案之整體揭示內容以引用之方式併入本文中。

在一態樣中，本發明包含式(I)化合物，



(I)

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽，其中

X 為 $-CR^4R^5-$ 、 $-(CR^4R^5)_2$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-S(O)_pCR^6R^7-$ 、 $-S(O)(NR^g)CR^6R^7-$ 或 $-NR^6CR^6R^7-$ ；

A為單環5員或6員芳族或雜芳族環；

B為單環3員、4員、5員、6員或7員碳環；

Y為5員或6員芳族或雜芳族環；

R^1 在每次出現時係獨立地選自氫、 CD_3 、鹵基、 OCF_3 、 CN 、 $S(O)_p(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基、 $S(O)(NR^g)(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基、 $-S(O)_p(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基-OH、 $S(O)(NR^g)(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基-OH、-硫代烷氧基烷氧基、 $NR^{11}R^{11}$ 、經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^{1a} 取代之 $O-C_{1-6}$ 烷基、經0至3個 R^{1a} 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環及經0至3個 R^{1a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、-

$S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、
經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、
 $=CR^{2a}R^{2a}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烯基、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOR^{2b}$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)R^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)OR^{2b}$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)(NR^g)R^c$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{11}R^{11}$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -3員至10員碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -4員至10員雜環；或一個 R^2 與在相鄰碳上之 R^2 一起組合以形成經0至3個 R^{2a} 取代之稠環，其中該稠環係選自經0至3個 R^{2a} 取代之3員至10員碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、P(O)、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的3員至7員雜環；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)(NR^g)R^b$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)R^b$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -

$\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-NR}^b\text{C(O)R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-NR}^b\text{C(O)OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S(O)}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S(O)}_p\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 S(O)_p 及 $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -4至7員雜環；

R^{2b} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S(O)}_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S(O)(NR}^g\text{)R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{OC(O)R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C(O)R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C(O)OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{S(O)}_2\text{R}^c$ 、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 S(O)_p 及 $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -5員至7員雜環；

R^{2c} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 S(O)_p 及 $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^{2e} 及 R^{2f} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^3 在每次出現時係獨立地選自氫、鹵基、 N_3 、 CN 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-OR}^{3b}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{3-10} 環烷基；及經0至3個 R^{3a} 取代之苯基或經0至3個 R^{3a} 取代之含有

1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的4員至10員雜環，或位於相鄰碳原子上之兩個R³鍵連以形成5員至7員碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的5員至7員雜環，二者均視情況經0至3個R^{3a}取代；

R^{3a}在每次出現時獨立地為氫、=O、鹵基、OCF₃、OCHF₂、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c、-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、經0至3個R^a取代之C₁₋₆烷基、經0至3個R^a取代之C₂₋₆烯基、經0至3個R^a取代之C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、經0至3個R^a取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-3員至14員碳環或經0至3個R^a取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至10員雜環；

R^{3b}在每次出現時獨立地為氫、CF₃、-(CR^{1b}R^{1c})_qOR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_pR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)(NR^g)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^{3d}、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_qOC(O)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_qNR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)R^{3c}、-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)OR^c、-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)₂NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bS(O)₂R^c、經0至3個R^a取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、經0至3個R^a取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-3員至14員碳環或經0至3個R^a取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至7員雜環；

R^{3c} 及 R^{3d} 在每次出現時獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^4 及 R^5 獨立地為氫、鹵基、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基，或

R^4 及 R^5 在一起為 $=O$ ，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員螺碳環基環或螺雜環基環；

R^6 及 R^7 獨立地為氫、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；或

R^6 及 R^7 在一起為 $=O$ ，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員螺碳環基環或螺雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-10}$ 環烷基、經0至3個 R^d 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基或經0至4個 R^d 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

或連接至相同氮原子之一個 R^{11} 與第二個 R^{11} 組合以形成經0至4個 R^d 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的雜環；

R^a 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tP(O)(OR^b)_2$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tS(O)_2OR^b$ 、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵

烷基、經0至3個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^b 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環、或經0至3個 R^d 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -6員至10員碳環；

R^c 在每次出現時獨立地為經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - C_{3-6} 環烷基或經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^d 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^c$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 、 $-NR^eSO_2R^c$ 、 SO_2R^c 、 $SO(NR^g)R^c$ 、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^f 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

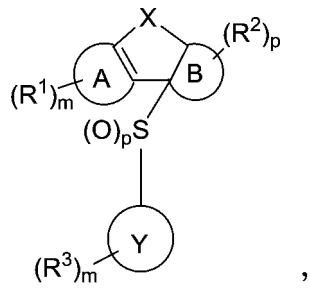
R^e 在每次出現時係獨立地選自氫、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、-5員至7員雜環或經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^f 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 、 $SO_2(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $SO(NR^g)(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 OH 、 C_{3-6} 環烷基、 CF_3 、 $O(C_{1-6} \text{烷基})$ ；或視情況經取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環、苯基或 C_{3-6} 環烷基，各基團視情況經鹵基、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基或 $O(C_{1-6} \text{烷基})$ 取代；

R^g 在每次出現時獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基經取代之0至3個 R^f 、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、P(O)及S(O)_p之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

- m為0、1、2或3；
- p在每次出現時獨立地為0、1或2；
- q在每次出現時獨立地為2或3；
- r為0、1、2、3或4；且
- t為0或1。

在第二態樣中，本發明包含式Ia化合物



其中

X 為 $-CR^4R^5-$ 、 $-(CR^4R^5)_2$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-S(O)_pCR^6R^7-$ 、 $-S(O)(NR^g)CR^6R^7-$ 或 $-NR^6CR^6R^7-$ ；

- A為單環5員或6員芳族或雜芳族環；
- B為單環3員、4員、5員、6員或7員碳環；
- Y為5員或6員芳族或雜芳族環；

R^1 在每次出現時係獨立地選自氫、 CD_3 、鹵基、 OCF_3 、CN、S(O)_p(C_1 至 C_6)烷基、S(O)(NR^g)(C_1 至 C_6)烷基、 $-S(O)_p$ (C_1 至 C_6)烷基-OH、S(O)(NR^g)(C_1 至 C_6)烷基-OH、-硫代烷氧基烷氧基、 $NR^{11}R^{11}$ 、經0

至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^{1a} 取代之 $O-C_{1-6}$ 烷基、經0至3個 R^{1a} 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環及經0至3個 R^{1a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $=CR^{2a}R^{2a}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烯基、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)R^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)(NR^g)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -3員至10員碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子及1至4

個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{2e}R^{2f})_r-4員至10員雜環；或一個R²與在相鄰碳上之R²一起組合以形成經0至3個R^{2a}取代之稠環，其中該稠環係選自經0至3個R^{2a}取代之3員至10員碳環或經0至3個R^{2a}取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、P(O)、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的3員至7員雜環；

R^{2a}在每次出現時獨立地為氫、=O、鹵基、OCF₃、CN、NO₂、-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b、-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b、-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)(NR^g)R^b、-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b、-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b、-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b、-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)OR^c、-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR¹¹R¹¹、-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)R^c、-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、經0至3個R^a取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、經0至3個R^a取代之C₂₋₆烯基、經0至3個R^a取代之C₂₋₆炔基、經0至3個R^a取代之-(CR^{2e}R^{2f})_r-3員至14員碳環或經0至4個R^a取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{2e}R^{2f})_r-4至7員雜環；

R^{2b}在每次出現時獨立地為氫、CF₃、-(CR^{2e}R^{2f})_qOR^b、-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_pR^b、-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)(NR^g)R^b、-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^c、-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b、-(CR^{2e}R^{2f})_qOC(O)R^b、-(CR^{2e}R^{2f})_qNR¹¹R¹¹、-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)R^c、-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)OR^c、-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)₂NR¹¹R¹¹、-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bS(O)₂R^c、經0至2個R^a取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、經0至3個R^a取代之-(CR^{2e}R^{2f})_r-3員至14員碳環或經0至4個R^a取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜

原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至7員雜環；

R^{2c} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^{2e} 及 R^{2f} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^3 在每次出現時係獨立地選自氫、鹵基、 N_3 、CN、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - OR^{3b} 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - $NR^{11}R^{11}$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{3-10} 環烷基；及經0至3個 R^{3a} 取代之苯基或經0至3個 R^{3a} 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的4員至10員雜環，或位於相鄰碳原子上之兩個 R^3 鍵連以形成5員至7員碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的5員至7員雜環，二者均視情況經0至3個 R^{3a} 取代；

R^{3a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - OR^b 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - $S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - $S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - $C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - $C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - $OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - $NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - $NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - $NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環；

R^{3b} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^{3d}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)R^{3c}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^{3c} 及 R^{3d} 在每次出現時獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^4 及 R^5 獨立地為氫、鹵基、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基，或

R^4 及 R^5 在一起為 $=O$ ，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員螺碳環基環或螺雜環基環；

R^6 及 R^7 獨立地為氫、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；或

R^6 及 R^7 在一起為 $=O$ ，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員螺碳環基環或螺雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-10}$ 環烷基、經0至3個 R^d 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基或經0至4個 R^d 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

或連接至相同氮原子之一個 R^{11} 與第二個 R^{11} 組合以形成經0至4個 R^d

取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的雜環；

R^a在每次出現時獨立地為氫、=O、鹵基、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c、-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tP(O)(OR^b)₂、-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tS(O)₂OR^b、經0至3個R^f取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、經0至3個R^e取代之C₂₋₆烯基、經0至3個R^e取代之C₂₋₆炔基、-(CR^{1b}R^{1c})_r-3員至14員碳環或經0至4個R^f取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至7員雜環；

R^b在每次出現時獨立地為氫、經0至3個R^d取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、經0至3個R^d取代之C₃₋₆環烷基、經0至4個R^f取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至7員雜環、或經0至3個R^d取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-6員至10員碳環；

R^c在每次出現時獨立地為經0至3個R^f取代之C₁₋₆烷基、經0至3個R^f取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-C₃₋₆環烷基或經0至3個R^f取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-苯基；

R^d在每次出現時獨立地為氫、=O、鹵基、OCF₃、CF₃、CN、NO₂、-OR^e、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^c、-NR^eR^e、-NR^eC(O)OR^c、C(O)NR^eR^e、-NR^eC(O)R^c、CO₂H、CO₂R^c、-NR^eSO₂R^c、SO₂R^c、SO(NR^g)R^c、經0至3個R^f取代之C₁₋₆烷基、經0至3個R^f取代之C₃₋₆環烷基、經0至3個R^f取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-苯基或經0至4個R^f取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、

$S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^e 在每次出現時係獨立地選自氫、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、-5員至7員雜環或經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^f 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $SO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $SO(NR^g)(C_{1-6}$ 烷基)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 OH 、 C_{3-6} 環烷基、 CF_3 、 $O(C_{1-6}$ 烷基)；或視情況經取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環、苯基或 C_{3-6} 環烷基，各基團視情況經鹵基、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基或 $O(C_{1-6}$ 烷基)取代；

R^g 在每次出現時獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基經取代之0至3個 R^f 、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $P(O)$ 及 $S(O)_p$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

m 為0、1、2或3；

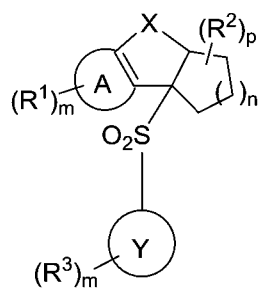
p 在每次出現時獨立地為0、1或2；

q 在每次出現時獨立地為2或3；且

r 為0、1、2、3或4；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

在第三態樣中，本發明包含下式化合物



其中

X 為 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{CR}^6\text{R}^7-$ 或 $-\text{NR}^6\text{CR}^6\text{R}^7-$ ；

A為單環5員或6員芳族或雜芳族環；

Y為5員或6員芳族或雜芳族環；

R^1 在每次出現時係獨立地選自氫、 CD_3 、鹵基、 OCF_3 、 CN 、 $\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_1\text{至}\text{C}_6)$ 烷基、 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)(\text{C}_1\text{至}\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_1\text{至}\text{C}_6)$ 烷基-OH、 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)(\text{C}_1\text{至}\text{C}_6)$ 烷基-OH、-硫代烷氧基烷氧基、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^{1a} 取代之 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0至3個 R^{1a} 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -3員至14員碳環及經0至3個 R^{1a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至10員雜環；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=\text{O}$ 、鹵基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、

$=\text{CR}^{2a}\text{R}^{2a}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烯基、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{OR}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2c}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -3員至10員碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -4員至10員雜環；或一個 R^2 與在相鄰碳上之 R^2 一起組合以形成經0至3個 R^{2a} 取代之稠環，其中該稠環係選自經0至3個 R^{2a} 取代之3員至10員碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{P}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的3員至7員雜環；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=\text{O}$ 、鹵基、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{OC}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -4至7員雜環；

R^{2b} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至7員雜環；

R^{2c} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^{2e} 及 R^{2f} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^3 在每次出現時係獨立地選自氫、鹵基、 N_3 、 CN 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^{3b}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{3-10} 環烷基；及經0至3個 R^{3a} 取代之苯基或經0至3個 R^{3a} 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的4員至10員雜環，或位於相鄰碳原子上之兩個 R^3 鍵連以形成5員至7員碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的5員至7員雜環，二者均視情況經0至3個 R^{3a} 取代；

R^{3a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-$

$S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環；

R^{3b} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^{3d}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)R^{3c}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^{3c} 及 R^{3d} 在每次出現時獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^4 及 R^5 獨立地為氫、鹵基、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基，或

R^4 及 R^5 在一起為 $=O$ ，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員螺碳環基環或螺雜環基環；

R^6 及 R^7 獨立地為氫、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基或

C₁₋₆鹵烷基；或

R⁶及R⁷在一起為=O，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員螺碳環基環或螺雜環基環；

R¹¹在每次出現時獨立地為氫、經0至3個R^f取代之C₁₋₆烷基、CF₃、經0至3個R^f取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-C₃₋₁₀環烷基、經0至3個R^d取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-苯基或經0至4個R^d取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至7員雜環；

或連接至相同氮原子之一個R¹¹與第二個R¹¹組合以形成經0至4個R^d取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的雜環；

R^a在每次出現時獨立地為氫、=O、鹵基、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c、-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tP(O)(OR^b)₂、-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tS(O)₂OR^b、經0至3個R^f取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、經0至3個R^e取代之C₂₋₆烯基、經0至3個R^e取代之C₂₋₆炔基、-(CR^{1b}R^{1c})_r-3員至14員碳環或經0至4個R^f取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至7員雜環；

R^b在每次出現時獨立地為氫、經0至3個R^d取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、經0至3個R^d取代之C₃₋₆環烷基、經0至4個R^f取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至7員雜環、

或經0至3個 R^d 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -6員至10員碳環；

R^c 在每次出現時獨立地為經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - C_{3-6} 環烷基或經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^d 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^c$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 、 $-NR^eSO_2R^c$ 、 SO_2R^c 、 $SO(NR^g)R^c$ 、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^f 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^e 在每次出現時係獨立地選自氫、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、-5員至7員雜環或經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

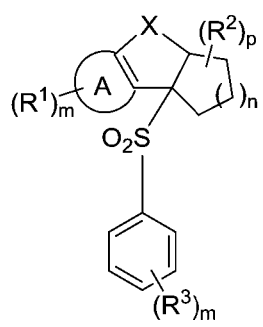
R^f 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 、 $SO_2(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $SO(NR^g)(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 OH 、 C_{3-6} 環烷基、 CF_3 、 $O(C_{1-6} \text{烷基})$ ；或視情況經取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環、苯基或 C_{3-6} 環烷基，各基團視情況經鹵基、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基或 $O(C_{1-6} \text{烷基})$ 取代；

R^g 在每次出現時獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基經取代之0至3個 R^f 、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $P(O)$ 及 $S(O)_p$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

m 為0、1、2或3；

n為1或2；
p在每次出現時獨立地為0、1或2；
q在每次出現時獨立地為2或3；且
r為0、1、2、3或4；
或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

在第4態樣中，本發明包含下式化合物



其中

X 為 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{CR}^6\text{R}^7-$ 或 $-\text{NR}^6\text{CR}^6\text{R}^7-$ ；

A為單環5員或6員芳族或雜芳族環；

R¹在每次出現時係獨立地選自氫、CD₃、鹵基、OCF₃、CN、S(O)_p(C₁至C₆)烷基、S(O)(NR^g)(C₁至C₆)烷基、-S(O)_p(C₁至C₆)烷基-OH、S(O)(NR^g)(C₁至C₆)烷基-OH、-硫代烷氧基烷氧基、NR¹¹R¹¹、經0至3個R^{1a}取代之C₁₋₆烷基、經0至3個R^{1a}取代之O-C₁₋₆烷基、經0至3個R^{1a}取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-3員至14員碳環及經0至3個R^{1a}取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至10員雜環；

R^{1a}在每次出現時獨立地為氫、=O、鹵基、CF₃、OCF₃、CN、NO₂、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-$

$S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $=CR^{2a}R^{2a}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烯基、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)R^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)(NR^g)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -3員至10員碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -4員至10員雜環；或一個 R^2 與在相鄰碳上之 R^2 一起組合以形成經0至3個 R^{2a} 取代之稠環，其中該稠環係選自經0至3個 R^{2a} 取代之3員至10員碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $P(O)$ 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的3員至7員雜環；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、-

$(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-S(O)}_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-S(O)}(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)}\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)}\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-OC(O)}\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-OC(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-OC(O)}\text{OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-NR}^b\text{C(O)}\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-NR}^b\text{C(O)}\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S(O)}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S(O)}_p\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 S(O)_p 及 $\text{S(O)}(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -4至7員雜環；

R^{2b} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S(O)}_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S(O)}(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)}\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)}\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{OC(O)}\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C(O)}\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C(O)}\text{OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{S(O)}_2\text{R}^c$ 、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 S(O)_p 及 $\text{S(O)}(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -5員至7員雜環；

R^{2c} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 S(O)_p 及 $\text{S(O)}(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^{2e} 及 R^{2f} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^3 在每次出現時係獨立地選自氫、鹵基、 N_3 、 CN 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-$
 OR^{3b} 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^{3a}
取代之 C_{3-10} 環烷基；及經0至3個 R^{3a} 取代之苯基或經0至3個 R^{3a} 取代之含有
1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的4員至10員雜環，或位
於相鄰碳原子上之兩個 R^3 鍵連以形成5員至7員碳環或包含碳原子及1至4
個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的5員至7員雜環，二者均視情
況經0至3個 R^{3a} 取代；

R^{3a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、
 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-$
 $S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-$
 $OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-$
 $NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-$
 $S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a
取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a
取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4
個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜
環；

R^{3b} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOR^b$ 、 $-$
 $(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^{3d}$ 、 $-$
 $(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-$
 $(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)R^{3c}$ 、 $-$
 $(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-$
 $(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、經0至3個 R^a 取代之

C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、經0至3個R^a取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-3員至14員碳環或經0至3個R^a取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至7員雜環；

R^{3c}及R^{3d}在每次出現時獨立地為氫或C₁₋₆烷基；

R⁴及R⁵獨立地為氫、鹵基、C(=O)C₁₋₄烷基、C(=O)OC₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆鹵烷基，或

R⁴及R⁵在一起為=O，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員螺碳環基環或螺雜環基環；

R⁶及R⁷獨立地為氫、C(=O)C₁₋₄烷基、C(=O)OC₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆鹵烷基；或

R⁶及R⁷在一起為=O，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員螺碳環基環或螺雜環基環；

R¹¹在每次出現時獨立地為氫、經0至3個R^f取代之C₁₋₆烷基、CF₃、經0至3個R^f取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-C₃₋₁₀環烷基、經0至3個R^d取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-苯基或經0至4個R^d取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至7員雜環；

或連接至相同氮原子之一個R¹¹與第二個R¹¹組合以形成經0至4個R^d取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的雜環；

R^a在每次出現時獨立地為氫、=O、鹵基、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_r-

$\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{O}(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c}\text{O})_t\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)_2$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{O}(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c}\text{O})_t\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^b$ 、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^b 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至7員雜環、或經0至3個 R^d 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -6員至10員碳環；

R^c 在每次出現時獨立地為經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^f 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ - C_{3-6} 環烷基或經0至3個 R^f 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -苯基；

R^d 在每次出現時獨立地為氫、 $=\text{O}$ 、鹵基、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 、 $-\text{NR}^e\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 SO_2R^c 、 $\text{SO}(\text{NR}^g)\text{R}^c$ 、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^f 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至3個 R^f 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -苯基或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^e 在每次出現時係獨立地選自氫、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、-5員至7員雜環或經0至3個 R^f 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -苯基；

R^f 在每次出現時獨立地為氫、 $=\text{O}$ 、鹵基、 CN 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{SO}(\text{NR}^g)(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 OH 、 C_{3-6} 環烷基、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ ；或視情況經取代

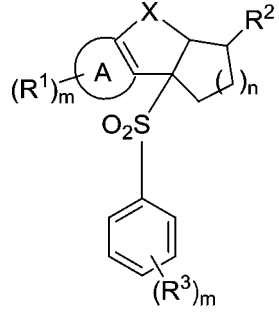
之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至10員雜環、苯基或C₃₋₆環烷基，各基團視情況經鹵基、CN、CF₃、C₁₋₆烷基或O(C₁₋₆烷基)取代；

R^g在每次出現時獨立地為氫、C₁₋₆烷基經取代之0至3個R^f、C₁₋₆鹵烷基、
基、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_r-3員至14員碳環或經0至4個R^f取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、P(O)及S(O)_p之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至7員雜環；

- m為0、1、2或3；
- n為1或2；
- p在每次出現時獨立地為0、1或2；
- q在每次出現時獨立地為2或3；且
- r為0、1、2、3或4；

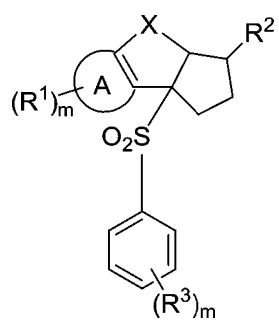
或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

在第5態樣中，本發明包含下式化合物



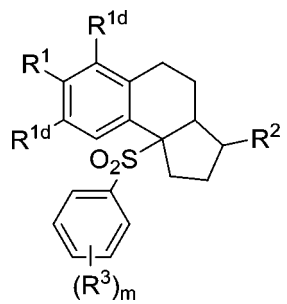
或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

在第6態樣中，本發明包含下式化合物



或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

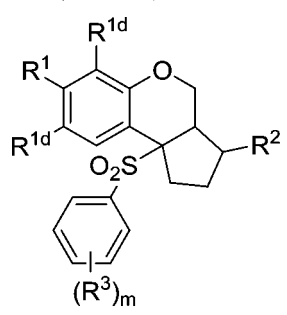
在第7態樣中，本發明包含下式化合物



其中R^{1d}在每次出現時獨立地為氫、CD₃、鹵基、CF₃、CN或C₁₋₄烷基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

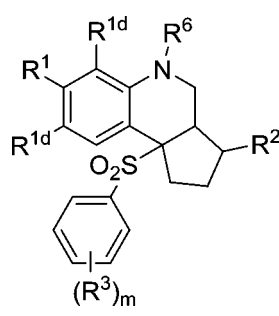
在第8態樣中，本發明包含下式化合物



其中R^{1d}在每次出現時獨立地為氫、CD₃、鹵基、CF₃、CN或C₁₋₄烷基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

在第9態樣中，本發明包含下式化合物



其中 R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、 CD_3 、鹵基、 CF_3 、CN或 C_{1-4} 烷基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

在第10態樣中，本發明包含第7態樣中之化合物，其中

R^1 為鹵基、經0至3個 R^{1a} 取代之苯基、經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^{1a} 取代之 $O-C_{1-6}$ 烷基；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、鹵基、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 或經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、 CD_3 、鹵基、 CF_3 、CN或 C_1 至 C_4 烷基；

R^2 為氫、 $-S(O)_2R^{2c}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $P(O)$ 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的5員至7員雜環；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{2b} 為氫、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至7員雜環或經0至3個 R^a 取代之-

$(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -苯基；

R^{2c} 為經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^3 在每次出現時獨立地為氫、鹵基、 N_3 、 CN 、 OR^{3b} 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{3-10} 環烷基；

R^{3a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=\text{O}$ 、鹵基、 OCF_3 、 OCHF_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至10員雜環；及

R^{3b} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^a 取代之苯基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

在第11態樣中，本發明包含第8態樣中之化合物，其中

R^1 為鹵基、經0至3個 R^{1a} 取代之苯基、經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基或

經0至3個 R^{1a} 取代之 $O-C_{1-6}$ 烷基；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、鹵基、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 或經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、 CD_3 、鹵基、 CF_3 、 CN 或 C_1 至 C_4 烷基；

R^2 為氫、 $-S(O)_2R^{2c}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $P(O)$ 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的5員至7員雜環；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{2b} 為氫、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至7員雜環或經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -苯基；

R^{2c} 為經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^3 在每次出現時獨立地為氫、鹵基、 N_3 、 CN 、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{3-10} 環烷基；

R^{3a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環；且

R^{3b} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^a 取代之苯基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

在第12態樣中，本發明包含第9態樣中之化合物，其中

R^1 為鹵基、經0至3個 R^{1a} 取代之苯基、經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^{1a} 取代之 $O-C_{1-6}$ 烷基；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、鹵基、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 或經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、 CD_3 、鹵基、 CF_3 、 CN 或 C_1 至 C_4 烷基；

R^2 為氫、 $-S(O)_2R^{2c}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、

$\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2c}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{2b}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^{2b}\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、P(O)、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的5員至7員雜環；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{2b} 為氫、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -5員至7員雜環或經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -苯基；

R^{2c} 為經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^3 在每次出現時獨立地為氫、鹵基、 N_3 、CN、 OR^{3b} 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{3-10} 環烷基；

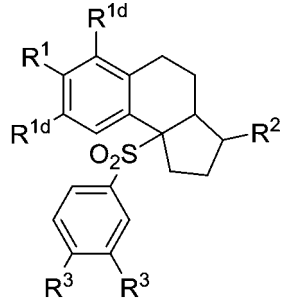
R^{3a} 在每次出現時獨立地為氫、=O、鹵基、 OCF_3 、 OCHF_2 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4

個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至10員雜環；且

R^{3b}在每次出現時獨立地為氫、經0至3個R^a取代之C₁₋₆烷基或經0至3個R^a取代之苯基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

在第13態樣中，本發明包含第10態樣中之該式化合物，



其中

R¹為經0至3個R^{1a}取代之C₁₋₆烷基或經0至3個R^{1a}取代之O-C₁₋₆烷基；

R^{1a}在每次出現時獨立地為氫、CF₃、鹵基或經0至3個R^a取代之C₁₋₆烷基；

R^{1d}在每次出現時獨立地為氫、鹵基或CN；

R²為經0至3個R^{2a}取代之C₁₋₆烷基、-C(O)OR^{2b}、-C(O)R^{2b}、-C(O)NR¹¹R¹¹、-NR^{2b}C(O)NR¹¹R¹¹、-NR^{2b}C(O)R^{2c}、NR^{2b}C(O)OR^{2c}、NR¹¹R¹¹、-NR^{2b}S(O)_pR^c或NR^{2b}S(O)_pNR¹¹R¹¹；

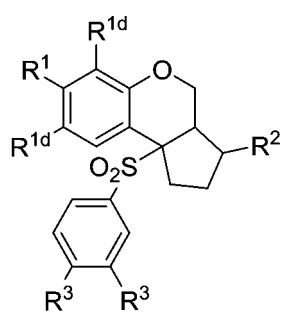
R^{2a}在每次出現時獨立地為氫或經0至3個R^a取代之C₁₋₆烷基；

R^{2b}為氫、經0至2個R^a取代之C₁₋₆烷基、經0至3個R^a取代之C₃₋₆環烷基、經0至4個R^a取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{2e}R^{2f})_r-5員至7員雜環或經0至3個R^a取代之-(CR^{2e}R^{2f})_r-苯基；

R^{2c} 為經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5$ 員至10員雜環；

R^3 在每次出現時獨立地為氫、鹵基、環丙基或 C_{1-6} 烷基；
或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

在第14態樣中，本發明包含第11態樣中之該式化合物，



其中

R^1 為經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、鹵基或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、鹵基或CN；

R^2 為經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 或 $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{2b} 為氫、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5$ 員至7員雜環或經0至3個 R^a 取代之-

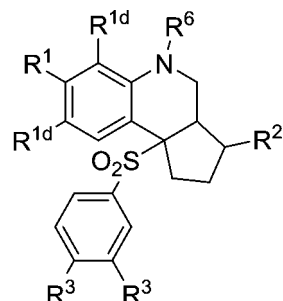
$(CR^{2e}R^{2f})_r$ -苯基；

R^{2c} 為經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^3 在每次出現時獨立地為氫、鹵基、環丙基或 C_{1-6} 烷基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

在第15態樣中，本發明包含第12態樣中之該式化合物，



其中

R^1 為經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、鹵基或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、鹵基或CN；

R^2 為經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 或 $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；

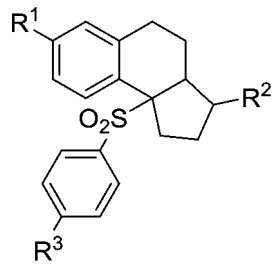
R^{2b} 為氫、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及

S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{2e}R^{2f})_r-5員至7員雜環或經0至3個R^a取代之-(CR^{2e}R^{2f})_r-苯基；

R^{2c}為經0至3個R^a取代之C₁₋₆烷基、經0至3個R^a取代之C₂₋₆烯基、經0至3個R^a取代之C₃₋₁₀環烷基、經0至3個R^a取代之C₆₋₁₀芳基或經0至4個R^a取代之含有1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{2e}R^{2f})_r-5員至10員雜環；

R³為氫、鹵基、環丙基或C₁₋₆烷基；
或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

在第16態樣中，本發明包含第13態樣中之該式化合物，



其中

R¹為經0至3個R^{1a}取代之C₁₋₆烷基或經0至3個R^{1a}取代之O-C₁₋₆烷基；

R² 為 -C(O)NR¹¹R¹¹ 、 -(CH₂)₀₋₁NHC(O)NR¹¹R¹¹ 或 -(CH₂)₀₋₁NHC(O)R^{2c}；

R^{2c}為經0至3個R^a取代之C₁₋₄烷基、經0至3個R^a取代之C₃₋₆環烷基或經0至3個R^a取代之含有1至2個選自N、O及S(O)₂之雜原子的5員至10員雜環；

R³在每次出現時獨立地為氫或鹵基；

R¹¹在每次出現時獨立地為氫、經0至2個R^f取代之C₁₋₆烷基、經0至2個R^f取代之C₄₋₆環烷基、經0至2個R^f取代之-CH₂-C₄₋₆環烷基、經0至1個R^d取代之包含碳原子及1至2個選自N、O及S(O)₂之雜原子的5員至6員雜環、

經0至2個 R^d 取代之包含碳原子及1至2個選自N、O及 $S(O)_2$ 之雜原子的- CH_2 -5員至6員雜環；

或連接至相同氮原子之一個 R^{11} 與第二個 R^{11} 組合以形成經0至2個 R^d 取代之包含碳原子及1至2個選自N、O及 $S(O)_2$ 之雜原子的雜環；

R^a 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 CF_3 、 OH 、 CH_2OH 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、經0至1個 R^f 取代之 C_{1-2} 烷基或吡啶基；

R^d 在每次出現時獨立地為氫、 $-OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 或 SO_2R^c ；

R^f 在每次出現時獨立地為氫、 CO_2H 、 CN 或 OH ；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，提供一種選自在第一態樣範圍內所例示之實例的化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

在另一態樣中，提供一種選自在上文態樣之任一者的範圍內之化合物的任意子組列表的化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及治療有效劑量之至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供一種用於製備本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物的方法。

在另一實施例中，本發明提供一種用於治療中之本發明化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種本發明化合物與其他治療劑之組合製劑，其同時、分開或依序地用於治療中。

在另一實施例中，本發明提供一種本發明化合物，其用於治療其中發炎為組分之疾病(或治療疾病之方法)，該等疾病包括(但不限於)諸如牛皮癬、類風濕性關節炎、發炎性腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、急性移植物抗宿主病、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎及多發性硬化之疾病。

定義

以下為本說明書及附隨申請專利範圍中所用之術語的定義。除非另有指示，否則本文針對基團或術語所提供之最初定義適用於整個說明書及申請專利範圍中之個別或作為另一基團之部分的基團或術語。

本發明化合物可具有一或多個不對稱中心。除非另有指示，否則本發明包括本發明化合物之所有對掌性(對映異構及非對映異構)形式及外消旋形式。化合物中亦可存在烯烴、 $C=N$ 雙鍵、及其類似物之許多幾何異構體，且本發明涵蓋所有此等穩定異構體。本發明化合物之順式及反式幾何異構體係經描述且其可經單離呈異構體之混合物或呈單獨異構體形式。本發明化合物可經單離呈光學活性或外消旋形式。如何製備光學活性形式諸如藉由解析外消旋形式或藉由自光學活性起始物質合成係此項技術所熟知。除非明確指出特定立體化學或異構體形式，否則旨在包括結構之所有對掌性(對映異構及非對映異構)及外消旋形式以及所有幾何異構體形式。

當任何變數(例如， R^3)出現在化合物之任何組分或化學式中超過一次時，其定義在每次出現時係獨立於其每個其他次出現之定義。因此，例如，若顯示基團經0至2個 R^3 取代，則該基團可視情況經至多兩個 R^3 基團取代，且 R^3 在每次出現時係獨立地選自 R^3 之定義。此外，只要取代基及/或變數之組合會導致穩定化合物，此等組合就是被允許的。

當顯示取代基之鍵跨過環中連接兩個原子之鍵時，則此取代基可鍵

連至該環上之任何原子。當所例舉之取代基無指示該取代基鍵連至給定式化合物之剩餘部分的原子時，則該取代基可經由該取代基上之任何原子進行鍵連。只要取代基及/或變數之組合會導致穩定化合物，此等組合就是被允許的。

若本發明化合物中存在氮原子(例如，胺)，則此等氮原子可藉由使用氧化劑(例如，MCPBA及/或過氧化氫)處理轉化成N-氧化物以獲得本發明之其他化合物。因此，將所示及所主張之所有氮原子視為涵蓋所示氮原子及其N-氧化物(N→O)衍生物兩者。

根據此項技術中所用之慣例，本文在結構式中使用  描繪作為該部分或取代基與核心或主鏈結構之附接點的鍵。

不在兩個字母或符號之間的連接號「-」係用於指示取代基之附接點。例如，-CONH₂係通過碳原子進行附接。

提及式I化合物之特定部分的術語「視情況經取代」係指具有0、1、2或更多個取代基之部分。例如，「視情況經取代之烷基」涵蓋如下文所定義之「烷基」及「經取代烷基」兩者。熟習此項技術者應瞭解，就含有一或多個取代基之任何基團而言，此等基團並非旨在引入空間上不實際、合成上不可行及/或本質上不穩定之任何取代或取代模式。

如本文所用，術語「至少一個化學實體」與術語「化合物」可互換。

如本文所用，術語「烷基」或「伸烷基」旨在包括具有指定數量之碳原子的分支鏈及直鏈飽和脂族烴基團。例如，「C₁₋₁₀烷基」(或伸烷基)旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉及C₁₀烷基。另外，例如，「C₁至C₆烷基」表示具有1至6個碳原子之烷基。烷基可係未經取代或

經取代使得其一或多個氫由另一化學基團(例如，視情況例如經烷基、鹵基或鹵烷基取代之芳基或雜芳基)置換。實例烷基包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如，正丙基及異丙基)、丁基(例如，正丁基、異丁基、第三丁基)、戊基(例如，正戊基、異戊基、新戊基)及其類似基團。

「烯基」或「伸烯基」旨在包括直鏈或分支鏈組態之烴鏈，其具有一或多個可出現在沿該鏈之任何合適點位的碳-碳雙鍵。例如，「C₂₋₆烯基」(或伸烯基)旨在包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烯基。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基及其類似基團。

「炔基」或「伸炔基」旨在包括直鏈或分支鏈兩種組態之烴鏈，其具有一或多個可出現在沿該鏈之任何合適點位的碳-碳三鍵。例如，「C₂₋₆炔基」(或伸炔基)旨在包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆炔基；諸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。

熟習此項技術者應明瞭，當本文使用名稱「CO₂」時，其旨在係指基團 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$ 。

當術語「烷基」係與另一基團一起使用時，諸如「芳基烷基」，此結合更具特異性地定義該經取代之烷基將包含之取代基中的至少一者。例如，「芳基烷基」係指如上文所定義之經取代烷基，其中取代基中至少一者為芳基，諸如苯基。因此，術語芳基(C₀₋₄)烷基包括具有至少一個芳基取代基之經取代低碳數烷基且亦包括直接與另一基團鍵連之芳基，即芳基(C₀)烷基。術語「雜芳基烷基」係指如上文所定義之經取代烷基，其中取

代基中至少一者為雜芳基。

當提及經取代之烯基、炔基、伸烷基、伸烯基或伸炔基時，此等基團係經如上文針對經取代烷基所定義之一至三個取代基取代。

術語「烷氧基」係指經如本文所定義之烷基或經取代之烷基所取代之氧原子。例如，術語「烷氧基」包括基團-O-C₁₋₆烷基，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基及其類似基團。「低碳數烷氧基」係指具有一至4個碳之烷氧基。

應瞭解，將由熟習此項技術者做出對所有基團(包括例如，烷氧基、硫代烷基及烷基烷基)之選擇以提供穩定化合物。

如本文所用，術語「經取代」意指所指定之原子或基團上之任何一或多個氫係經所指示基團之選擇置換，限制條件為不超過所指定之原子的正常價態。當取代基為側氧基或酮基(即，=O)時，則原子上之2個氫被置換。芳族部分係不存在酮基取代基。除非另有說明，否則將取代基命名至核心結構中。例如，應瞭解，當(環烷基)烷基列為可能取代基時，此取代基與核心結構之附接點係在烷基部分中。如本文所用，環雙鍵係在兩個相鄰環原子之間形成之雙鍵(例如，C=C、C=N或N=N)。

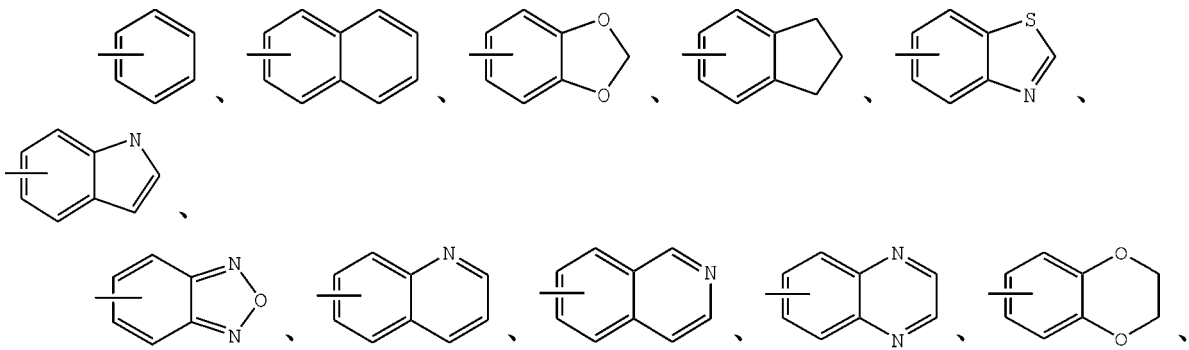
只要取代基及/或變數之組合會導致穩定化合物或適用合成中間體，此等組合就是被允許的。穩定化合物或穩定結構意在暗指足夠穩固能經受自反應混合物單離達到適用純度及後續調配成有效治療劑之化合物。本發明所述化合物較佳不含有N-鹵基、S(O)₂H或S(O)H基團。

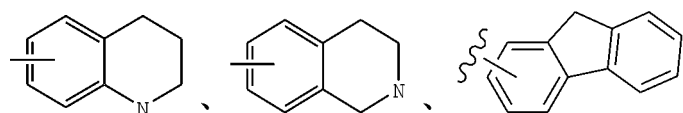
術語「環烷基」係指環化之烷基，其包括單環、雙環或多環環系。

C₃₋₇環烷基旨在包括C₃、C₄、C₅、C₆及C₇環烷基。實例環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、降莰基及其類似基團。如本文所用，「碳環」、「碳環基」或「碳環殘基」意指任何穩定的3員、4員、5員、6員或7員單環或雙環或7員、8員、9員、10員、11員、12員或13員雙環或三環烴環，其中任一者可係飽和、部分不飽和、不飽和或芳香族。此等碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷、[2.2.2]雙環辛烷、萸基、苯基、萘基、二氫萘基、金剛烷基、蒽基及四氫萘基(四氫化萘)如上所示，碳環之定義亦包括橋聯環(例如，[2.2.2]雙環辛烷)。除非另外說明，否則較佳碳環為環丙基、環丁基、環戊基、環己基及苯基。當使用術語「碳環」時，其旨在包括「芳基」。當一或多個碳原子連接兩個非相鄰碳原子時，出現橋聯環。較佳橋為一或兩個碳原子。應注意，橋總是使單環轉化成雙環。當環經橋聯時，針對該環所例舉之取代基亦可存在於該橋上。

術語「芳基」係指在環部分中具有6至12個碳員子之單環或雙環芳族烴基，諸如苯基及萘基，其等各可係經取代。

因此，芳基之實例包括：

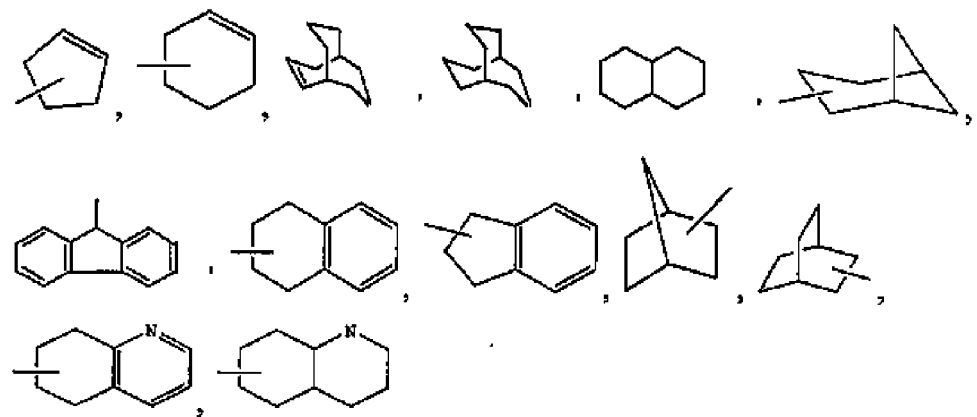


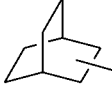


(茱基)及其類似基團，其等

視情況可在任何可用碳或氮原子上經取代。較佳芳基為視情況經取代之苯基。

因此，在式I化合物中，術語「環烷基」包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、雙環辛基等，以及以下環系：



及其類似基團，其等視情況可在環之任何可用原子上經取代。較佳環烷基包括環丙基、環戊基、環己基及 。

術語「鹵基」或「鹵素」係指氯、溴、氟及碘。

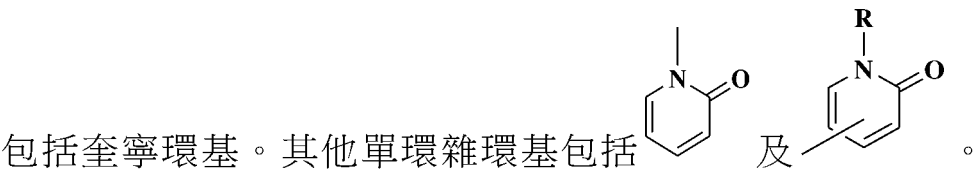
術語「鹵烷基」意指具有一或多個鹵基取代基之經取代烷基。例如，「鹵烷基」包括單、二及三氟甲基。

術語「鹵烷氧基」意指具有一或多個鹵基取代基之烷氧基。例如，「鹵烷氧基」包括OCF₃。

術語「雜環(heterocycle/heterocyclo/heterocyclic)」、「雜環烷基」或「雜環基」可互換地使用，且係指經取代或未經取代之3員至7員單環基團、7員至11員雙環基團及10員至15員三環基團，其中環中至少一者具有至少一個雜原子(O、S或N)，該含雜原子之環較佳具有1、2或3個選自O、S及N之雜原子。含有雜原子之該基團之各環可含有一或兩個氧或硫原

子及/或一至四個氮原子，限制條件為各環中之雜原子的總數為四個或更少，且其他限制條件為環含有至少一個碳原子。氮及硫原子可視情況經氧化及氮原子可視情況經四級胺化。完成雙環及三環基團之稠環可僅含有碳原子且可係飽和、部分飽和或完全不飽和。雜環基團可附接至任何可用氮原子或碳原子上。如本文所用，術語「雜環」、「雜環烷基」及「雜環基」包括如下文所定義之「雜芳基」。

除下文所述之雜芳基外，例示性單環雜環基團包括氮雜環丁基、吡咯啉基、氧雜環丁基、咪唑啉基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、四氫呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、2-側氧基氮呋基、氮呋基、1-吡啶酮基、4-哌啶酮基、四氫哌喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞砷、噻嗎啉基砷、1,3-二氧戊環及四氫-1,1-二氧噻吩基及其類似基團。例示性雙環雜環基團



術語「雜芳基」係指在至少一個環上具有至少一個雜原子(O、S或N)之經取代或未經取代的芳族5員或6員單環基團、9員或10員雙環基團及11員至14員三環基團，該含雜原子之環較佳具有1、2或3個選自O、S及N之雜原子。含有雜原子之雜芳基之各環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，限制條件為各環中之雜原子的總數為四個或更少且各環具有至少一個碳原子。完成雙環及三環基團之稠環可僅含有碳原子且可係飽和、部分飽和或不飽和。氮及硫原子可視情況經氧化及氮原子可視情況經四級胺化。為雙環或三環之雜芳基必須包含至少一個全芳族環，但其他稠環或環可為芳族或非芳族。雜芳基可連接至任何環之任何可用氮原子或碳

原子上。當價態允許時，若該其他環為環烷基或雜環，則其另外視情況經=O (側氧基)取代。

例示性單環雜芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、三嗪基及其類似基團。

例示性雙環雜芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基、喹啉基、喹噁啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(furopyridyl)、二氫異吲哚基、四氫喹啉基及其類似基團。

示例性三環雜芳基包括咔唑基、苯并吲哚基、啡啉基、吡啶基、菲啶基、吡基及其類似基團。

除非另有指示，否則當提及具體命名之芳基(例如，苯基)、環烷基(例如，環己基)、雜環(例如，吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基)或雜芳基(例如，四唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基及呋喃基)時，該提及旨在包括在適當時具有0至3個，較佳0至2個選自上文針對芳基、環烷基、雜環及/或雜芳基所述之彼等之取代基的環。

如本文所用，術語「碳環(carbocycle/carbocyclic)」或「碳環基(carbocyclyl)」係指飽和或不飽和單環或雙環，其中所有環之所有原子皆為碳。因此，該術語包括環烷基及芳基環。單環碳環具有3至6個環原子，更典型地具有5或6個環原子。雙環碳環具有7至12個環原子，例如，排成雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]體系，或9或10個環原子排成雙環[5,6]或[6,6]體系。單環及雙環碳環之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊

-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-3-烯基、苯基及萘基。碳環可係經取代，在此情況中取代基係選自上文針對環烷基及芳基所述之彼等。

術語「雜原子」應包括氧、硫及氮。

當本文使用術語「不飽和」來描述環或基團時，該環或基團可為完全不飽和或部分不飽和。

在整篇說明書中，基團及其取代基由熟習此項技術者進行選擇以提供穩定部分及化合物及適用作醫藥上可接受之化合物的化合物及/或適用於製備醫藥上可接受之化合物的中間體化合物。

式I化合物可以游離形式(無離子化)存在或可形成鹽，其等亦係在本發明範圍內。除非另有指示，否則應瞭解對本發明化合物之提及包括對游離形式及其鹽之提及。術語「鹽」表示與無機及/或有機酸及鹼形成之酸式鹽及/或鹼式鹽。此外，例如，當式I化合物含有鹼性部分(諸如胺或吡啶或咪唑環)及酸性部分(諸如羧酸)時，術語「鹽」可包括兩性離子(內鹽)。醫藥上可接受(即，非毒性、生理上可接受)之鹽較佳為諸如(例如)可接受金屬及胺鹽，其中陽離子對該鹽之毒性及生物活性無顯著貢獻。然而，其他鹽可係適用於(例如)可在製備期間使用之單離或純化步驟，且因此涵蓋於本發明範圍內。可(例如)藉由使式I化合物與一定量(諸如當量)之酸或鹼在諸如鹽在其中沉澱之介質或在水性介質中反應其後接著冷凍乾燥來形成式I化合物之鹽。

例示性酸加成鹽包括乙酸鹽(諸如與乙酸或三鹵乙酸(例如，三氟乙酸)形成之彼等)、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟

腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、雙葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫氯化物(與氫氯酸形成)、氫溴化物(與溴化氫形成)、氫碘化物、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽(與馬來酸形成)、甲磺酸鹽(與甲磺酸形成)、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽(諸如與硫酸形成之彼等)、磺酸鹽(諸如此處所提及之彼等)、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate)(諸如甲苯磺酸鹽(tosylate))、十一烷酸鹽及其類似基團。

例示性鹼式鹽包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽；鋇鹽、鋅鹽及鋁鹽；與有機鹼(例如，有機胺)之鹽，諸如三烷基胺(諸如三乙胺)、普魯卡因(procaine)、二苄基胺、N-苄基-β-苯乙胺、1-安非胺、N,N'-二苄基仲乙基-二胺、脫氫松香胺、N-乙基哌啶、苄胺、二環己基胺或類似醫藥上可接受之胺；及與胺基酸之鹽，諸如精胺酸、離胺酸及其類似胺基酸。可用諸如以下之試劑對鹼性含氮基團進行四級胺化：低碳數烷基鹵化物(例如，甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷酯(例如，硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯及二戊酯)、長鏈鹵化物(例如，癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如，苄基及苯乙基溴化物)及其他試劑。鹼基鹽包括單鹽酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽或硝酸鹽。

本文所用之片語「醫藥上可接受」係指在合理範圍的醫療判斷下，適於與人體及動物組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、或其他問題或併發症，符合合理效益/風險比值之彼等化合物、物質、組合物及/或劑

型。

如本文所用，「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母化合物係藉由製備其酸或鹼鹽進行改質。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼基(諸如胺)之礦物鹽或有機酸鹽；及酸基(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽。醫藥上可接受之鹽包括自(例如)非毒性無機或有機酸形成之母化合物之習知非毒性鹽或四級銨鹽。例如，此等非毒性鹽包括彼等衍生自以下無機酸之鹽：諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸及硝酸；及製備自以下有機酸之鹽：諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸及羥乙基磺酸及其類似酸。

可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母化合物合成本發明之醫藥上可接受之鹽。一般而言，此等鹽可藉由使游離酸或鹼形式之此等化合物與化學計量量之合適鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者的混合物中反應進行製備；一般而言，非水介質如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈係較佳的。合適鹽之列表可見於 **Remington's Pharmaceutical Sciences**，第18版，**Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)**，其揭示內容係以引用之方式併入本文中。

涵蓋呈混合物或呈純或實質上純形式之本發明化合物之所有立體異構體。立體異構體可包括通過具有一或多個對掌性原子而為光學異構體之化合物，以及憑藉圍繞一或多個鍵之受限旋轉而為光學異構體之化合物(阻轉異構體)。本發明化合物之定義包括所有可能立體異構體及其混合

物。其極特別包括外消旋形式及具有特定活性之單離之光學異構體。外消旋形式可依物理方法諸如(例如)分級結晶、非對映異構衍生物之分離或結晶、或藉由對掌性管柱層析法分離進行解析。個別光學異構體可自外消旋異構體以諸如(例如)與光學活性酸形成鹽接著結晶之習知方法獲得。式I化合物之一種對映異構體可顯示與另一種對映異構體相比更優異之活性。

本發明旨在包括出現在本發明化合物中之原子的所有同位素。同位素包括彼等具有相同原子序數但具有不同質量數之原子。舉例而言但非限制地，氫之同位素包括氕及氘。碳之同位素包括 ^{13}C 及 ^{14}C 。通常，可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由與彼等本文所述者類似之方法，使用適當同位素標記試劑代替否則使用的非標記試劑來製備本發明之同位素標記化合物。

亦涵蓋本發明化合物之前藥及溶劑合物。術語「前藥」表示在投與個體時，藉由代謝或化學過程經歷化學轉化以產生式I化合物、及/或其鹽及/或溶劑合物之化合物。任何將在活體內轉化以提供生物活性劑(即，式I化合物)之化合物係屬於本發明之範圍及精神內的前藥。例如，含有羧基之化合物可形成生理上可水解之酯，其可藉由在體內水解獲得式I化合物本身而充作前藥。此等前藥較佳經口投與，因為在許多情況下水解主要在消化酶的作用下發生。當酯本身為活性時，或在水解係在血液中發生之彼等情況中，可使用非經腸投與。含有羧基之式I化合物的生理上可水解之酯的實例包括 C_{1-6} -烷基苄基、4-甲氧基苄基、二氫茛基、鄰苯二甲醯基、甲氧基甲基、 C_{1-6} -醯氧基- C_{1-6} -烷基(例如，乙醯氧基甲基、特戊醯氧基甲基或丙醯氧基甲基)、 C_{1-6} -烷氧羰氧基- C_{1-6} -烷基(例如，甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘胺醯氧基甲基、苯基甘胺醯氧基甲基、

(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)-甲基)及在(例如)青黴素及頭孢菌素技術中所用之其他熟知生理上可水解之酯。此等酯可藉由此項技術中已知之習知技術進行製備。

含有羥基之化合物亦可形成生理上可裂解之酯、縮醛或縮酮，其可藉由在體內水解獲得式I化合物本身而充作前藥。含有羥基之式I化合物的生理上可水解之酯、縮醛及縮酮的實例包括其中羥基之氫經以下基團置換之化合物：乙醯基、丙醯基、丁醯基、特戊醯基、羥基乙醯基、羥基丙醯基、胺基乙醯基、丙胺醯基、 β -丙胺醯基、天冬胺醯基、天冬醯胺醯基、麩胺醯基、麩醯胺醯基、精胺醯基、離胺醯基、絲胺醯基、二羥基磷醯基、羥基磺醯基、二羥基磷醯氧基甲基、1-二羥基磷醯氧基乙基、羥基磺醯氧基、1-羥基磺醯氧基乙基、乙醯氧基甲基、1-乙醯氧基乙基、視情況2-經取代之2-胺基醯氧基甲基及其類似基團。亦涵蓋此等前藥之鹽形式，例如胺基醯基酯或胺基醯氧基甲基縮醛之酸加成鹽(諸如鹽酸鹽)、二羥基磷醯基或二羥基磷醯氧基甲基衍生物之單或二鈉鹽、或氧基磺醯氧基或羥基磺醯氧基甲基衍生物之鈉鹽。此等酯、縮醛及縮酮可藉由此項技術中已知之習知技術進行製備。

前藥之多種形式係此項技術中所熟知。對於此等前藥衍生物之實例，參見：

a) Bundgaard, H. 編，Design of Prodrugs, Elsevier (1985)；及 Widder, K. 等人編，Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985)；

b) Bundgaard, H. 第5章「Design and Application of Prodrugs」，Krosgaard-Larsen, P. 等人編，A Textbook of Drug Design and

Development，第113至191頁，Harwood Academic Publishers (1991)；
及

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992)，

其等各係以引用之方式併入本文中。

式I化合物及其鹽可呈其等之互變異構形式存在，其中氫原子轉置至分子之其他部分且分子之原子之間的化學鍵因此而重排。應瞭解，所有互變異構形式(只要其等存在)係包含於本發明內。另外，本發明化合物可具有反式及順式異構體。

應進一步瞭解，式I化合物之溶劑合物(例如，水合物)亦係在本發明範圍內。溶劑化之方法係此項技術中所通常已知。

調配物/組合物

本發明之另一態樣係一種醫藥組合物，其包含如本文所述之化合物、立體異構形式、醫藥鹽、溶劑合物或水合物。本文所述之醫藥組合物通常包含本文所述之化合物與醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組合。此等組合物係實質上不含非醫藥上可接受之組分，所含非醫藥上可接受之組分的含量係低於在申請本申請案時由美國監管要求所允許之量。在此態樣的一些實施例中，若化合物係溶解或懸浮於水中，則組合物進一步視情況包含其他醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。在其他實施例中，本文所述醫藥組合物為固體醫藥組合物(例如，錠劑、膠囊等)。

此等組合物可以在醫藥領域中熟知之方式進行製備，且可以多種途徑進行投與，取決於需要局部抑或全身治療以及所治療之區域。投與可為局部(包括眼部及至粘膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)、肺部(例如，通過吸入或吹入粉末或氣霧劑，包括通過霧化器；氣管內、鼻內、表皮及經

皮)、眼部、經口或非經腸。眼部遞送之方法可包括局部投與(眼藥水)、結膜下、眼周或玻璃體內注射或通過球囊導管或手術置入結膜囊中之眼用嵌入劑引入。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌內注射或輸注；或顱內(例如，鞘內或室內)投與。非經腸投與可係呈單一單次劑量之形式，或可係(例如)通過連續灌注泵。用於局部投與之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體劑及散劑。習知醫藥載劑、水性粉末或油性基劑、增稠劑及其類似物可係必要或所需。

醫藥組合物亦可包含一或多種上文所述之化合物(作為活性成分)與一或多種醫藥上可接受之載劑組合。在製備本文所述組合物中，活性成分通常係呈(例如)膠囊、藥囊、紙或其他容器之形式與賦形劑混合，經賦形劑稀釋或密封於此載劑內。當賦形劑充作稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體物質，其可作為活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可係呈以下形式：錠劑、丸劑、散劑、口含劑、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮劑、乳劑、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體或含於液體介質中)、含有(例如)至多10重量%之活性化合物的軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌封裝散劑。

在製備調配物中，活性化合物可在與其他成分合併之前進行研磨以提供適當粒徑。若活性化合物係實質上不可溶，則其可研磨至粒徑小於200網目。若活性化合物係實質上水溶性，則可通過研磨調整粒徑以提供實質上均勻之調配物分佈，例如，約40網目。

合適賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維

維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包含：潤滑劑，諸如滑石粉、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化及懸浮劑；防腐劑，諸如甲基-及丙基羥基-苯甲酸酯；甜味劑；及調味劑。本文所述之組合物可進行調配以便在藉由使用此項技術中已知之程序投與至個體後提供快速、持續或延遲釋放的活性成分。

活性化合物可在寬劑量範圍內有效且通常係以醫藥上有效量進行投與。然而應瞭解，實際投與之化合物量將由醫師根據相關狀況(包括待治療之病狀、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別個體之年齡、體重及反應、個體症狀之嚴重程度及其類似者)來決定。

對於製備諸如錠劑之固體組合物而言，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本文所述化合物之均勻混合物的固體預調配組合物。當提及此等預調配組合物均勻時，活性成分通常係均勻分散於整個組合物使得該組合物可易於細分為同樣有效之單元劑型(諸如錠劑、丸劑及膠囊)。隨後將此固體預調配物細分為上述類型之含有(例如)0.1至約500 mg之本文所述活性成分的單元劑型。

可包覆或以其他方式配混之錠劑或丸劑以提供可提供長期作用之優點之劑型。例如，錠劑或丸劑可包括內部劑量及外部劑量組分，後者係呈前者上之外殼之形式。可藉由有助於抵抗於胃中分解並容許內部組分完整進入十二指腸中或延遲釋放之腸層分離該等兩種組分。多種材料可用於此類腸層或包衣，此類材料包含大量聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨臘醇及乙酸纖維素之材料的混合物。

其中可併入化合物及組合物用於經口或注射投與之液體形式包括水溶液、經適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液、及含食用油(諸如棉籽

油、芝麻油、椰子油或花生油)之調味乳劑、以及酞劑及類似醫藥媒劑。

用於吸入或吹入之組合物包含含于醫藥上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮劑、及散劑。液體或固體組合物可含有如前所述之合適之醫藥上可接受的賦形劑。在一些實施例中，組合物係針對局部或全身性作用藉由經口或鼻呼吸途徑投與。可通過使用惰性氣體將組合物霧化。經霧化之溶液可直接呼吸自霧化裝置或霧化裝置可附接至面罩帷罩或間歇性正壓呼吸機。可自以適當方式遞送調配物之裝置經口或經鼻投與溶液、懸浮劑或散劑組合物。

投與至個體之化合物或組合物的量將視以下因素而變化：所投與之化合物或組合物、投與之目的(諸如預防或治療)、個體之狀態、投與之方式、及其類似者。在治療應用中，組合物可以足以治癒或至少部分阻止疾病及其併發症之症狀的量投與至已罹患疾病之個體。有效劑量將取決於所治療之疾病病狀以及主治醫師根據諸如疾病之嚴重程度、個體之年齡、體重及一般狀況等因素的判斷。

投與至個體之組合物可係呈上述醫藥組合物之形式。此等組合物可藉由習知滅菌技術進行滅菌，或可進行無菌過濾。水溶液可經包裝以照現況使用、或經凍乾，在投與之前，將凍乾製劑與無菌水性載劑合併。化合物製劑之pH通常將在3與11之間，更佳5至9及最佳7至8。應瞭解，某些前述賦形劑、載劑或穩定劑之使用將導致醫藥鹽之形成。

化合物之治療劑量可根據(例如)進行治療之特定用途、化合物之投與方式、個體之健康及狀況、及開立處方醫師之判斷而變化。本文所述化合物在醫藥組合物中之比例或濃度可根據許多因素而變化，包括劑量、化學特性(例如，疏水性)及投與途徑。例如，可在含有約0.1至約10% w/v之用

於非經腸投與之化合物的水性生理緩衝溶液中提供本文所述化合物。一些典型劑量範圍為每天約1 µg/kg至約1 g/kg體重。在一些實施例中，劑量範圍為每天約0.01 mg/kg至約100 mg/kg體重。劑量可能取決於諸如以下之變數：疾病或病症之進展的類型及程度、特定個體之整體健康狀況、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之調配物及其投與途徑。可自源於活體外或動物模型試驗系統之劑量-反應曲線外推出有效劑量。

效用

本發明化合物係適用於預防、診斷及治療人類或動物之多種醫學病症。該等化合物係用於，相對在不存在相同化合物下之ROR γ 受體而言，抑制或減少與ROR γ 受體相關聯之一或多種活性。因此，在本發明之一態樣中，治療個體之選自自體免疫疾病或病症、哮喘、過敏性炎症或病症、代謝疾病或病症及癌症之疾病或病症的方法包括，向該個體投與治療有效量之如本文所述之式(I)化合物、立體異構形式、N-氧化物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或醫藥組合物。參見(例如) L.A. Solt等人，「Action of RORs and their ligands in (patho)physiology」，Trends Endocrinol. Metab. 2012, 23 (12): 619-627；M.S. Maddur等人，「Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies」，Am. J. Pathol. 2012年7月;181(1):8-18；及A.M. Jetten，「Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism」，Nucl. Recept. Signal. 2009;7:e003，其等各係以全文引用之方式併入本文中，以及在先前技術部分中所討論之參考文獻。在某些實施例中，自體免疫疾病或病症係選自類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、牛皮癬及牛皮癬性

關節炎、多發性硬化、發炎性腸病及狼瘡。在某些實施例中，過敏性疾病或病症係選自過敏性鼻炎及皮炎。在某些實施例中，代謝疾病或病症係選自肥胖、肥胖誘導之胰島素抗性及II型糖尿病。

在某些實施例中，該疾病或病症為類風濕性關節炎。參見(例如)上文所引用之L.A. Solt等人，以及在先前技術部分中所討論之參考文獻。

在其他實施例中，該疾病或病症為多發性硬化。參見(例如) L. Codarri 等人，「ROR γ t drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation」, Nat. Immunol., 2011年6月;12(6):560-7，其係以全文引用之方式併入本文中，以及在先前技術部分中所討論之參考文獻。

在其他實施例中，該疾病或病症為僵直性脊椎炎。參見(例如) E. Toussiot, 「The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases」, Inflamm. Allergy Drug Targets, 2012年4月;11(2):159-68，其係以全文引用之方式併入本文中，以及在先前技術部分中所討論之參考文獻。

在其他實施例中，該疾病或病症為發炎性腸病。參見(例如) M. Leppkes 等人，「RORgamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F」, Gastroenterology, 2009年1月;136(1):257-67，其係以全文引用之方式併入本文中，以及在先前技術部分中所討論之參考文獻。

在其他實施例中，該疾病或病症為狼瘡。參見(例如) K. Yoh等人，「Overexpression of ROR γ t under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic

mice」, Eur. J. Immunol., 2012年8月;42(8):1999-2009, 其係以全文引用之方式併入本文中, 以及在先前技術部分中所討論之參考文獻。

在其他實施例中, 該疾病或病症為牛皮癬。參見(例如) S. Pantelyushin等人, 「ROR γ t+ innate lymphocytes and $\gamma\delta$ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice」, J. Clin. Invest., 2012年6月1日;122(6):2252-6; 及S.P. Raychaudhuri, 「Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis」, Clin. Rev. Allergy Immunol., 2013; 44(2): 183-193, 其等各係以全文引用之方式併入本文中, 以及在先前技術部分中所討論之參考文獻。

在其他實施例中, 該疾病或病症為牛皮癬性關節炎。參見(例如)如上文所引用之S.P. Raychaudhuri, 以及在先前技術部分中所討論之參考文獻。

在其他實施例中, 該疾病或病症為移植物抗宿主病(GVHD)。Y. Yu等人, 「Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and ROR γ t in mice」, Blood, 2011年11月3日;118(18):5011-20, 其係以全文引用之方式併入本文中, 以及在先前技術部分中所討論之參考文獻。

在其他實施例中, 該疾病或病症為自體免疫葡萄膜炎。參見(例如) R. Horai等人, 「Cytokines in autoimmune uveitis」, J. Interferon Cytokine Res., 2011年10月;31(10):733-44, 其係以全文引用之方式併入本文中, 以及在先前技術部分中所討論之參考文獻。

在其他實施例中, 該疾病或病症為肥胖及/或胰島素抗性。參見(例如) B. Meissburger等人, 「Adipogenesis and insulin sensitivity in

obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma」，EMBO Mol. Med., 2011年11月;3(11):637-51，其係以全文引用之方式併入本文中，以及在先前技術部分中所討論之參考文獻。

在其他實施例中，該疾病或病症為黑色素瘤。參見(例如) Purwar R 等人，Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. Nat. Med., 2012年7月:18:1248-53，其係以全文引用之方式併入本文中，以及在先前技術部分中所討論之參考文獻。

在某些態樣中，藉由使用本發明化合物進行診斷、治療或預防之醫學病症可為(例如)自體免疫病症。在其他實施例中，通過使用本發明化合物進行診斷、治療或預防之病症可為發炎病症。例如，在某些實施例中，該病症係選自關節炎、糖尿病、多發性硬化、葡萄膜炎、類風濕性關節炎、牛皮癬、哮喘、支氣管炎、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病、動脈粥樣硬化、幽門螺杆菌(*H. pylori*)感染及發炎性腸病。在其他實施例中，該病症係選自克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、口炎性腹瀉及食物過敏。在其他實施例中，該病症為實驗性自體免疫腦脊髓炎、咪喹莫特誘導之牛皮癬、結腸炎或過敏性呼吸道疾病。

如本文所用，片語「治療有效量」係指引發由研究人員、獸醫、醫院醫生或其他醫師在組織、系統、動物、個體或人體中尋求之生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量。

在某些實施例中，治療有效量可係適於以下之量：(1)預防疾病；例如，預防可能易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或顯示疾病之病理學或徵候學之個體的疾病、病狀或病症；(2)抑制疾病；例如，抑制正在經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理學或徵候學之個體的疾病、病狀或病症；

(3)改善疾病；例如，改善正在經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理學或徵候學之個體的疾病、病狀或病症(即，逆轉病理學及/或徵候學)，諸如減少疾病之嚴重程度。

如本文所用，術語「治療」意指(i)改善所提及之疾病狀態，例如，改善正在經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理學或徵候學之個體的疾病、病狀或病症(即，逆轉或改良病理學及/或徵候學)，諸如減少疾病之嚴重程度；(ii)引發由研究人員、獸醫、醫院醫生或其他醫師在組織、系統、動物、個體或人體中所尋求之生物或醫學反應；或(iii)抑制所提及之疾病狀態；例如，抑制正在經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理學或徵候學之個體的疾病、病狀或病症。

【實施方式】

製備方法

本發明化合物可藉由熟習有機化學技術者可用之許多方法進行合成。下文描述製備本發明化合物之一般合成反應圖。此等反應圖係說明性而非意在限制熟習此項技術者可用來製備本文所揭示之化合物的可能技術。熟習此項技術者將明瞭製備本發明化合物之不同方法。藉由一般反應圖中所述之方法製備本發明化合物之實例係在下文實例部分給出。同掌性實例之製備可藉由熟習此項技術者已知之技術來進行。例如，同掌性化合物可藉由對掌性相製備型HPLC分離外消旋產物或非對映異構體來製備。或者，實例化合物可藉由已知方法進行製備，以獲得對映異構性或非對映異構性富集之產物。

在此部分中所述之反應及技術係在對所使用之試劑及材料而言適當且適於所影響之轉化的溶劑中進行。同樣，在下文所給之合成方法描述

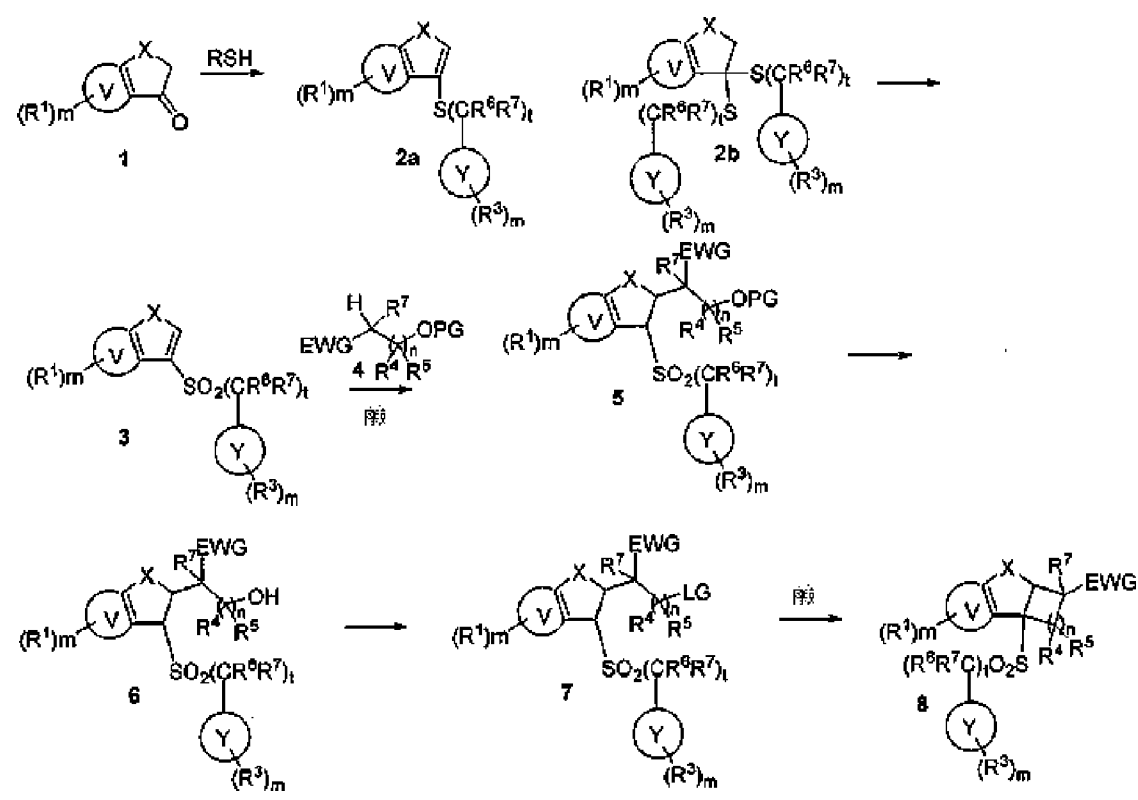
中，應瞭解，所有所提出之反應條件(包括溶劑選擇、反應氣壓、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)係經選擇作為彼等反應之標準條件，其應係熟習此項技術者所輕易明瞭。熟習有機合成技術者應瞭解，分子之多種部分中存在之官能度必須與所提出之試劑及反應相容。熟習此項技術者將輕易明瞭與反應條件相容之取代基的此等限制，其中當存在不相容取代基時，需要替代物。有時需要判斷是否修改合成步驟的順序或選擇特定製程方案代替另一者以獲得所需之本發明化合物。亦應瞭解，規劃此領域中之任一合成途徑的另一主要考慮因素為審慎選擇用於保護存在於本發明所述化合物中之反應性官能基的保護基。對於受過訓練之醫師而言描述許多備選方案的權威說明為 Wuts 及 Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley and Sons (2007)。

在反應圖中顯示之取代基不一定對應於在發明內容或申請專利範圍中所中之彼等取代基。

製備化合物**8**之方法係顯示於反應圖**1**中。經適當官能化之羰基化合物**1** (其係市面上可獲得，或可使用文獻中已知之多種方法進行合成；參見(例如)：Eur. J. Med. Chem. 2015, 90, 834；Science of Synthesis 2007, 31a, 1097；PCT Int. Appl. 2014/138484；Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 240；Eur. J. Med. Chem. 2013, 69, 490；或PCT Int. Appl. 2013/178322)可在諸如HCl或TiCl₄之酸的存在下與適當硫醇反應以提供乙烯基硫化物**2a**、酮縮硫醇**2b**或**2a**與**2b**之混合物。硫化物**2a**、酮縮硫醇**2b**或**2a**與**2b**之混合物的氧化可使用諸如間氯過氧苯甲酸之試劑來完成以提供磺**3**。可將經保護之碳醇**4** (其中EWG為拉電子基團，例如，羧酸酯或NO₂，且PG為諸如(例如)第三丁基二甲基甲矽烷基之合適碳醇保護基)與

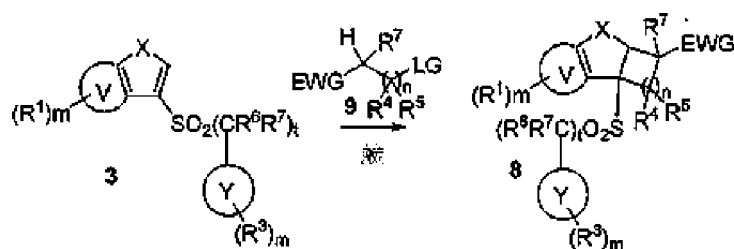
諸如二異丙基醯胺鋰或雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰之強鹼處理以形成對應陰離子，其可與磺3反應以提供經保護之碳醇5。可使用合適條件(例如，若PG為第三丁基二甲基甲矽烷基，則使用HCl處理)移除保護基以提供碳醇6。6之甲醇基可例如藉由使用甲磺醯氯及三乙胺處理轉化為化合物7之合適離去基團LG，諸如甲磺酸酯基。使用諸如第三丁醇鉀之鹼處理7可提供三環化合物8。

反應圖1



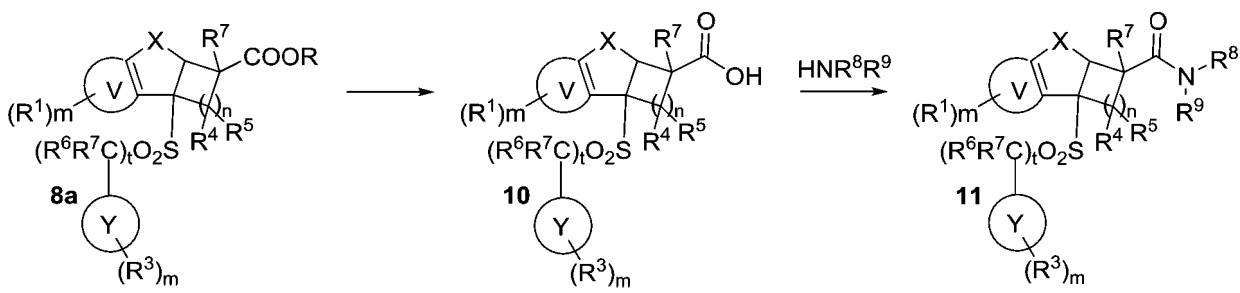
或者，如反應圖2中所示，化合物9 (其中LG為諸如Cl之合適離去基團)可使用諸如二異丙基醯胺鋰或雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰之強鹼進行去質子化並與磺3反應以直接提供三環化合物8 (參見例如，J. Org. Chem. 2010, 75, 3251-3259)。

反應圖2



反應圖3中說明特定化合物至本發明之特定醯胺化化合物的轉化。使用標準方法可將化合物**8a**轉化為酸**10**，其中R可為(例如)甲基、乙基、第三丁基或苄基。例如，若R為甲基或乙基，則在水的存在下使用氫氧化鋰或氫氧化鈉處理可提供**10**，或若R為第三丁基，則使用諸如HCl或三氟乙酸之強酸處理可提供**10**，或若R為苄基，則在諸如碳載鈀之觸媒的存在下使用氫氣處理可提供**10**。隨後使用文獻中所熟知之方法例如藉由在合適鹼及諸如(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽(BOP)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(HATU)、苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶基磷六氟磷酸鹽(PyBOP)或1-羥基苯并三唑(HOBT)與N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺(EDC)之組合之偶聯劑的存在下使用胺處理將酸**10**轉化為醯胺**11**。

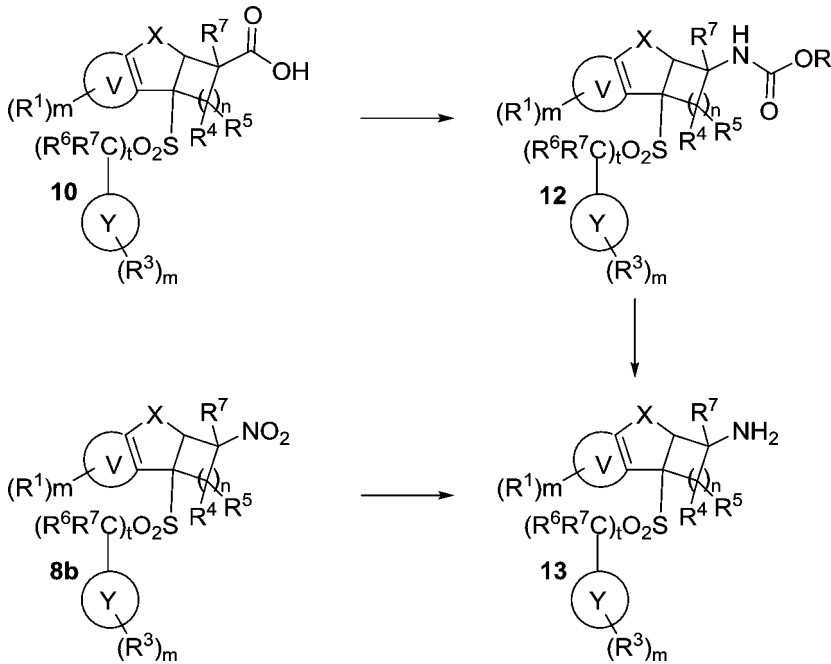
反應圖3



反應圖4中說明本發明之特定胺化化合物的製備方法。使用多種熟知方法例如藉由在諸如第三丁醇或三甲基甲矽烷基乙醇的存在下使用二苯基磷醯基疊氮化物出來將酸**10**轉化為胺**13**（稱為庫爾提斯重排(Curtius rearrangement)，參見例如J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203)，以提供對應胺基甲酸酯**12**。在適當條件下處理胺基甲酸酯(例如，若R為第三丁基

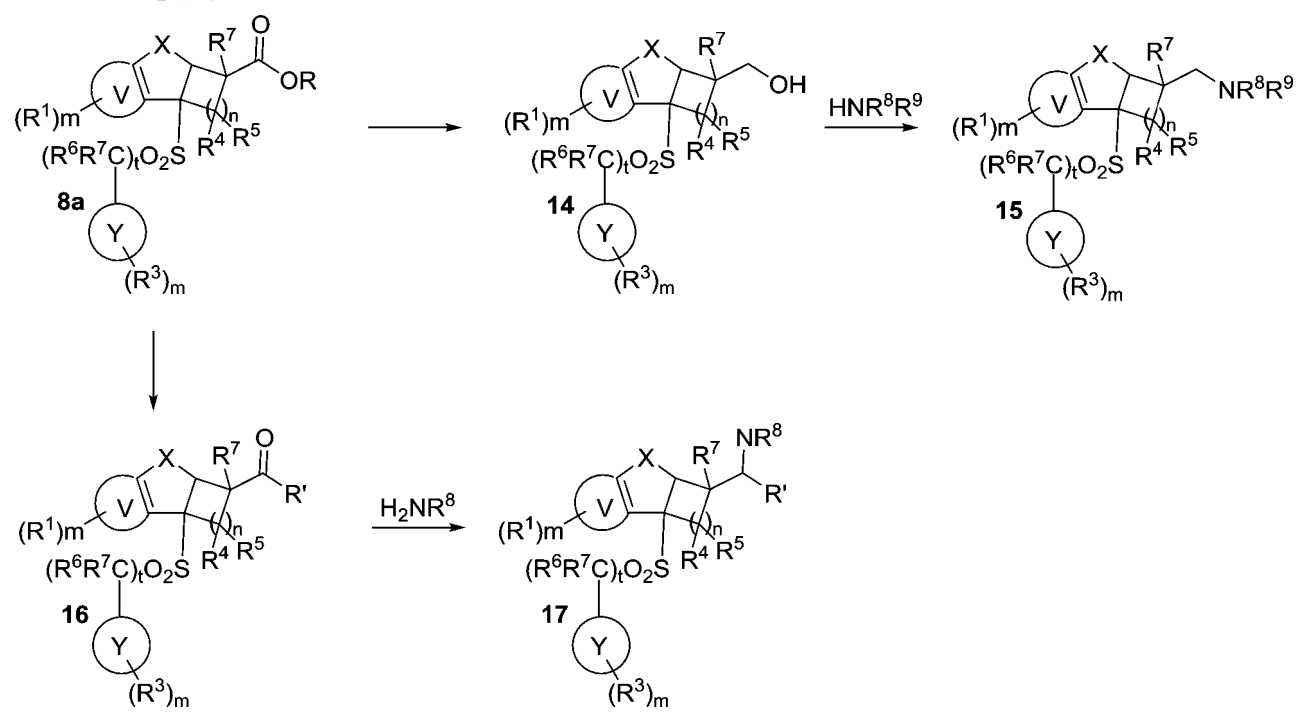
或三甲基甲矽烷基乙基，則藉由使用諸如三氟乙酸之強酸進行處理)可獲得胺**13**。或者，化合物**8b** (化合物**8**，其中EWG為硝基)可藉由使用(例如)HCl及鈰處理還原成胺**13** (J. Org. Chem. 2005, 70, 8140)。

反應圖4



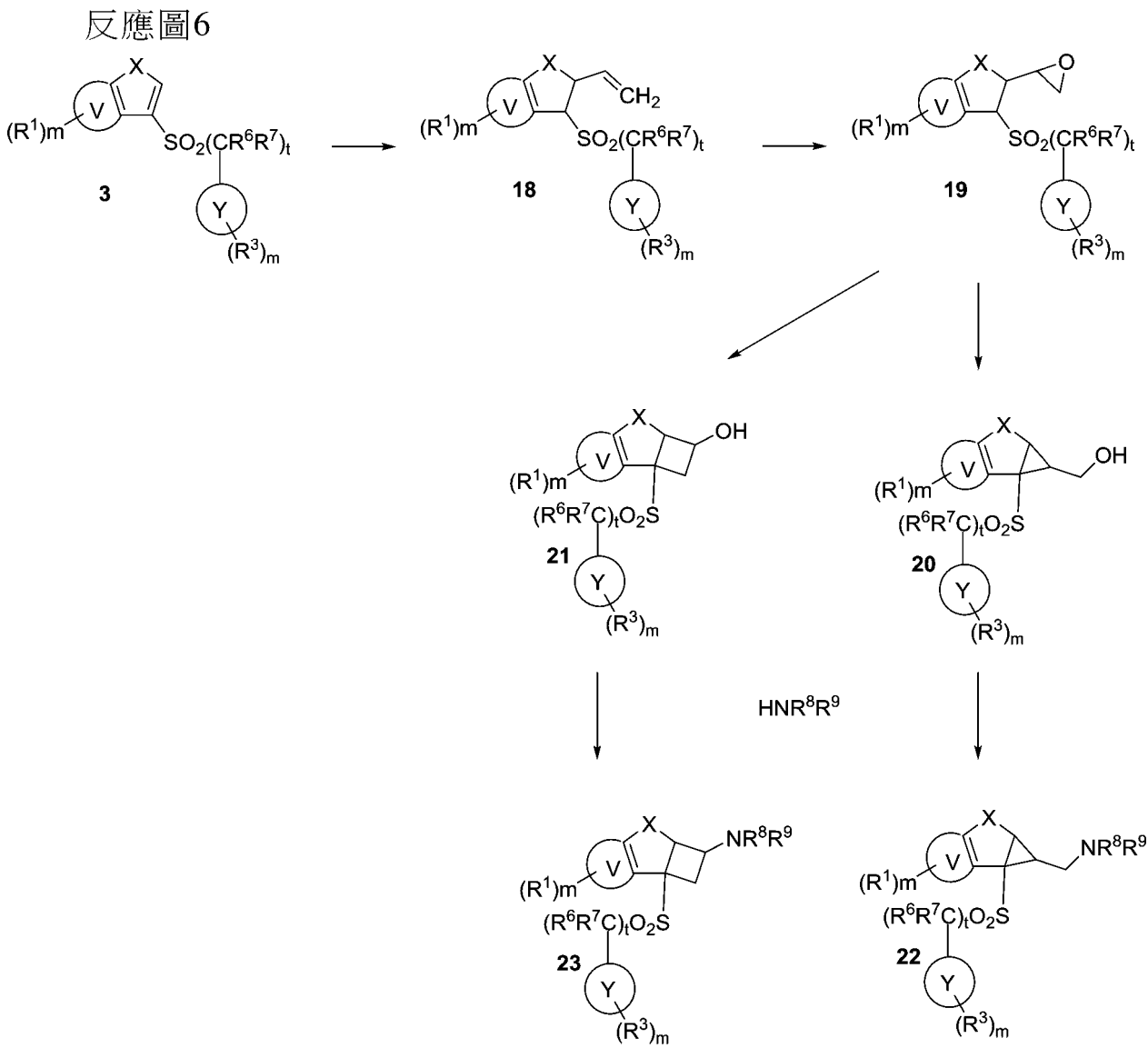
反應圖5中說明本發明之特定胺化合物的替代性製備方法。使用文獻中已知之許多方法中的任一者，例如藉由使用諸如氫化鋰鋁之還原劑處理可將酯**8a** (R = 烷基)還原成一級碳醇**14**。藉由使用鹼及適當磺醯氯處理可將**14**之羥基轉化為合適離去基團諸如甲磺酸酯基或對甲苯磺酸酯基，其後接著與氨或第一或第二胺HNR⁸R⁹反應以提供胺**15**。或者，可使用文獻中已知之許多方法中的任一者將酸**8a** (R = H)轉化為酮**16**，例如藉由在諸如BOP或HATU之合適醯胺偶聯劑的存在下與N,O-二甲基羥基胺偶聯以獲得對應N,O-二甲基羥基醯胺(稱為魏因勒布(Weinreb)醯胺)，其後接著使用諸如烷基鎂鹵或烷基鋰之有機金屬試劑處理以提供**16**。隨後在諸如氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉之還原劑的存在下使用氨或第一胺處理該酮可提供胺**17**。

反應圖5



反應圖6中說明本發明之特定胺化合物的製備方法。可視情況在諸如溴化銅(I)或碘化銅(I)之銅試劑的存在下使用諸如溴化乙炔基鎂或乙炔基鋰之乙炔基性有機金屬化合物處理**3**以提供烯炔**18**（參見例如，J. Organometallic Chem. 2001, 624, 380；Tetrahedron 2000, 56, 7715；或 J. Org. Chem. 2009, 74, 4188）。例如藉由使用諸如間氯過氧苯甲酸之氧化劑處理將該烯炔轉化為環氧化物**19**，或例如藉由在水的存在下使用諸如N-溴代琥珀醯亞胺之溴化劑處理轉化為溴代醇，其後接著使用諸如碳酸鉀之鹼處理(參見例如，J. Org. Chem. 1986, 51, 5447)。使用諸如溴化甲基鎂或第三丁醇鉀之合適鹼處理該環氧化物可提供環丙基碳醇**20**、環丁醇**21**或**20**與**21**之混合物(參見例如，PCT Int. Appl. 2010/068564)。使用文獻中已知之方法可將碳醇**20**轉化為胺**22**，例如藉由使用甲磺醯氯及諸如三乙胺之鹼處理將羥基轉化為諸如甲磺酸酯基之離去基團，其後接著使用胺處理；或藉由使用諸如氯鉻酸吡啶鎢之試劑將碳醇氧化成醛，其後接著

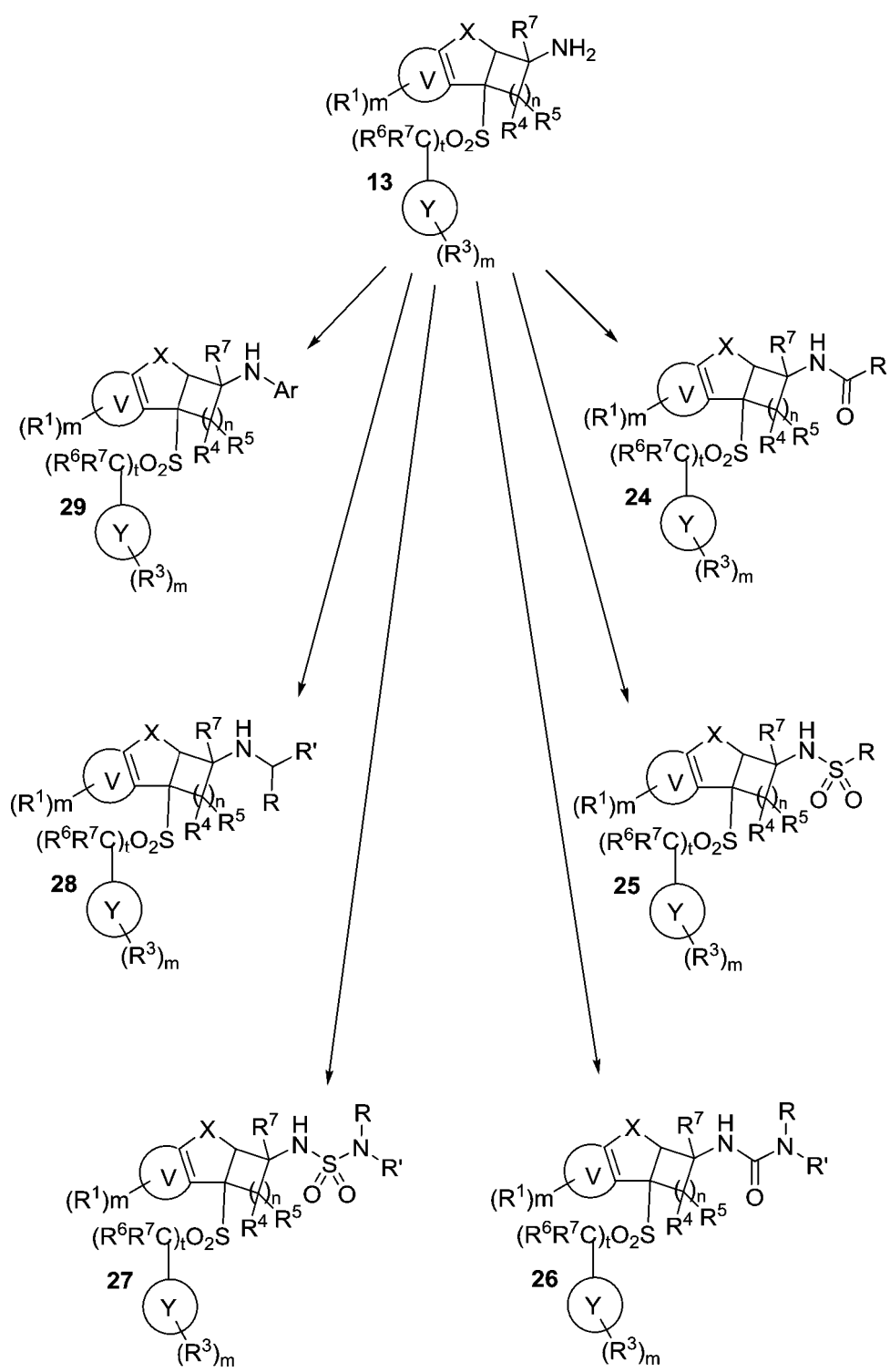
在諸如氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉之還原劑的存在下使用胺處理。同樣，使用類似方法可將碳醇**21**轉化為胺**23**。



可使用多種文獻中熟知之方法來將本發明胺轉化為本發明之其他化合物。出於說明性目的，反應圖7中自胺**13**起始顯示一些實例。在諸如三乙胺或吡啶之鹼的存在下使用酸酐 $(\text{RC}(=\text{O}))_2\text{O}$ 或醯氯 $\text{RC}(=\text{O})\text{Cl}$ 處理胺**13**以提供醯胺**24**。或者，在合適鹼及諸如(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽(BOP)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(HATU)、苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶基鎘六氟磷酸鹽(PyBOP)或1-羥基苯并三唑(HOBT)與N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺(EDC)

之組合之偶聯劑的存在下使用酸 $\text{RC}(=\text{O})\text{OH}$ 處理胺**13**，以提供醯胺**24**。亦可在合適鹼的存在下使用磺醯氯 RSO_2Cl 處理胺**13**以提供磺醯胺**25**。亦可使用異氰酸酯 $\text{RN}=\text{C}=\text{O}$ 處理胺**13**以提供脲**26** (其中 R' 為 H)，或使用胺基羰基氯 $\text{RN}(\text{R}')\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$ 處理以提供脲**26**。或者，可使用光氣或三光氣處理胺**13**以提供中間體 N -氯羰基衍生物，其可隨後使用胺 $\text{RN}(\text{R}')\text{H}$ 處理以提供脲**26**。可使用胺磺醯氯 $\text{RN}(\text{R}')\text{SO}_2\text{Cl}$ 處理胺**13**以提供磺醯胺**27**。或者，可使用硫酸二醯胺處理胺**13**以提供磺醯胺**27**，其中 R 及 R' 皆為 H 。可在合適鹼的存在下，使用適當經取代或未經取代之胺基鹵化物、環烷基鹵化物或芳基烷基鹵化物 $\text{RC}(\text{R}')(\text{H})\text{X}'$ (其中 X' 為 Br 、 I 或 Cl)，或使用含有諸如甲磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基之另一離去基團 X' 之相關烷基處理胺，以提供烷基化胺。或者，可在諸如氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉之還原劑的存在下使用醛 RCHO 或酮 $\text{RC}(=\text{O})\text{R}'$ 處理胺**13**，以提供烷基化胺**28** (其中，若使用醛，則 R' 為 H)。在合適鈀觸媒的存在下，使用芳基或雜芳基碘化物 ArI 、芳基或雜芳基溴化物 ArBr 、芳基或雜芳基氯化物 ArCl 或芳基或雜芳基三氟甲磺酸酯 $\text{ArOS}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ 處理胺**13**以提供芳基胺**29** (反應通常稱為布赫瓦爾德-哈特維希(Buchwald-Hartwig)偶聯；參見例如，Chem. Sci. 2011, 2, 27；Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805；Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6338)。

反應圖7

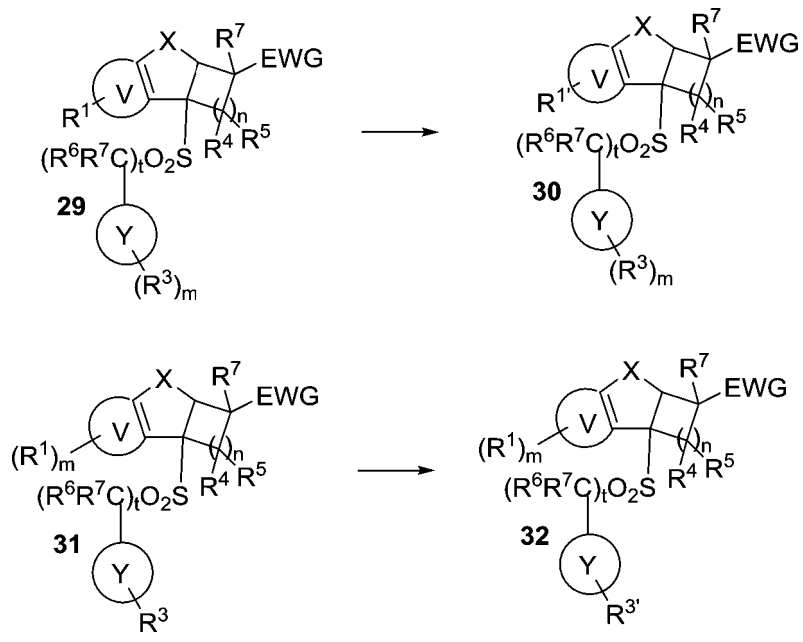


可使用文獻中熟知之許多其他方法來改質本發明中間體或化合物，將其等轉化為其他本發明中間體或化合物。例如，反應圖8以例示方式顯示可通過化合物8之改質提供中間體的一些方法。化合物29（其中R¹鹵基，諸如Cl、Br或I）可轉化為化合物30（其中R^{1'}為不同取代基）。一些非意欲限制之實例為：(1)在合適鈀觸媒的存在下使用芳基或烯基二羥基硼

酸或二羥基硼酸酯處理，通常稱為鈴木偶聯(參見例如，Chem. Rev. 1979, 95, 2457；J. Organometallic Chem. 1999, 576, 147)，以獲得**30**，其中 $R^{1'}$ 可為芳基、雜芳基或烯基(藉由催化還原可將後者進一步轉化為對應烷基)；(2)在合適鈀觸媒的存在下使用諸如氰化鋅(II)或烷基-或環烷基鋅鹵化物之鋅試劑處理，通常稱為根岸偶聯(參見例如，Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (第2版), 2004, 815)，以獲得**30**，其中 $R^{1'}$ 可為(例如)烷基、環烷基或氰基；(3)在合適鈀觸媒的存在下使用胺或醯胺處理，通常稱為布赫瓦爾德-哈特維希偶聯(參見例如，Chem. Sci. 2011, 2, 27；Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805；Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6338)，以獲得**30**，其中 $R^{1'}$ 可為(例如)二烷基胺基；(4)在合適鐵觸媒的存在下使用有機鎂鹵處理(參見例如，Org. React. 2014, 83, 1；J. Am. Chem. Soc., 2002, 13856)，以獲得**30**，其中 $R^{1'}$ 可為(例如)甲基或三氘甲基；(5)在銅觸媒的存在下使用氟化烷基鹵處理(參見例如，Tetrahedron 1969, 25, 5921；Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 3793)，以獲得**30**，其中 $R^{1'}$ 可為(例如)三氟甲基、七氟丙基、七氟異丙基或類似基團；或(6)使用鹵化銅(I)處理以獲得**30**，其中 $R^{1'}$ 係與**29**中之 R^1 不同；或(7)在諸如KOH之鹼的存在下使用鈀觸媒處理(J. Am. Chem. Soc., 2006, 128 10694)以獲得苯酚，其可進一步例如與經取代之苧基鹵化物衍生以獲得**30**，其中 $R^{1'}$ 為(例如)OH或經取代或未經取代之O-苧基；或(8)使用烷基鋰試劑處理以提供對應芳基鋰，其後接著使用醛或酮處理以獲得**30**，其中 $R^{1'}$ 為(例如)碳醇；或(9)在諸如鎳觸媒之觸媒的存在下使用諸如氫化鋰三-第三丁氧基鋁之合適還原劑處理以獲得**30**，其中 $R^{1'}$ 為H。如上文所述，亦可將相同或相似方法應用於三環**31** (其中 R^3 為諸如Cl、Br或I之鹵基)以獲得對應**32** (其

中 $R^{3'}$ 為不同基團)。

反應圖8



可使用熟習有機化學技術者所熟知之許多其他一般官能基操作來將本發明中間體或化合物轉化為不同之本發明中間體或化合物。實例包括反應圖7及8中所述之彼等方法，包括但不限於：藉由使用諸如氫化鋁鋰或硼氫化鋰之試劑處理將酯或酸還原為碳醇；藉由使用諸如烷基鎂鹵或烷基鋰之有機金屬試劑處理將酯轉化為第三碳醇；藉由使用諸如三氟化二甲胺基硫(DAST)之試劑處理將碳醇轉化為氟化物；藉由使用醯氯或酸酐處理將碳醇轉化為酯；藉由在5-甲基-1H-四唑的存在下使用諸如二異丙基胺基磷酸二苄酯之合適磷試劑處理，其後接著使用過氧化氫氧化及後續還原去苄基化，將碳醇轉化為磷酸酯；或藉由使用經諸如氰基或羧酸酯之拉電子基團取代的烯烴處理對氮進行烷基化。熟習有機化學技術者亦應瞭解，合成中的各種步驟可以所述順序之替代順序進行，以獲得所需之一或多種化合物。

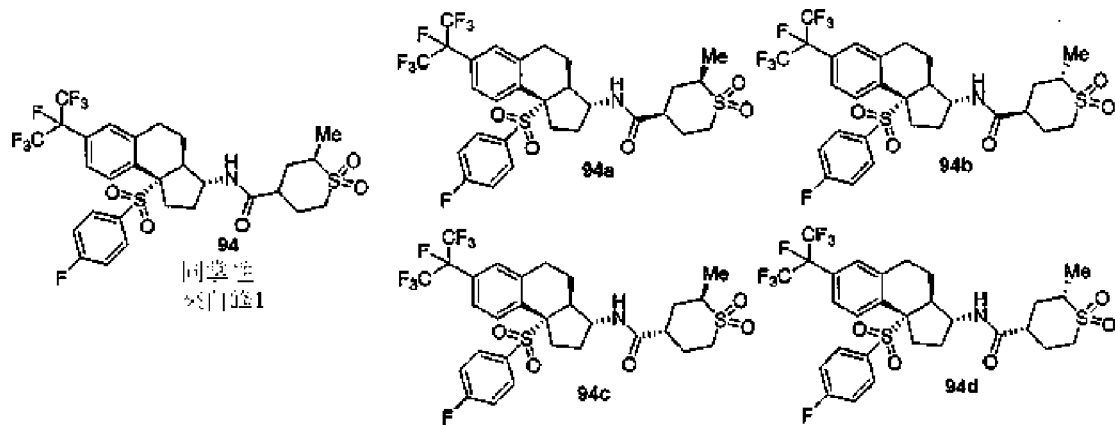
實例

以下實例說明本發明之特定及較佳實施例，且不限制本發明範圍。除非另有說明，否則化學縮寫及符號以及科學縮寫及符號具有其常見及慣用含義。在本申請案之實例及其他地方所使用之其他縮寫係在下文中定義。常見中間體通常適用於一個以上實例之製備，且由中間體編號及製備其等之步驟(例如，中間體1，步驟A)，或當化合物為標題化合物時僅由中間體編號依次識別。若實例化合物為中間體，則該化合物係由實例編號及製備其之步驟(例如，實例1，步驟A)所識別，或當該化合物為實例之標題化合物時僅由實例編號識別。在一些情況中，描述中間體或實例之替代製法。經常地，熟習合成技術之化學家可根據諸如下之一或多個考慮因素設計替代製法：更短之反應時間、更便宜之起始物質、易於操作或單離、改良產率、適合催化作用、避免有毒試劑、專用儀器之可用性、減少線性步驟之數量等。描述替代製法之目的為進一步使本發明實例之製備成為可能。在一些情況中，概述實例及申請專利範圍中之一些官能基可由此項技術中已知之熟知生物電子等排置換來取代，例如，使用四唑或磷酸酯部分取代羧酸基團。沒有明確顯示製法之起始物質及中間體係市面上可獲得、文獻中已知、或可通過類似於文獻中已知之類似化合物來製備。

藉由允許置於無水硫酸鈉或無水硫酸鎂上來完成有機溶液之乾燥以除去殘餘水，其後接著傾析或過濾。藉由在減壓下濃縮來進行溶劑移除。通常以使用CombiFlash®自動層析儀(Teledyne Isco)之預填充矽膠濾筒，使用指示溶劑或溶劑混合物洗脫，來進行管柱層析。通常使用對所分離之物質的數量而言尺寸適當之反相柱進行分析型及製備型高效液相層析(HPLC)，其通常使用遞增濃度之甲醇或乙腈水溶液(亦含有0.05%或0.1%三氟乙酸或10 mM乙酸銨)的梯度以適於管柱尺寸及欲實現之分離的洗脫

速率進行洗脫。使用針對個別情況所述之條件進行對映異構體或非對映異構體之對掌性超臨界流體層析(SFC)分離。藉由使用電噴霧離子化作用之液相層析質譜法(LCMS)獲得質譜資料。

許多中間體及實例係同掌性(完全或大部分為單一對映異構體)。若已知中間體或實例之不對稱中心的絕對構型，或不對稱中心係衍生自己知其絕對構型之前驅體，則此係在中間體或實例之結構中明確示出。在一些情況中，中間體及實例為同掌性，但尚未在所有不對稱中心證明絕對構型。在彼等情況中，未明確示出在未知不對稱中心處之立體化學，且在結構下方之文字記號將指示該化合物為同掌性及該化合物係在對掌性SFC分離期間自特定峰洗脫獲得。例如，下文所示結構**94**指示，雖然該物質為同掌性，未知該物質之兩個不對稱中心的絕對構型(其係在SFC分離期間衍生自第一洗脫峰)，但是該物質具有**94a**、**94b**、**94c**或**94d**中所示之絕對構型中的一者。



在一些情況中，中間體或實例為非對映異構體之混合物，其中一個、一些或全部不對稱中心為未定義絕對構型或兩種絕對構型之混合物。在彼等情況中，結構下方之文字記號將指示，該化合物為非對映異構體之混合物。

使用ChemBioDraw Ultra，14.0.0.126版(PerkinElmer Inc.)確定化學

名稱。使用以下縮寫：

縮寫	名稱
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
BOP	苯并三唑-1-基-氧基-參(二甲胺基)-磷六氟磷酸鹽
DAST	三氟化(二乙胺基)硫
DCM	二氯甲烷
DIEA	二異丙基乙胺(許尼希氏鹼(Hunig's base))
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
EDC	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺
EtOAc	乙酸乙酯
h	小時
HATU	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽
HOBT	1-羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析法
IPA	2-丙醇
LCMS	液相層析-質譜法
LDA	二異丙基醯胺鋰
mCPBA	間氯過氧苯甲酸
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分鐘
MsCl	甲磺醯氯
rt	室溫
SFC	超臨界流體層析法
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
t _R	層析滯留時間

HPLC方法

方法A：(分析型)

管柱：Acquity UPLC[®] BEH C₁₈ 2.1 x 50 mm，1.7 μm (Waters Corp.)；移動相A：含0.05% TFA之水；移動相B：含0.05% TFA之MeCN；溫度：50℃；流速：0.80 mL/min；梯度：2至98% B歷時1分鐘，隨後在98% B等濃度0.5分鐘。

方法B：(分析型)

管柱：Acquity UPLC[®] BEH C₁₈ 2.1 x 50 mm，1.7 μm (Waters Corp.)；移動相A：5:95 MeCN-水(含10 mM乙酸銨)；移動相B：95:5 MeCN-水(含10 mM乙酸銨)；溫度：50℃；流速：1.0 mL/min；梯度：0至100% B歷時3分鐘，隨後在100% B等濃度0.75分鐘。

方法C：(分析型)

管柱：Acquity UPLC[®] BEH C₁₈ 2.1 x 50 mm，1.7 μm (Waters Corp.)；移動相A：5:95 MeCN-水(含0.1% TFA)；移動相B：95:5 MeCN-水(含0.1% TFA)；溫度：50℃；流速：1.0 mL/min；梯度：0至100% B歷時3分鐘，隨後在100% B等濃度0.75分鐘。

方法D：(分析型)

管柱：Kinetex[®] C₁₈ 2.1 x 50 mm，2.6 μm (Phenomenex Inc.)；移動相A：10:90 MeCN-水(含0.1% TFA)；移動相B：90:10 MeCN-水(含0.1% TFA)；溫度：40℃；流速：1.0 mL/min；梯度：0至100% B歷時1.5分鐘，隨後在100% B等濃度。

方法E：(製備型)

管柱：XBridge[™] C₁₈ 19 x 200 mm，5 μm (Waters Corp.)；移動相A：5:95 MeCN-水(含10 mM乙酸銨)；移動相B：95:5 MeCN-水(含10

mM乙酸銨)；流速20 mL/min；梯度：遞增B，隨後在100% B等濃度。

方法F：(製備型)

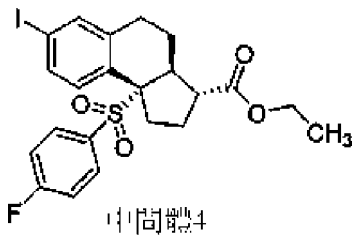
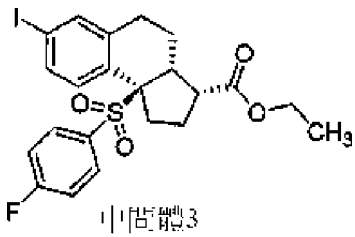
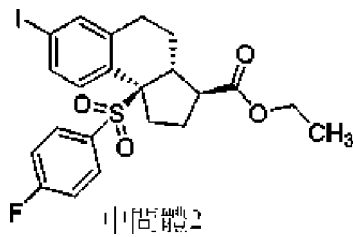
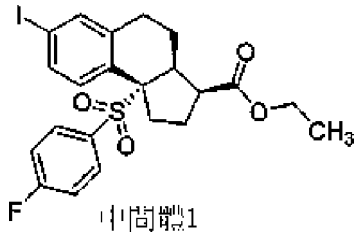
管柱：XBridge™ C₁₈ 19 x 200 mm，5 μm (Waters Corp.)；移動相A：5:95 MeCN-水(含0.1% TFA)；移動相B：95:5 MeCN-水(含0.1% TFA)；流速20 mL/min；梯度：遞增B，隨後在100% B等濃度。

方法G：(製備型)

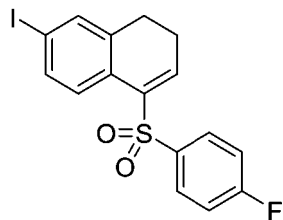
管柱：Sunfire™ C₁₈ 19 x 200 mm，5 μm (Waters Corp.)；移動相A：10:90 MeCN-水(含0.1% TFA)；移動相B：90:10 MeCN-水(含0.1% TFA)；流速20 mL/min；梯度：遞增B，隨後在100% B等濃度。

中間體1至4

9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-碘-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸乙酯(四種單一對映異構體)



步驟A：4-((4-氟苯基)磺醯基)-7-碘-1,2-二氫萘



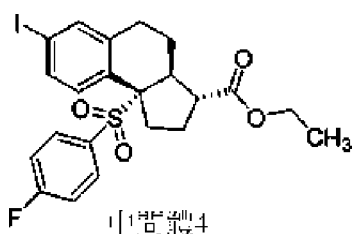
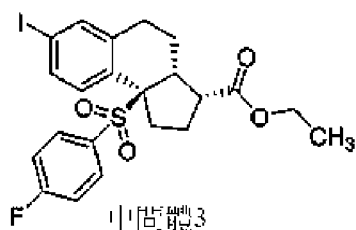
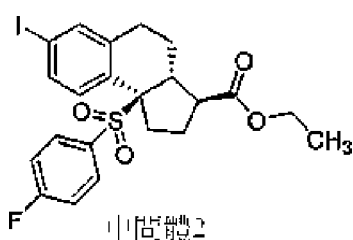
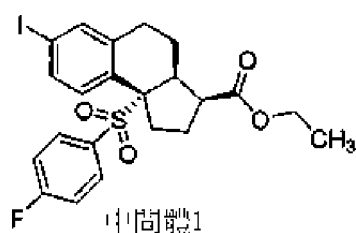
在冰水浴中，將6-碘-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(13.3 g, 48.9 mmol)及TiCl₄ (1M含於DCM中；48.9 mL, 48.9 mmol)含於THF (326 mL)的溶液使用4-氟苯硫醇(6.3 mL, 58.7 mmol)及Et₃N (13.6 mL, 98.0 mmol)含於THF (25 mL)之溶液以使得溫度維持在10℃以下之速率進行處理。在室溫下攪拌溶液60分鐘，使用水(200 mL)處理並濃縮以移除大量有機溶劑。使用乙醚(2 x 250 mL)萃取水性殘餘物。乾燥並濃縮經合併之有機層以提供呈與(6-碘-1,2,3,4-四氫萘-1,1-二基)雙((4-氟苯基)硫烷)之混合物的粗製(4-氟苯基)(6-碘-3,4-二氫萘-1-基)硫烷(20 g)，其直接使用。HPLC t_R 1.36分鐘(方法B)。

在冰水浴上冷卻來自上文反應之混合物(18.7 g)含於DCM (978 mL)的溶液並使用mCPBA (21.9 g, 98.0 mmol)分部分量式地進行處理。當LCMS顯示起始物質消耗且4-((4-氟苯基)亞磺醯基)-7-碘-1,2-二氫萘係呈主要產物時，就讓混合物升溫至室溫並攪拌1小時。在室溫下添加另一份mCPBA (11.0 g, 48.9 mmol)。當LCMS顯示極少亞磺(t_R 1.00分鐘，方法B)時，攪拌混合物30分鐘。使用飽和NaHCO₃水溶液洗滌混合物兩次，並乾燥並濃縮有機相。藉由管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至10%)純化殘餘物。將所得物質溶解於EtOAc中並使用飽和NaHCO₃水溶液洗滌兩次。乾燥並濃縮有機相以提供呈白色非晶型固體之4-((4-氟苯基)磺醯基)-7-碘-1,2-二氫萘 (12.0 g, 59%產率，經兩個步驟)。LCMS m/z 455.9 (M+H+MeCN)⁺，HPLC t_R 1.09分鐘(方法A)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 2H)。¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -102.7 (s, 1F)。

替代程序：

在冰水浴上冷卻6-碘-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(5.0 g, 18.4 mmol)、4-氟苯硫醇(4.1 mL, 38.6 mmol)及無水乙醇(20 mL)之溶液並用HCl氣體鼓泡直至達到飽和(通過形成白色沉澱觀察到)。讓混合物升溫至室溫並攪拌過夜。將混合物溶解於乙醚(250 mL)並依次使用水(2 x 125 mL)、0.5M Na₂CO₃水溶液(3 x 100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。乾燥並濃縮有機層以提供為(4-氟苯基)(6-碘-3,4-二氫萘-1-基)硫烷及(6-碘-1,2,3,4-四氫萘-1,1-二基)雙((4-氟苯基)硫烷)之混合物的固體(9.20 g)。將固體溶解於氯仿(150 mL)中並在冰水浴中冷卻。用鹽水(50 mL)洗滌mCPBA (35.0 g, 156 mmol)含於DCM (200 mL)之溶液，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並用DCM (50 mL)洗滌濾餅。將經合併之濾液逐滴分小份添加至(4-氟苯基)(6-碘-3,4-二氫萘-1-基)硫烷及(6-碘-1,2,3,4-四氫萘-1,1-二基)雙((4-氟苯基)硫烷)之混合物的氯仿溶液中直至如由LCMS所判斷之反應完成(需要175 mL mCPBA溶液)。在冰浴中冷卻混合物，過濾以移除不可溶物質，並將濾液與10% Na₂S₂O₃水溶液(120 mL)攪拌5分鐘。分離有機相，依次使用10% Na₂S₂O₃水溶液(2 x 120 mL)、10% Na₂CO₃水溶液(3 x 200 mL)及鹽水(150 mL)洗滌，乾燥並濃縮。藉由在矽膠上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至20%)純化殘餘物以獲得呈白色非晶型固體之4-((4-氟苯基)磺基)-7-碘-1,2-二氫萘(5.3 g, 70%產率)。

步驟B：9b-((4-氟苯基)磺基)-7-碘-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸乙酯(四種單一對映異構體)



將4-氯丁酸乙酯(4.9 mL, 35 mmol)及4-((4-氟苯基)磺醯基)-7-碘-1,2-二氫萘(4.8 g, 12.0 mmol)含於THF (120 mL)之溶液冷卻至-78℃並逐滴使用LDA (1.0M含於THF; 35 mL, 35 mmol)進行處理。在-78℃下攪拌混合物45分鐘，隨後使用飽和NH₄Cl水溶液處理。將混合物升溫至室溫，使用EtOAc稀釋並用飽和NH₄Cl水溶液洗滌。乾燥並濃縮有機層。使殘餘物接受在矽膠上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫，以提供9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-碘-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸乙酯之非對映異構體的混合物(4.4 g, 72%產率)。藉由製備型對掌性SFC在Lux Cell-4管柱(46 × 250 mm, 5μm)上在35℃下，使用CO₂-MeOH (80:20)在100巴下洗脫分離該物質，以提供4種同掌性產物：

峰1：(3S,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-碘-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸乙酯(中間體1, 789 mg)。LCMS m/z 529.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.16分鐘(方法B)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.37 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 7.12 - 6.98 (m, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 2H), 3.52 (dt, J=11.5, 7.3 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m,

1H), 2.11 - 1.91 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 3H), 1.23 - 1.09 (m, 1H)。¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -103.1 (s, 1F)。藉由實例21之單晶X射線分析，自使用Flack方法(Acta Cryst. B, **2013**, 69, 249)之反常色散信號確定絕對構型。

峰2：(3S,3aR,9bR)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-碘-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸乙酯(中間體2，1.9 g)。¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -103.1 (s, 1F)。藉由實例2之單晶X射線分析，自使用Flack方法之反常色散信號確定絕對構型。

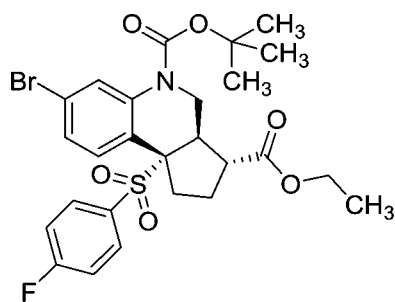
峰3：(3R,3aR,9bR)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-碘-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸乙酯(中間體3，286 mg)。¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -103.1 (s, 1F)。藉由實例9之單晶X射線分析，自使用Flack方法之反常色散信號

確定絕對構型。

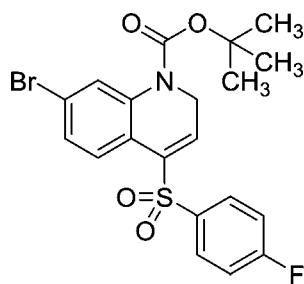
峰4：(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-碘-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸乙酯(中間體4，1.8 g)。LCMS m/z 529.1 (M+H)⁺；HPLC t_R 1.16分鐘(方法B)。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.09 - 7.02 (m, 3H), 4.27 - 4.09 (m, 2H), 3.36 (ddd, J=10.0, 8.4, 6.5 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J=13.9, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 2.62 (dt, J=10.3, 8.0 Hz, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.93 (ddd, J=15.6, 11.7, 3.9 Hz, 1H), 1.34 - 1.13 (m, 3H), 1.11 - 1.01 (m, 1H)。¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -103.1 (s, 1F)。藉由實例14之單晶X射線分析，自使用Flack方法之反常色散信號確定絕對構型。

中間體5

(3R,3aR,9bS)-7-溴-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-1,2,3,3a,4,9b-六氫-5H-環戊[c]喹啉-3,5-二甲酸5-(第三丁酯)3-乙酯



步驟A：7-溴-4-((4-氟苯基)磺醯基)喹啉-1(2H)-甲酸第三丁酯



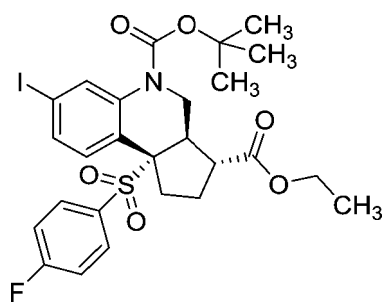
在冰水浴中冷卻7-溴-2,3-二氫喹啉-4(1H)-酮(8.0 g，35 mmol)及4-

氟苯硫醇(7.9 mL, 74 mmol)含於乙醇(44 mL)之溶液。使HCl氣體鼓泡通過混合物直至達到飽和(如形成白色沉澱所指示)。在冰水浴中攪拌混合物1小時並在室溫下再攪拌1小時。濃縮混合物並將所得油溶解於DCM (250 mL)中，用1M NaOH水溶液洗滌，乾燥並濃縮以獲得呈固體之粗製7-溴-4,4-雙((4-氟苯基)硫基)-1,2,3,4-四氫喹啉(16.4 g, 定量產率)。HPLC t_R 1.27分鐘(方法B)。

將此物質溶解於1,4-二噁烷(180 mL)中並使用4-二甲氨基吡啶(13 g, 106 mmol)及二碳酸二第三丁酯(25 mL, 106 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物16小時，隨後使用EtOAc稀釋並使用1M HCl水溶液洗滌兩次。乾燥並濃縮有機相以提供7-溴-4,4-雙((4-氟苯基)硫基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-甲酸第三丁酯(20 g, 定量產率)。HPLC t_R 1.37分鐘(方法B)。

將此物質溶解於DCM (350 mL)中並在冰水浴中冷卻。添加mCPBA (22 g, 172 mmol)並攪拌混合物1小時。添加另一份mCPBA (22 g, 172 mmol)，並再持續攪拌1小時。過濾混合物，使用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(120 mL)處理濾液並攪拌5分鐘。分離有機相，依次使用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(2 x 120 mL)、10% Na_2CO_3 水溶液(3 x 200 mL)及鹽水(150 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮以獲得粗製7-溴-4-((4-氟苯基)磺基)喹啉-1(2H)-甲酸第三丁酯(17 g, 定量產率)，其無需進一步純化即可使用。LCMS m/z 468.0 ($\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}$)⁺；HPLC t_R 1.16分鐘(方法B)。

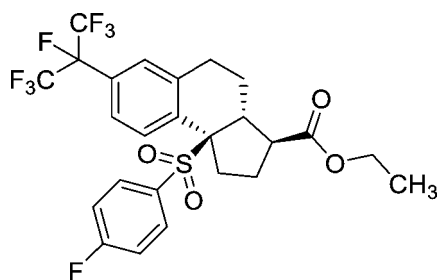
步驟B：(3R,3aR,9bS)-7-溴-9b-((4-氟苯基)磺基)-1,2,3,3a,4,9b-六氫-5H-環戊[c]喹啉-3,5-二甲酸5-(第三丁酯)3-乙酯



將4-氯丁酸乙酯(6 mL, 43 mmol)及7-溴-4-((4-氟苯基)磺醯基)喹啉-1(2H)-甲酸第三丁酯(13 g, 28 mmol)含於THF (240 mL)之溶液冷卻至-78℃並逐滴使用LDA (1M含於THF; 36 mL, 36 mmol)進行處理。在-78℃下攪拌混合物45分鐘，隨後使用飽和NH₄Cl水溶液處理。使用EtOAc萃取水相兩次，並乾燥並濃縮經合併之有機相。使殘餘物接受在矽膠上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫，以提供7-溴-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-1,2,3,3a,4,9b-六氫-5H-環戊[c]喹啉-3,5-二甲酸5-(第三丁酯)3-乙酯之非對映異構體之混合物(8 g, 48%產率)。藉由製備型對掌性SFC在Chiralcel[®] IC管柱(46 × 250 mm, 5μm; Chiral Technologies Inc.)上在35℃下，使用CO₂-MeOH (81:19)在320 mL/min及140巴下洗脫分離此物質。洗脫第四峰(t_R 7.11分鐘)，提供(3R,3aR,9bS)-7-溴-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-1,2,3,3a,4,9b-六氫-5H-環戊[c]喹啉-3,5-二甲酸5-(第三丁酯)3-乙酯(2.4 g)。LCMS m/z 366.0 (M-(C₆H₄FSO₂+tBu)+H)⁺，HPLC t_R 1.11分鐘(方法B)。藉由實例216，步驟A之單晶X射線分析，自使用Flack方法之反常色散信號確定絕對構型。

中間體6

(3S,3aR,9bR)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸乙酯



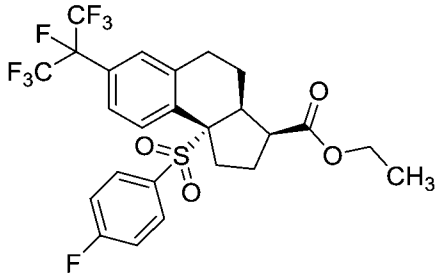
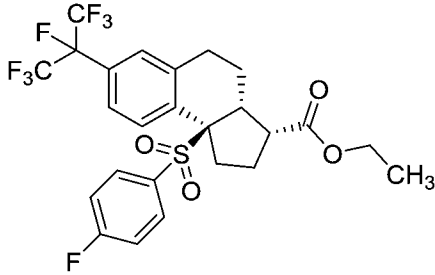
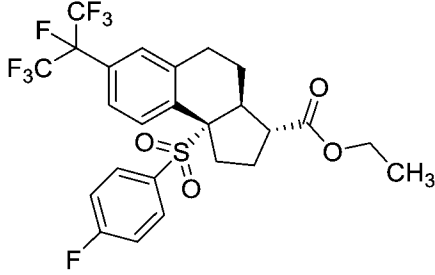
藉由歷時10分鐘將鋅粉(24.6 g, 376 mmol)在攪拌下逐份添加至五水合CuSO₄ (45.1 g, 283 mmol)含於水(250 mL)之溶液中來製備活性銅。再攪拌混合物10分鐘，隨後自紅色沉澱傾析出上清液。藉由傾析用水將其洗滌兩次，隨後與1M HCl水溶液(400 mL)攪拌2.5小時。傾析出上清液，並在與淡水攪拌後藉由傾析重複洗滌沉澱物直到上清液之pH為約7。將固體儲存在水及惰性氣氛(氮氣或氬氣)下。為了使用，藉由自MeOH傾析洗滌固體兩次，隨後藉由自乙醚傾析洗滌兩次，並在真空下乾燥。

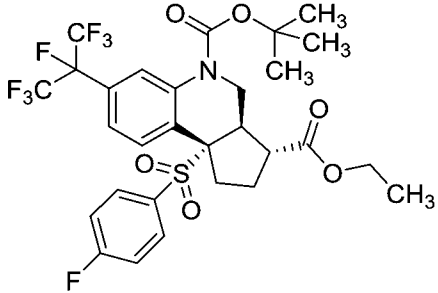
在小瓶中，在氮氣下，使乾燥活性銅(240 mg, 3.8 mmol)藉由排空並用氮氣回填來淨化空氣。添加(3S,3aR,9bR)-9b-((4-氟苯基)磺基)-7-碘-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸乙酯(中間體2; 200 mg, 0.38 mmol)含於DMF (1.9 mL)之溶液，其後接著添加1,1,1,2,3,3,3-七氟-2-碘丙烷(270 µL, 1.9 mmol)。在氮氣氣氛下密封小瓶並加熱至120°C持續4小時。使混合物冷卻至室溫，使用EtOAc稀釋並通過矽藻土過濾。用EtOAc洗滌固體並用鹽水洗滌經合併之濾液4次，乾燥並濃縮。使殘餘物接受在矽膠上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫，以提供(3S,3aR,9bR)-9b-((4-氟苯基)磺基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸乙酯(150 mg, 70%產率)。LCMS m/z 571.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.20 分鐘(方法B)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.0 Hz, 4H), 4.14 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.04 (br dd, J=14.2, 5.6 Hz, 1H), 2.86 - 2.71 (m, 1H),

2.68 - 2.54 (m, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 2.16 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 4H) 。 ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -103.1 (s, 1F), -75.1 (m, 6F), -75.0 (m, 1F) 。

使用用於製備中間體6之程序或類似程序自適當前驅體製備表1中之中間體。

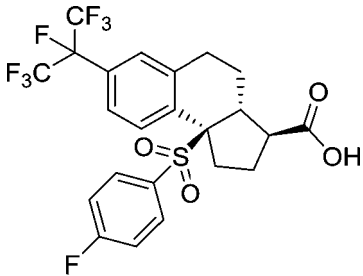
表1

中間體編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
7		571.2 (M+H) ⁺	1.20	B
8		571.2 (M+H) ⁺	1.20	B
9		571.2 (M+H) ⁺	1.20	B

中間體編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
10		616.0 (M+H-C ₄ H ₈) ⁺	1.23	A

中間體11

(3S,3aR,9bR)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸

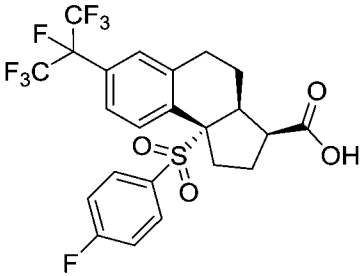
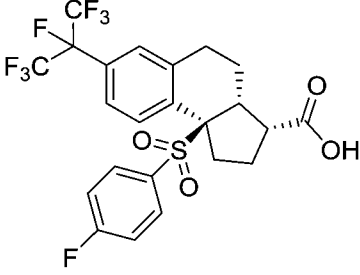
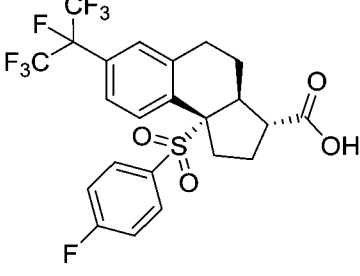
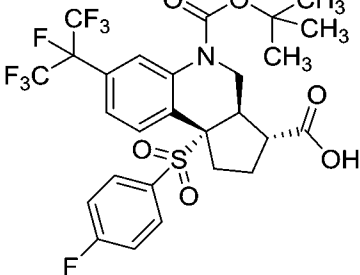


使用LiOH水合物(59 mg , 2.5 mmol)處理(3S,3aR,9bR)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-碘-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸乙酯(中間體6 ; 140 mg , 0.25 mmol)含於THF (2.5 mL)與水(1.2 mL)之混合物的溶液。使反應加熱至65℃並攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫，使用EtOAc稀釋並用1M HCl水溶液洗滌。乾燥並濃縮有機層以提供無需進一步純化即可使用之 (3S,3aR,9bR)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸(133 mg , 99 %產率)。LCMS m/z 543.1 (M+H)⁺ ; HPLC t_R 1.08分鐘(方法B) 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 5H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.64 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 2.51 - 2.48 (m, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 1H), 1.27 - 1.10 (m, 1H) 。¹⁹F

NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -103.1 (s, 1F), -75.1 (m, 6F), -75.0 (m, 1F)。

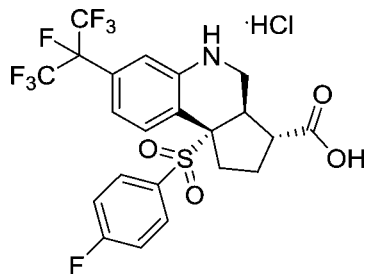
使用用於製備中間體11之程序或類似程序自適當前驅體製備表2中之中間體。

表2

中間體編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
12		543.1 (M+H) ⁺	1.08	B
13		543.1 (M+H) ⁺	1.08	B
14		543.1 (M+H) ⁺	1.08	B
15		588.0 (M+H-C ₄ H ₈) ⁺	1.14	A

中間體16

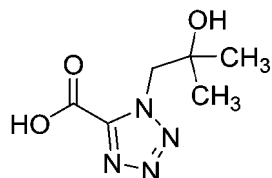
(3R,3aR,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-甲酸鹽酸鹽



將(3R,3aR,9bS)-5-(第三丁氧基羰基)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-甲酸(中間體15；400 mg，0.62 mmol)溶解於HCl (4M含於1,4-二噁烷；10 mL)。2小時後，在減壓下移除溶劑以提供(3R,3aR,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-甲酸鹽酸鹽(360 mg，100%產率)。LCMS m/z 544.0 ($M+H$)⁺；HPLC t_R 1.02分鐘(方法A)。

中間體17

1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-四唑-5-甲酸

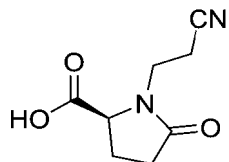


在密閉小瓶中，使1H-四唑-5-甲酸乙酯(300 mg，2.11 mmol)、2,2-二甲基環氧乙烷(152 mg，2.11 mmol)及K₂CO₃ (583 mg，4.22 mmol)含於第三丁醇(2 mL)之混合物在100℃下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫並濃縮，並使殘餘物懸浮於THF (3 mL)及MeOH (1 mL)中。使用LiOH水合物(266 mg，6.33 mmol)含於水(1 mL)之溶液處理此混合物並在室溫下攪拌2小時。濃縮混合物並使用1M HCl水溶液將殘餘物酸化至pH 1。在-78℃下冷凍此混合物並凍乾過夜以提供呈與LiCl及KCl之混合物的1-(2-羟基

-2-甲基丙基)-1H-四唑-5-甲酸。該混合物無需進一步純化即可使用。
LCMS m/z 187.0 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 0.39分鐘(方法A)。

中間體18

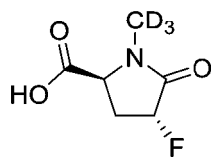
(S)-1-(2-氰基乙基)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸



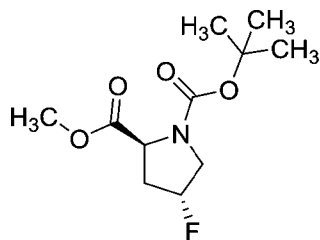
在室溫下攪拌NaOH (2.72 g, 68.0 mmol)含於水(11.3 mL)之溶液並使用L-麩胺酸(5.00 g, 34.0 mmol)處理，逐漸形成溶液。添加丙烯腈(2.68 mL, 40.8 mmol)並在50℃下加熱混合物過夜。20小時後，在冰水浴中冷卻混合物並緩慢地使用濃HCl水溶液(5.2 mL, 64.6 mmol)進行處理。濃縮溶液並使殘餘物懸浮於丙酮(40 mL)中並在回流下加熱過夜。20小時後，使混合物冷卻至室溫。通過過濾移除白色沉澱並濃縮濾液以獲得無色油。藉由製備型SFC在Princeton Cyano管柱(30 x 250 mm, 5 μ m)上在40℃下，使用CO₂-MeOH (80:20)在160 mL/min及100巴下洗脫，純化此物質。單離呈白色固體之(S)-1-(2-氰基乙基)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸(3.72 g, 60%產率)。LCMS m/z 183.1 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 0.39分鐘(方法A)。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (br. s., 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.75 (dt, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.73 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H)。

中間體19

(2S,4R)-4-氟-1-(甲基-d₃)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸

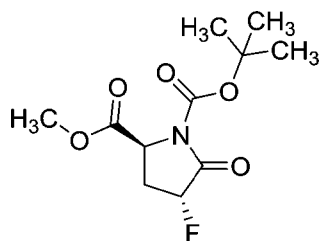


步驟A：(2S,4R)-4-氟吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯



在冰水浴中冷卻(2S,4S)-4-羥基吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯 (10.0 g , 40.8 mmol)含於DCM (204 mL)之溶液並緩慢地使用DAST (6.5 mL , 48.9 mmol)進行處理。在室溫下攪拌混合物5.5小時，隨後分配於水與另一份DCM之間。用鹽水洗滌有機相，乾燥並濃縮以獲得呈淺黃色糖漿之(2S,4R)-4-氟吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(10.6 g , 94%產率，90%估計純度)。LCMS m/z 270.2 ($M+Na$)⁺；HPLC t_R 0.80分鐘(方法A)。

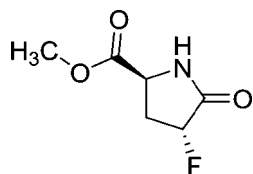
步驟B：(2S,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯



使用RuCl₃水合物(7.84 g , 34.8 mmol)處理過碘酸鈉(44.6 g , 209 mmol)含於水(435 mL)之溶液，形成暗紅色溶液。緩慢地使用粗製(2S,4R)-4-氟吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(9.55 g , 34.8 mmol)含於EtOAc (145 mL)之溶液處理此溶液。在室溫下攪拌混合物17小時，隨後使用IPA (80 mL)處理並在室溫下攪拌3小時。通過矽藻土過濾混合物並用水及EtOAc洗滌固體。使用另一份EtOAc及水稀釋經合併之濾液。分離有機相，用鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由在矽膠(120 g)上之管柱層析

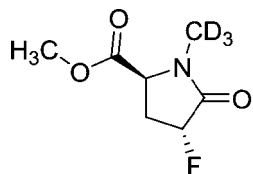
法，使用EtOAc-己烷洗脫(10-50%)純化殘餘物，以提供呈淺黃色油之(2S,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(67%產率)。LCMS m/z 284.0 ($M+Na$)⁺；HPLC t_R 0.76分鐘(方法A)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30 - 5.11 (m, 1H), 4.68 (dd, $J=9.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.61 - 2.40 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)。

步驟C：(2S,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯



在冰水浴中冷卻(2S,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(7.75 g, 25.8 mmol)含於DCM (32 mL)之溶液並使用TFA (12 mL)進行處理。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後濃縮並將殘餘物分配於水與EtOAc之間。依次使用1.5M K₂HPO₄水溶液及鹽水洗滌有機相，乾燥並濃縮。使用氯仿-IPA (3:1)萃取水相以提供另一份產物。合併兩份以提供無需進一步純化即可使用之呈暗黃色糖漿的(2S,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯(3.38 g, 81%產率)。LCMS m/z 162.0 ($M+H$)⁺；HPLC t_R 0.41分鐘(方法A)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (br. s., 1H), 5.23 - 5.03 (m, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 2H)。

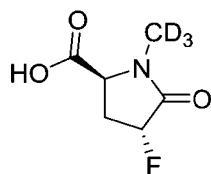
步驟D：(2S,4R)-4-氟-1-(甲基-d₃)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯



使用碘甲烷-d₃ (927 μ L, 14.9 mmol)處理(2S,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯(0.48 g, 2.98 mmol)及Cs₂CO₃ (2.43 g, 7.45 mmol)含

於MeCN (16.6 mL)之混合物並在密閉小瓶中在45°C下加熱過夜。18小時後，使混合物冷卻至室溫，過濾並濃縮以提供呈淺黃色固體的(2S,4R)-4-氟-1-(甲基-d₃)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯(0.53 g，定量產率)，其無需進一步純化即可使用。LCMS m/z 179.1 (M+H)⁺；HPLC t_R 0.46分鐘(方法A)。

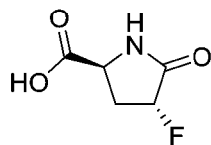
步驟E：(2S,4R)-4-氟-1-(甲基-d₃)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸



在室溫下攪拌(2S,4R)-4-氟-1-(甲基-d₃)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯(530 mg，2.97 mmol)及LiOH單水合物(221 mg，9.22 mmol)含於THF-MeOH-水(3:1:1) (29.7 mL)之混合物18小時。濃縮混合物，使用HCl (4M含於1,4-二噁烷；2.4 mL，9.6 mmol)處理殘餘物，並再次濃縮混合物至乾燥。含有(2S,4R)-4-氟-1-(甲基-d₃)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸及LiCl之粗製混合物無需進一步純化即可使用。LCMS m/z 165.0 (M+H)⁺；HPLC t_R 0.35分鐘(方法A)。

中間體20

(2S,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸

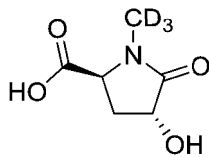


使用LiOH單水合物(407 mg，9.70 mmol)含於水(10 mL)之溶液處理(2S,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯(中間體19，步驟C；1.01 g，6.27 mmol)含於THF (30 mL)及MeOH (10 mL)之溶液。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後用1M HCl水溶液(9.8 mL)進行酸化並在真空下濃縮以移

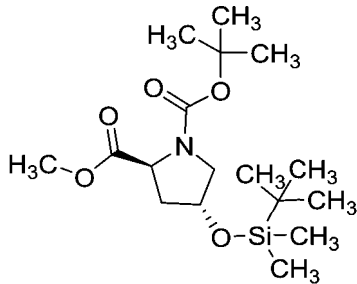
除有機溶劑。在-78℃下冷凍水性殘餘物並凍乾以提供含有LiCl及殘餘水之呈黏性黃棕色非晶型固體的(2S,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸(1.55 g) (估計純度60%)，其無需進一步純化即可使用。LCMS m/z 189.4 ($M+H+MeCN$)⁺；HPLC t_R 0.29分鐘(方法A)。

中間體21

(2S,4R)-4-羥基-1-(甲基-d₃)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸



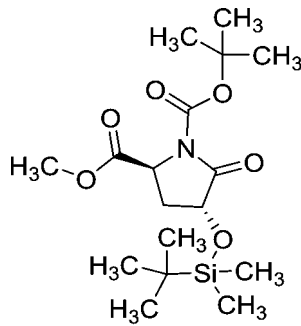
步驟A：(2S,4R)-4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯



緩慢地使用第三丁基氯二甲基矽烷(1.97 g，13.1 mmol)含於THF (6 mL)之溶液處理在冰水浴中冷卻之(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(2.00 g，8.15 mmol)含於THF (48 mL)的溶液，隨後使用咪唑(1.22 g，17.9 mmol)進行處理。攪拌混合物在室溫下過夜。18小時後，在50℃下加熱混合物6小時，隨後在室溫下攪拌3天。濃縮混合物並將殘餘物分配於EtOAc與水之間。依次使用0.3M HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌有機相，乾燥並濃縮以提供呈幾乎無色油之(2S,4R)-4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(3.22 g，定量產率)。LCMS m/z 260.2 ($M+H-C_4H_8$)⁺，741.3 ($2M+Na$)⁺；HPLC t_R 1.16分鐘(方法B)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

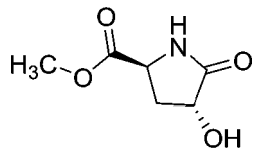
4.47 - 4.30 (m, 2H), 3.76 - 3.72 (m, 3H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.45 - 3.28 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

步驟B：(2S,4R)-4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-5-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯



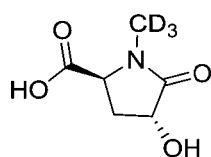
使用RuO₂水合物(271 mg，1.79 mmol)處理過碘酸鈉(4.39 g，20.5 mmol)含於水(78 mL)之溶液並在室溫下攪拌5分鐘。隨後使用(2S,4R)-4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(3.22 g，8.15 mmol)含於EtOAc (58 mL)之溶液處理此混合物並在室溫攪拌。5小時後，使用EtOAc稀釋混合物，通過矽藻土過濾，並用水及EtOAc洗滌固體。將經合併之濾液分配於水與EtOAc之間。依次使用10% Na₂S₂O₃水溶液、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌有機相，乾燥並濃縮以提供呈無色油的(2S,4R)-4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-5-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(3.16 g，86%產率，約83%純度)，其無需進一步純化即可使用。LCMS m/z 274.2 (M+H-C₄H₈)⁺，769.3 (2M+Na)⁺。

步驟C：(2S,4R)-4-羥基-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯



在冰水浴中冷卻(2S,4R)-4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-5-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(3.16 g, 7.02 mmol)含於DCM (9 mL)之溶液並使用TFA (1.9 mL)進行處理。將混合物升溫至室溫並攪拌過夜，隨後濃縮以提供呈黃色糖漿的粗製(2S,4R)-4-羥基-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯(2.08 g)，其無需進一步純化即可使用。LCMS m/z 160.1 ($M+H$)⁺；HPLC t_R 0.32分鐘(方法B)。

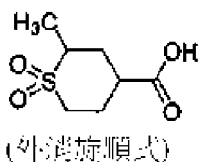
步驟D：(2S,4R)-4-羥基-1-(甲基-d₃)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸



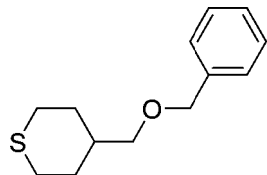
遵循製備中間體19之步驟D及E中所用之程序，將(2S,4R)-4-羥基-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯轉化為(2S,4R)-4-羥基-1-(甲基-d₃)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸。LCMS m/z 163.0 ($M+H$)⁺；HPLC t_R 0.26分鐘(方法B)。

中間體22

(2RS,4RS)-2-甲基四氫-2H-噻喃-4-甲酸1,1-二氧化物



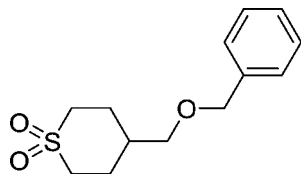
步驟A：4-((苄氧基)甲基)四氫-2H-噻喃



在0℃下，逐份使用(四氫-2H-噻喃-4-基)甲醇(3.4 g, 25.7 mmol)含於DMF (2 mL)之溶液處理NaH (60%含於礦物油；1.234 g, 30.9 mmol)含於DMF (50 mL)之懸浮液並攪拌混合物15分鐘。歷時2分鐘逐滴添加苄基溴(3.4 mL, 28.3 mmol)，並讓混合物升溫至室溫。1.5小時後，使用飽

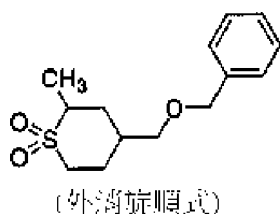
和NH₄Cl水溶液(20 mL)處理混合物，使用水(50 mL)稀釋並使用EtOAc (75 mL)進行萃取。依次使用10% LiCl水溶液(3 x 30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌有機相，乾燥並濃縮。藉由在矽膠(120 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至10%)純化殘餘物，以獲得呈無色油之4-((苄氧基)甲基)四氫-2H-噻喃(3.4 g，60%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.27 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.31 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.51 - 1.34 (m, 2H)。

步驟B：4-((苄氧基)甲基)四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物



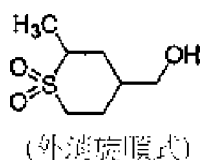
在0℃下，逐份使用mCPBA (77%；9.95 g，44.4 mmol)處理4-((苄氧基)甲基)四氫-2H-噻喃(4.7 g，21.1 mmol)含於DCM (125 mL)之溶液並移除冰浴以讓混合物升溫至室溫。2小時後，使混合物冷卻至0℃並過濾，並在室溫下攪拌濾液與10% Na₂S₂O₃水溶液(120 mL)10分鐘。分離有機相並用10% K₂CO₃水溶液(2 x 150 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由在矽膠(120 g)上之管柱層析法純化殘餘物，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至60%)，以獲得呈白色固體之4-((苄氧基)甲基)四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物(4.9 g，91%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 - 7.28 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.43 - 3.30 (m, 2H), 3.14 - 2.87 (m, 4H), 2.20 (d, J=11.9 Hz, 2H), 2.00 - 1.76 (m, 3H)。

步驟C：(2RS,4RS)-4-((苄氧基)甲基)-2-甲基四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物



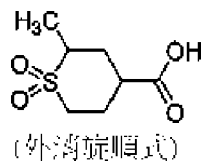
在氮氣下，使二異丙胺(579 μL ，4.13 mmol)含於THF (12 mL)冷卻至 -78°C 並逐滴使用正丁基鋰(2.4M含於己烷；1.556 mL，3.74 mmol)進行處理並攪拌混合物30分鐘，隨後在室溫下攪拌15分鐘。使混合物冷卻至 -78°C ，使用4-((苄氧基)甲基)四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物(1.00 g，3.93 mmol)含於THF (5 mL)之溶液處理3分鐘並攪拌1小時。隨後使用碘甲烷(257 μL ，4.13 mmol)含於THF (0.5 mL)之溶液進行處理。45分鐘後，移除冷卻浴並讓混合物升溫至室溫，隨後攪拌1小時。使用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)處理混合物並使用EtOAc (2 x 50 mL)進行萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由在矽膠(80 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至35%)純化殘餘物，以獲得呈白色固體之外消旋順式-4-((苄氧基)甲基)-2-甲基四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物(450 mg，43%產率)。LCMS m/z 290.8 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$ ；HPLC t_R 0.81分鐘(方法B)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.33 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.12 (dt, $J=14.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.76 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.35 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。亦以75%純度單離二甲基化副產物(2R,4r,6S)-4-((苄氧基)甲基)-2,6-二甲基四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物(250 mg，23%產率)。LCMS m/z 283.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ ；HPLC t_R 0.88分鐘(方法B)。

步驟D：(2RS,4RS)-4-(羥基甲基)-2-甲基四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物



使用碳載鈀(160 mg, 0.075 mmol)處理(2RS,4RS)-4-((苄氧基)甲基)-2-甲基四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物(450 mg, 1.68 mmol)含於MeOH (2 mL)及乙醇(10 mL)之溶液並在氫氣氣氛(氣球壓力)下攪拌1.5小時。過濾混合物以移除觸媒並濃縮濾液以獲得呈白色固體之(2RS,4RS)-4-(羥基甲基)-2-甲基四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物(280 mg, 94%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.53 (d, J=5.7 Hz, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 3.06 - 2.85 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

步驟E：(2RS,4RS)-2-甲基四氫-2H-噻喃-4-甲酸1,1-二氧化物

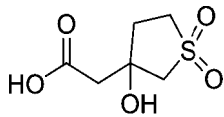


使用過碘酸鈉(1.35 g, 6.33 mmol)含於水(1.3 mL)之溶液處理(2RS,4RS)-4-(羥基甲基)-2-甲基四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物(275 mg, 1.54 mmol)含於MeCN (0.9 mL)及CCl₄ (0.9 mL)之溶液，隨後使用RuCl₃水合物(14 mg, 0.062 mmol)處理，並在室溫下攪拌混合物。30分鐘後，混合物為黃色乳液，並再在室溫下伴隨偶爾超音波處理繼續攪拌30分鐘。添加另一部分之RuCl₃水合物(14 mg, 0.062 mmol)，並伴隨偶爾超音波處理繼續攪拌1小時。使用EtOAc (125 mL)稀釋混合物，分離有機相並用水(25 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。使用EtOAc (125 mL)及MeOH (10 mL)處理殘餘物，過濾並濃縮以獲得呈灰色固體的(2RS,4RS)-2-甲基四氫-2H-噻喃-4-甲酸1,1-二氧化物(165 mg, 56%產率)，其無需進一步純化即

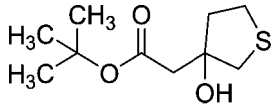
可使用。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 3.28 - 3.04 (m, 3H), 2.69 (tt, J=12.4, 3.3 Hz, 1H), 2.37 (d quin, J=14.1, 3.5 Hz, 1H), 2.28 (dq, J=14.2, 3.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 1.86 (dt, J=14.3, 12.5 Hz, 1H), 1.29 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

中間體23

2-(3-羥基-1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)乙酸(外消旋)

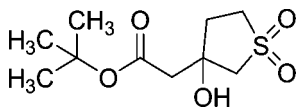


步驟A：2-(3-羥基四氫噻吩-3-基)乙酸第三丁酯(外消旋)



在-78℃下，緩慢地使用雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰(1.0M含於THF；22.2 mL，22.2 mmol)處理乙酸第三丁酯(3.1 mL，23.4 mmol)含於THF (50 mL)之溶液。攪拌混合物45分鐘，隨後緩慢地使用四氫噻吩-3-酮(2.00 mL，23.4 mmol)含於THF (5 mL)之溶液進行處理。在-78℃下攪拌混合物20分鐘，隨後緩慢地使用2M HCl水溶液(12.3 mL)進行處理。移除冷卻浴並將混合物升溫至室溫，隨後EtOAc萃取兩次。依次使用1.5M K₂HPO₄水溶液及鹽水洗滌經合併之有機相，乾燥並濃縮以提供無需純化即可使用之呈無色油的粗製外消旋2-(3-羥基四氫噻吩-3-基)乙酸第三丁酯。LCMS m/z 163.0 (M+H-tBu)⁺；HPLC t_R 0.81分鐘(方法A)。

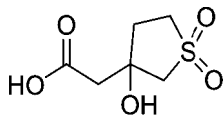
步驟B：2-(3-羥基-1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)乙酸第三丁酯



在0℃下，逐份使用mCPBA (70%，17.3 g，77.0 mmol)處理粗製外消旋2-(3-羥基四氫噻吩-3-基)乙酸第三丁酯(4.80 g，22.0 mmol)含於

DCM (75 mL)之溶液。50分鐘後，添加另一份mCPBA (3.79 g)。總共2小時後，通過矽藻土過濾混合物並用DCM洗滌固體。依次使用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌經合併之濾液，乾燥並濃縮以提供呈白色固體之外消旋2-(3-羥基-1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)乙酸第三丁酯(5.55 g，定量產率)。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 5.48 (s, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 4H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

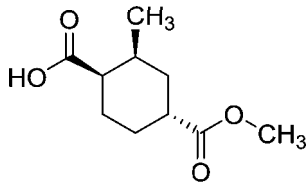
步驟C：2-(3-羥基-1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)乙酸(外消旋)



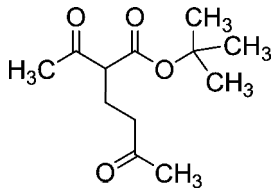
在室溫下，使用TFA (12 mL，156 mmol)處理外消旋2-(3-羥基-1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)乙酸第三丁酯(5.55 g，22.2 mmol)含於DCM (60 mL)之溶液。2小時後，濃縮溶液並在真空中乾燥以提供無需進一步純化即可使用之呈白色固體的外消旋2-(3-羥基-1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)乙酸(4.21 g，98%產率)。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 3.30 - 3.13 (m, 4H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.31 - 2.15 (m, 2H)。

中間體24

(1R,2S,4R)-4-(甲氧基羰基)-2-甲基環己烷-1-甲酸



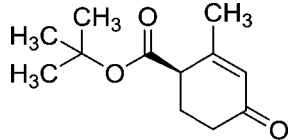
步驟A：2-乙醯基-5-側氧基己酸第三丁酯(外消旋)



使甲基乙烯基酮(116 mL，1.43 mol)、乙醯乙酸第三丁酯(248 mL，

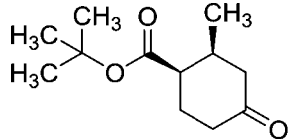
1.50 mol)及TEA (994 μ L, 7.13 mmol)之混合物在丙酮-乾冰浴中冷卻至12 $^{\circ}$ C。歷時30分鐘逐份添加LiClO₄ (15.2 g, 143 mmol)，隨後使混合物升溫至25 $^{\circ}$ C並攪拌22小時。添加乙醚(5 L)並依次使用水(75 mL)及鹽水(75 mL)洗滌所得混合物，乾燥並濃縮。將渾濁油殘餘物(331.8 g)重新溶解於乙醚中，過濾，並濃縮濾液以獲得呈無色油之外消旋2-乙醯基-5-側氧基己酸第三丁酯(330.5 g, 定量產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.40 - 3.40 (m, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 9H)。

步驟B：(R)-2-甲基-4-側氧基環己-2-烯-1-甲酸第三丁酯



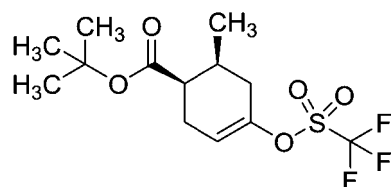
使2-乙醯基-5-側氧基己酸第三丁酯(57.5 g, 252 mmol)、THF (331 mL)、乙酸(13.7 mL, 239 mmol)及吡啶(20.0 mL, 202 mmol)之混合物加熱至60 $^{\circ}$ C並攪拌44小時。添加EtOAc (670 mL)，其後接著添加1N HCl水溶液(200 mL)。攪拌混合物10分鐘，隨後分離層。依次使用飽和NaHCO₃水溶液(2 x 200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌有機相，乾燥並濃縮。使殘餘物接受管柱層析法，並藉由製備型SFC分離所得外消旋產物以獲得(R)-2-甲基-4-側氧基環己-2-烯-1-甲酸第三丁酯(18.0 g, 34%產率)。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 6.09 - 5.75 (m, 1H), 3.36 - 3.05 (m, 1H), 2.68 - 2.47 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 3H), 1.50 (s, 9H)。

步驟C：(1R,2S)-2-甲基-4-側氧基環己烷-1-甲酸第三丁酯



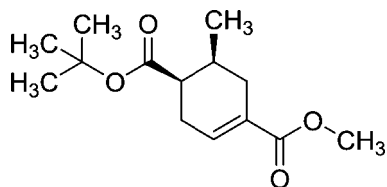
用N₂鼓泡(R)-2-甲基-4-側氧基環己-2-烯甲酸第三丁酯(20.5 g, 97 mmol)含於THF (195 mL)之溶液若干分鐘。添加濕10%碳載鈦(2 g, 1.88 mmol)並在氫氣氣氛(氣球壓力)下攪拌混合物14小時。通過矽藻土過濾混合物並用THF (500 mL)淋洗固體。濃縮經合併之濾液以獲得(1R,2S)-2-甲基-4-側氧基環己烷甲酸第三丁酯(22.9 g, 定量產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.38 (m, 4H), 2.36 - 1.93 (m, 3H), 1.54 - 1.42 (m, 9H), 1.04 - 0.92 (m, 3H)。

步驟D：(1R,6S)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環己-3-烯-1-甲酸第三丁酯



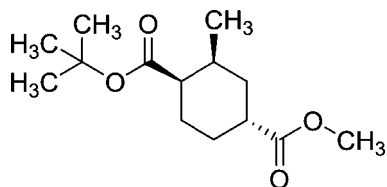
使N,N-雙(三氟甲基磺醯基)苯胺(50.1 g, 140 mmol)及(1R,2S)-2-甲基-4-側氧基環己烷甲酸第三丁酯(22.9 g, 108 mmol)含於無水THF (330 mL)之混合物在丙酮-乾冰浴中冷卻至-70℃。歷時1小時伴隨攪拌逐滴添加雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鉀(1.0M含於THF; 140 mL, 140 mmol)。又1小時後，使用水(500 mL)處理混合物並加熱至0℃。使用EtOAc (500 mL)萃取混合物，並依次使用水(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌有機相，並乾燥並濃縮。使殘餘物(41 g)接受在矽膠上之管柱層析法以獲得(1R,2S)-2-甲基-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環己-3-烯甲酸第三丁酯(30.2 g, 81%產率)。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (td, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 2.99-2.09 (m, 5H), 2.02 - 1.86 (m, 1H), 1.48 (d, J = 3.5 Hz, 9H), 1.05 - 0.99 (m, 3H)。

步驟E：(4R,5S)-5-甲基環己-1-烯-1,4-二甲酸4-(第三丁酯)1-甲酯



用氮氣鼓泡(1R,6S)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-環己-3-烯甲酸第三丁酯(29.6 g, 86 mmol)含於無水DMF (215 mL)及MeOH (215 mL)之溶液5分鐘。添加乙酸鈣(1.93 g, 8.59 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(4.76 g, 8.59 mmol)及TEA (35.9 mL, 258 mmol)。隨後用一氧化碳鼓泡混合物10分鐘並在室溫下一氧化碳氣氛(氣球壓力)下攪拌18小時。使用EtOAc (500 mL)稀釋混合物，依次使用10% LiCl水溶液(3 x 500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，乾燥並濃縮。使殘餘物接受管柱層析法以獲得(4R,5S)-5-甲基環己-1-烯-1,4-二甲酸4-第三丁酯1-甲酯(14.1 g, 65% 產率)。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 6.97 - 6.89 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.88-1.75 (m, 6H), 1.47 (d, J = 3.8 Hz, 9H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H)。

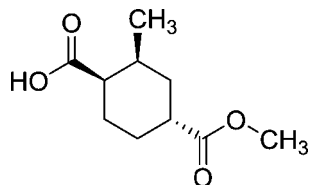
步驟F：(1R,2S,4R)-2-甲基環己烷-1,4-二甲酸1-(第三丁酯)4-甲酯



用氮氣鼓泡(4R,5S)-5-甲基環己-1-烯-1,4-二甲酸4-第三丁酯1-甲酯(14.09 g, 55.4 mmol)含於DCM (554 mL)之溶液10分鐘。添加(1,5-環辛二烯)-吡啶(三環己基膦)銦(I)六氟磷酸鹽(克拉布奇氏觸媒(Crabtree's catalyst); 1.12 g, 1.39 mmol)並將混合物排空並用氮氣淨化三次。在氮氣氣氛(氣球壓力)下攪拌混合物17小時。濃縮溶液並使殘餘物接受在矽膠上之管柱層析法以獲得呈無色油之(1R,2S,4R)-2-甲基環己烷-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-甲酯(14.1 g, 99%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66

(s, 3H), 2.54 - 2.34 (m, 3H), 2.00 (ddd, $J = 13.2, 3.7, 1.7$ Hz, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.56 (m, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 10H), 0.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

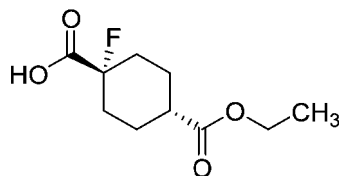
步驟G：(1R,2S,4R)-4-(甲氧基羰基)-2-甲基環己烷-1-甲酸



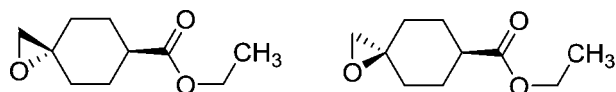
使用TFA (37.2 mL, 483 mmol)處理(1R,2S,4R)-2-甲基環己烷-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-甲酯(27.5 g, 107 mmol)含於DCM (37.2 mL)之溶液並在室溫下攪拌。9小時後，濃縮混合物，並使用庚烷(100 mL)處理殘餘物並再次濃縮。使用庚烷(2 x 20 mL)再處理殘餘物兩次並在高真空下濃縮。使殘餘物自5%第三丁基甲基醚-庚烷結晶以獲得呈白色固體之(1R,2S,4R)-4-(甲氧基羰基)-2-甲基環己烷甲酸(17.3 g, 80%產率)。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 3.68 (s, 3H), 2.57 - 2.46 (m, 3H), 2.04 (dq, $J = 13.3, 3.8, 1.8$ Hz, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.83 (dq, $J = 14.0, 3.9$ Hz, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 179.7, 176.3, 51.7, 45.1, 37.0, 34.8, 29.5, 27.6, 21.1, 13.9。

中間體25

(1s,4s)-4-(乙氧基羰基)-1-氟環己烷-1-甲酸

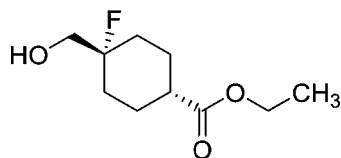


步驟A：(3r,6r)-1-氧雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸乙酯及(3s,6r)-1-氧雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸乙酯



使用碘化三甲基氧化銻(10.2 g, 46.4 mmol)處理第三丁醇鉀(5.03 g, 44.8 mmol)含於無水THF (100 mL)之懸浮液並在回流下在氮氣下攪拌混合物2小時。使混合物冷卻至室溫，歷時2分鐘逐滴使用4-側氧基環己烷甲酸乙酯(5.3 g, 31.1 mmol)含於THF (30 mL)之溶液處理，隨後在回流下加熱2.5小時。使混合物冷卻至室溫，分配於EtOAc (250 mL)與水(150 mL)之間並使用EtOAc (2 x 50 mL)萃取水相。乾燥並濃縮經合併之有機相。藉由在矽膠(80 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至15%)純化殘餘物，以獲得(3r,6r)-1-氧雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸乙酯及(3s,6r)-1-氧雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸乙酯(3.8 g, 66%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (q, J=7.2 Hz, 2.2H), 2.63 (s, 2H), 2.60 (s, 0.2H), 2.47 - 2.29 (m, 1.2H), 2.13 - 2.04 (m, 0.2H), 2.02 - 1.94 (m, 1.2H), 1.93 - 1.89 (m, 0.2H), 1.89 - 1.81 (m, 9.6H), 1.81 - 1.78 (m, 1.6H), 1.77 - 1.70 (m, 0.4H), 1.56 - 1.45 (m, 0.2H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3.2H)。

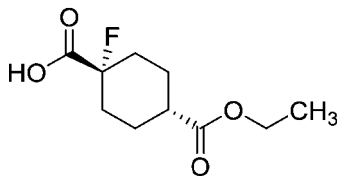
步驟B：(1s,4s)-4-氟-4-(羥基甲基)環己烷-1-甲酸乙酯



使氟化氫(70%含於吡啶；5 mL, 5.43 mmol)在聚丙烯小瓶中冷卻至-78 °C 並使用來自步驟A之(3r,6r)-1-氧雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸乙酯及(3s,6r)-1-氧雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸乙酯(1.0 g, 5.43 mmol)含於DCM (5 mL)的混合物進行處理。在-78 °C下攪拌混合物4.5小時，隨後倒入至冰冷2M NH₄OH水溶液(25 mL)及DCM (25 mL)中。使用濃NH₄OH水溶液將混

合物調整至pH值為8並使用DCM (2 x 50 mL)萃取。依次使用1M HCl水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機相，乾燥並濃縮。藉由在矽膠(24 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至30%)純化殘餘物，以獲得呈固體之(1s,4s)-4-氟-4-(羥基甲基)環己烷甲酸乙酯(390 mg，35%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.21 - 4.07 (m, 2H), 3.57 (dd, J=19.6, 5.7 Hz, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 1H), 2.05 (dd, J=12.4, 9.4 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.47 - 1.28 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H)。亦單離的是(1s,4r)-4-氟-4-(羥基甲基)環己烷甲酸乙酯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.72 - 3.55 (m, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 6H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

步驟C：(1s,4s)-4-(乙氧基羰基)-1-氟環己烷-1-甲酸

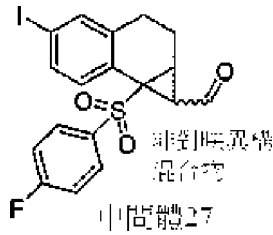
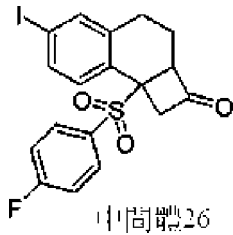


使用過碘酸(3.48 g，15.26 mmol)含於水(12.00 mL)之溶液處理(1s,4s)-4-氟-4-(羥基甲基)環己烷甲酸乙酯(760 mg，3.72 mmol)含於MeCN (8 mL)及四氯甲烷(8.00 mL)之溶液，隨後使用RuCl₃水合物(34 mg，0.149 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物1.5小時，隨後使用乙醚(60 mL)稀釋並在室溫下攪拌10分鐘。過濾混合物並分離相，並使用乙醚(2 x 20 mL)萃取水相。用鹽水(2 x 30 mL)洗滌經合併之有機相，經Na₂SO₄乾燥並濃縮以獲得無需進一步純化即可使用之呈固體的粗製(1s,4s)-4-(乙氧基羰基)-1-氟環己烷甲酸(740 mg，91%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m,

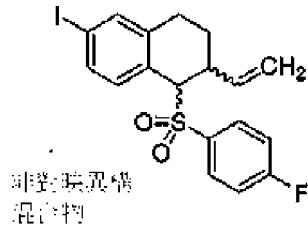
2H), 2.04 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.72 (m, 3H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

中間體26及27

8b-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-2a,3,4,8b-四氫環丁[a]萘-2(1H)-酮(外消旋)及7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-甲醛(非對映異構體之混合物)



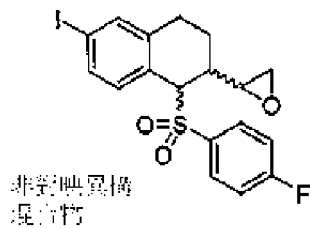
步驟A：1-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-2-乙烯基-1,2,3,4-四氫萘(非對映異構體之混合物)



在乾冰-丙酮浴中攪拌4-((4-氟苯基)磺醯基)-7-碘-1,2-二氫萘(中間體1，步驟A；2.00 g，4.83 mmol)含於THF (40 mL)之溶液並歷時10分鐘逐滴使用乙烯基溴化鎂(1.0M含於THF；7.0 mL，7.00 mmol)處理。在-78℃下攪拌溶液70分鐘，隨後讓溫度升溫至室溫。又80分鐘後，使用飽和NH₄Cl水溶液處理混合物。用水稀釋混合物並用EtOAc萃取兩次。用鹽水洗滌經合併之有機相，乾燥並濃縮。使殘餘物接受在矽膠(220 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至22%)，以提供呈白色固體之1-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-2-乙烯基-1,2,3,4-四氫萘的非對映異構體之混合物(1.55 g，72%)。LCMS m/z 906.9 (2M+Na)⁺；HPLC t_R 1.08分鐘(方法A)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m,

1H), 7.47 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.1 Hz, 0.6H), 6.41 (d, J=8.1 Hz, 0.4H), 6.38 - 6.25 (m, 0.4H), 5.76 (ddd, J=17.2, 10.4, 6.9 Hz, 0.6H), 5.17 - 4.99 (m, 2H), 4.33 (d, J=3.5 Hz, 0.4H), 4.20 (d, J=3.1 Hz, 0.6H), 3.13 - 2.17 (m, 4H)。

步驟B：2-(1-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-1,2,3,4-四氫萘-2-基)環氧乙烷(非對映異構體之混合物)

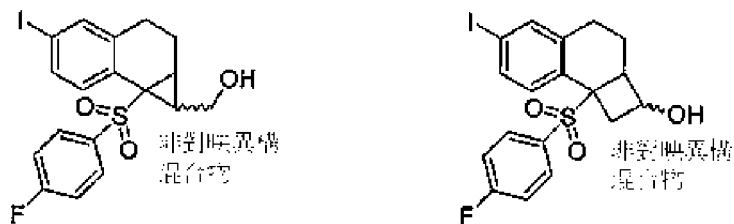


在冰水浴中攪拌1-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-2-乙基-1,2,3,4-四氫萘(1.50 g, 3.39 mmol)含於THF (40 mL)之溶液並使用水處理直至渾濁(約22 mL)。歷時約5分鐘逐份使用N-溴代琥珀醯亞胺(0.724 g, 4.07 mmol)處理混合物，並在0℃下使混合物保持於暗處過夜。20小時後，將混合物升溫至室溫同時仍避免光照。又2.5小時後，用水稀釋混合物並用EtOAc萃取兩次。用鹽水洗滌經合併之有機相，乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (16 mL)中，在冰水浴中攪拌並使用K₂CO₃ (0.656 g, 4.75 mmol)處理。6.25小時後，濃縮混合物並將殘餘物分配於EtOAc與水之間。使用EtOAc萃取水相，並用鹽水洗滌經合併之有機相，乾燥並濃縮。使殘餘物接受在矽膠(120 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自10-40%)，以提供呈灰白色非晶型固體之2-(1-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-1,2,3,4-四氫萘-2-基)環氧乙烷的非對映異構體之混合物(744 mg, 48%產率)。LCMS m/z 459.3 (M+H)⁺, 939.0 (2M+Na)⁺; HPLC t_R 1.06分鐘(方法A)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 - 7.41 (m, 4H), 7.23 - 7.12 (m,

2H), 6.84 - 6.62 (2d, 1H), 4.32 - 4.18 (2d, 1H), 3.04 - 2.75 (4m, 3H), 2.74 - 2.52 (2m, 3H), 2.44 - 2.13 (2m, 2H)。

亦獲得呈灰白色非晶型固體之中間體溴代醇，2-溴-2-(1-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-1,2,3,4-四氫萘-2-基)乙-1-醇之非對映異構體之混合物(166 mg，9%產率)，其可如上所述藉由使用 K_2CO_3 含於MeOH處理轉化為另外的呈非對映異構體之混合物的2-(1-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-1,2,3,4-四氫萘-2-基)環氧乙烷。LCMS m/z 538.8，540.8 ($M+H$)⁺；HPLC t_R 1.08分鐘(方法A)。¹H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.42 - 7.51 (m, 4 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 6.83 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 4.51 - 4.61 (m, 1 H), 4.38 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 3.99 (dd, $J=12.1, 6.3$ Hz, 1 H), 3.87 (dd, $J=12.1, 7.2$ Hz, 1 H), 3.06 - 3.18 (m, 1 H), 2.50 (dt, $J=15.1, 3.2$ Hz, 1 H), 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 1.45 - 1.57 (m, 1 H)。

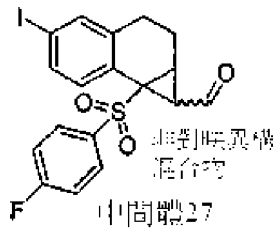
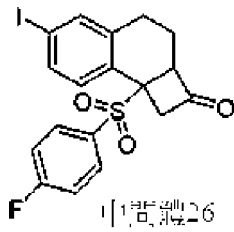
步驟C：(7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲醇及8b-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-1,2,2a,3,4,8b-六氫環丁[a]萘-2-醇之混合物(非對映異構體之混合物)



在乾冰-丙酮浴中攪拌2-(1-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-1,2,3,4-四氫萘-2-基)環氧乙烷(277 mg，0.574 mmol)之非對映異構體之混合物含於THF (12 mL)的溶液並歷時約1分鐘使用溴化甲基鎂(3M含於乙醚；574 μ L，1.72 mmol)處理。在-78℃下攪拌所得溶液30分鐘，隨後允許歷時50分鐘升溫至室溫。使用飽和 NH_4Cl 水溶液處理混合物，用EtOAc萃取兩次，並

乾燥並濃縮經合併之有機相。使殘餘物接受在矽膠(24 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至60%)，以提供無需進一步純化即可使用之呈白色非晶型固體之(7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲醇及8b-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-1,2,2a,3,4,8b-六氫環丁[a]萘-2-醇的混合物(呈非對映異構體之混合物)(202 mg，77%產率)。LCMS m/z 440.9 ($M+H-H_2O$)⁺，521.9 ($M+Na+MeCN$)⁺；HPLC t_R 0.93，0.94分鐘(方法A)。

步驟D：8b-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-2a,3,4,8b-四氫環丁[a]萘-2(1H)-酮(外消旋)及7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-甲醛(非對映異構體之混合物)



使用矽藻土(500 mg，0.434 mmol)處理(7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲醇及8b-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-1,2,2a,3,4,8b-六氫環丁[a]萘-2-醇之混合物(呈非對映異構體之混合物；199 mg，0.434 mmol)含於DCM (5 mL)的溶液，隨後使用氯鉻酸吡啶鎊(206 mg，0.955 mmol)處理並在室溫下攪拌。3.5小時後，用乙醚稀釋混合物，超音波處理並在室溫下攪拌45分鐘。通過Florisil[®]墊片過濾混合物並用乙醚徹底洗滌固體。在真空下濃縮濾液，並使殘餘物接受在矽膠(24 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至40%)，以提供兩種產物。

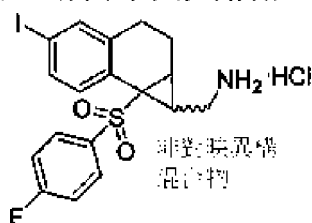
洗脫之第一產物為呈灰白色非晶型固體之外消旋8b-((4-氟苯基)磺醯

基)-6-碘-2a,3,4,8b-四氫環丁[a]萘-2(1H)-酮(51 mg, 26%產率)。LCMS m/z 519.8 ($M+Na+MeCN$)⁺, 935.0 ($2M+Na$)⁺; HPLC t_R 0.97分鐘(方法A)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (dd, $J=8.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.13 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 2.44 (dt, $J=15.0, 3.4$ Hz, 1H), 2.13 (ddt, $J=13.1, 9.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.60 (m, 1H)。

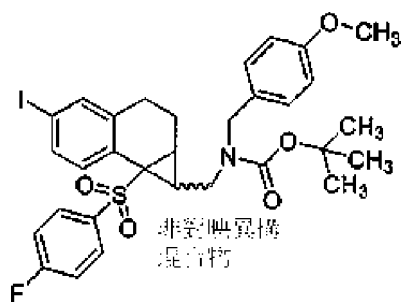
洗脫之第二產物為呈白色非晶型固體之7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-甲醛之非對映異構體的混合物(87 mg, 44%產率)。LCMS m/z 478.9 ($M+Na$)⁺, 519.9 ($M+Na+MeCN$)⁺, 935.0 ($2M+Na$)⁺; HPLC t_R 0.96-1.01分鐘(方法A)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (d, $J=5.9$ Hz, 0.4H), 9.14 (d, $J=4.8$ Hz, 0.6H), 7.69 - 7.33 (m, 5H), 7.11 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.28 (dd, $J=9.8, 5.0$ Hz, 0.6H), 3.17 (dt, $J=8.8, 6.4$ Hz, 0.4H), 2.69 (td, $J=9.6, 7.0$ Hz, 0.6H), 2.63 - 2.52 (m, 0.4H), 2.38 - 2.18 (m, 2H), 2.04 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 0.6H), 1.39 - 1.32 (m, 0.4H)。

中間體28

(7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲胺鹽酸鹽(非對映異構體之混合物)

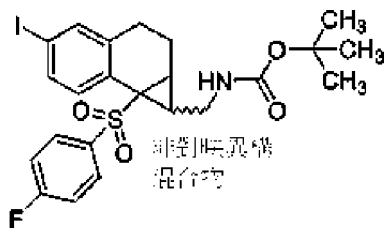


步驟A：((7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲基)(4-甲氧基苄基)胺基甲酸第三丁酯(非對映異構體之混合物)



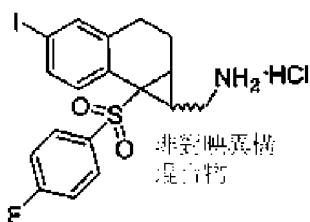
在室溫下攪拌7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-甲醛(中間體27；316 mg，0.693 mmol)及粉狀活性分子篩(1.3 g)含於1,2-二氯乙烷(6 mL)之混合物並使用(4-甲氧基苄基)甲胺(109 μ L，0.831 mmol)及乙酸(59 μ L，1.04 mmol)處理。15.5小時後，使用三乙醯氧基硼氫化鈉(323 mg，1.52 mmol)處理溶液並在室溫下繼續攪拌。7小時後，過濾混合物並用EtOAc洗滌固體。依次使用1.5M Na_2HPO_4 水溶液、水及鹽水洗滌經合併之濾液，乾燥並濃縮以提供無需進一步純化即可使用之呈棕色膠狀物的粗製1-(7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)甲胺之非對映異構體的混合物。LCMS m/z 578.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺；HPLC t_R 0.86並0.88分鐘(方法A)。將此物質溶解於DCM (5 mL)中並使用TEA (338 μ L，2.42 mmol)及二碳酸二第三丁酯(529 mg，2.42 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物4天，隨後使用另一份DCM稀釋，用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌，乾燥並濃縮。使殘餘物接受在矽膠(40 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(5-50%)，以提供無需進一步純化即可使用之呈灰白色玻璃狀固體的((7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲基)(4-甲氧基苄基)胺基甲酸第三丁酯之非對映異構體的混合物(188 mg，40%產率，純度約85%)。LCMS m/z 578.0 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$)⁺，1377.6 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺；HPLC t_R 1.24分鐘(方法A)。

步驟B： ((7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(非對映異構體之混合物)



在冰水浴中攪拌((7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲基)(4-甲氧基苄基)胺基甲酸第三丁酯之非對映異構體之混合物(約85%純；50 mg，0.074 mmol)含於MeCN (0.6 mL)的溶液，歷時約3分鐘使用硝酸銻銨(121 mg，0.221 mmol)含於水(0.3 mL)之溶液處理，並在0℃下攪拌。1小時後，使用水稀釋混合物並用EtOAc萃取兩次。乾燥並濃縮經合併之有機相。使殘餘物接受在矽膠(4 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自5至40%)，以提供呈灰白色非晶型固體之((7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯之非對映異構體的混合物(31.9 mg，78%產率)。LCMS m/z 457.9 ($M+H-Boc$)⁺；HPLC t_R 1.12分鐘(方法A)。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.08 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.55 (br s, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.37 - 2.13 (m, 3H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (2s, 9H), 1.40 - 1.31 (m, 1H)。

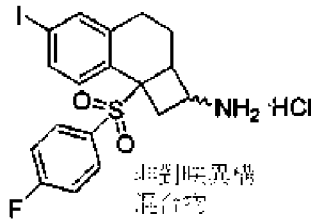
步驟C： (7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲胺鹽酸鹽(非對映異構體之混合物)



使用HCl (4M含於1,4-二噁烷；1 mL，4.00 mmol)處理((7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(29 mg，0.052 mmol)含於EtOAc (1 mL)之溶液並允許在室溫下靜置。75分鐘後，濃縮溶液以提供無需進一步純化即可使用之呈淺黃色非晶型固體的粗製(7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲胺鹽酸鹽之非對映異構體的混合物(31.8 mg)。LCMS m/z 458.0 ($M+H$)⁺，498.9 ($M+H+MeCN$)⁺，915.0 ($2M+H$)⁺，937.0 ($2M+Na$)⁺；HPLC t_R 0.77，0.79分鐘(方法A)。¹H NMR (499 MHz, MeOH- d_4) δ 7.72 (dd, $J=8.1$, 1.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.54 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 2.98 (dd, $J=13.7$, 4.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.54 (td, $J=9.4$, 7.3 Hz, 1H), 2.40 (dd, $J=13.8$, 9.5 Hz, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 1.79 (td, $J=14.2$, 4.1 Hz, 1H)。

中間體29

8b-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-1,2,2a,3,4,8b-六氫環丁[a]萘-2-胺鹽酸鹽(非對映異構體之混合物)

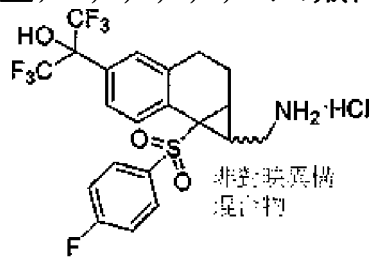


遵循用於製備中間體28之程序，將外消旋8b-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-2a,3,4,8b-四氫環丁[a]萘-2(1H)-酮(中間體26；178 mg，0.390 mmol)

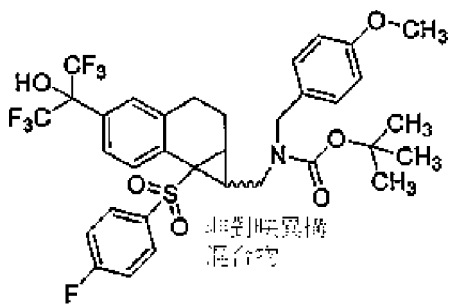
轉化為粗製8b-((4-氟苯基)磺醯基)-6-碘-1,2,2a,3,4,8b-六氫環丁[a]萘-2-胺鹽酸鹽之非對映異構體的混合物(35 mg, 9%產率, 約50%純度), 其無需進一步純化即可使用。LCMS m/z 458.0 ($M+H$)⁺, 498.9 ($M+H+MeCN$)⁺, 915.7 ($2M+H$)⁺; HPLC t_R 0.76分鐘(方法A)。

中間體30

2-(1-(胺基甲基)-7b-((4-氟苯基)磺醯基)-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇鹽酸鹽(非對映異構體之混合物)



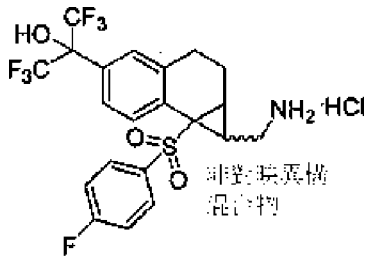
步驟A：((7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲基)(4-甲氧基苄基)胺基甲酸丁酯(非對映異構體之混合物)



在乾冰-丙酮浴中攪拌((7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-碘-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲基)(4-甲氧基苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間體27; 106 mg, 0.156 mmol)含於乙醚(2 mL)之溶液並歷時約30秒逐滴使用第三丁基鋰(1.7M含於戊烷; 202 μ L, 0.344 mmol)進行處理, 形成黃棕色。10分鐘後, 經由在溶液表面上方之針引入六氟丙酮持續約25秒, 導致顏色快速增亮。(添加約0.25至0.5 g六氟丙酮。)在-78 $^{\circ}$ C下攪拌混合物1小

時，隨後讓溫度升溫至室溫並攪拌25分鐘。使用飽和NH₄Cl水溶液處理混合物，使用EtOAc及水稀釋，並混合層並分離。用鹽水洗滌有機相，乾燥並濃縮。使殘餘物接受在矽膠(12 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至50%)，以提供無需進一步純化即可使用之呈白色非晶型固體的((7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲基)(4-甲氧基苄基)胺基甲酸第三丁酯之非對映異構體的混合物(37.5 mg，33%產率)。LCMS m/z 618.2 (M+H-Boc)⁺，662.3 (M+H-C₄H₈)⁺，1457 (2M+Na)⁺；HPLC t_R 1.15分鐘(方法A)。

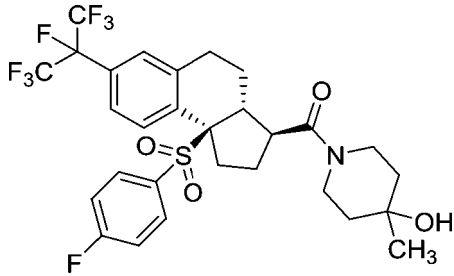
步驟B：2-(1-(胺基甲基)-7b-((4-氟苯基)磺醯基)-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇鹽酸鹽(非對映異構體之混合物)



遵循用於製備中間體28之程序，將((7b-((4-氟苯基)磺醯基)-5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-1-基)甲基)(4-甲氧基苄基)胺基甲酸第三丁酯之非對映異構體的混合物(32.4 mg，0.045 mmol)轉化為無需進一步純化即可使用之呈無色非晶型固體的2-(1-(胺基甲基)-7b-((4-氟苯基)磺醯基)-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙[a]萘-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇鹽酸鹽之非對映異構體的混合物(15.6 mg，48%產率)。LCMS m/z 498.1 (M+H)⁺，539.3 (M+H+MeCN)⁺，995.2 (2M+H)⁺；HPLC t_R 0.77分鐘(方法A)。

實例1

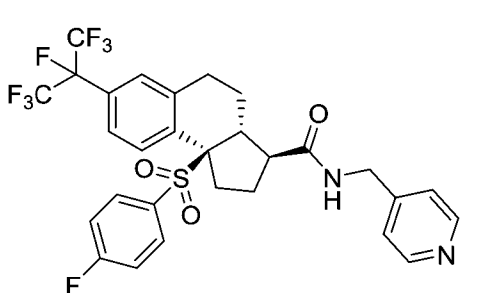
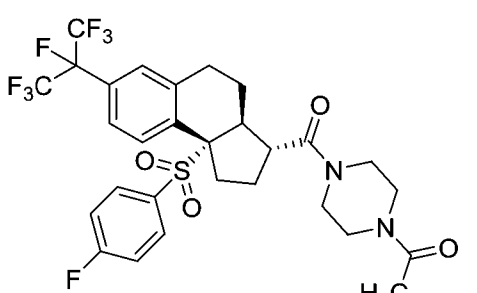
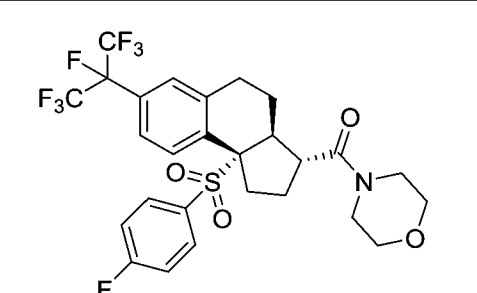
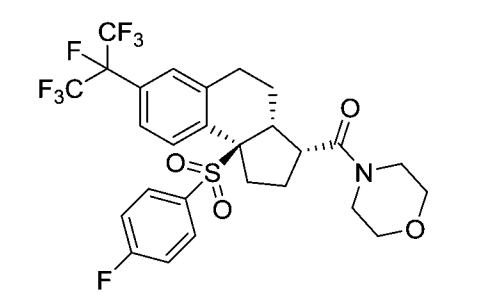
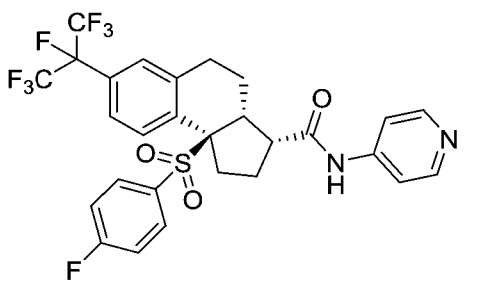
((3S,3aR,9bR)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)甲酮

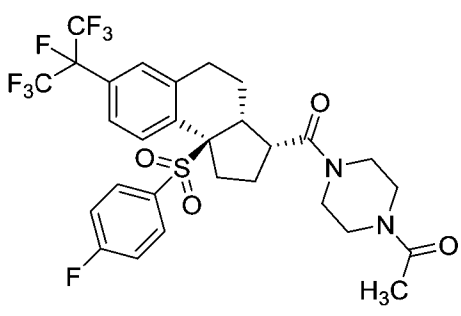
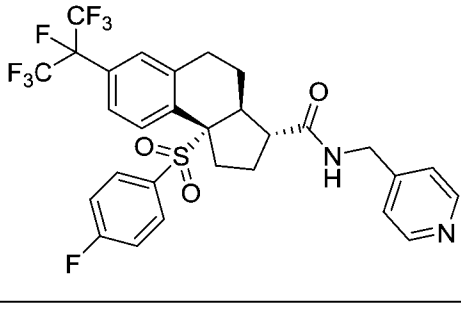
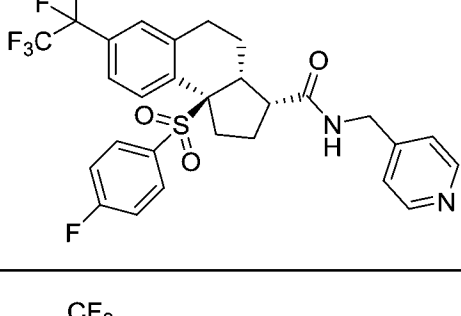
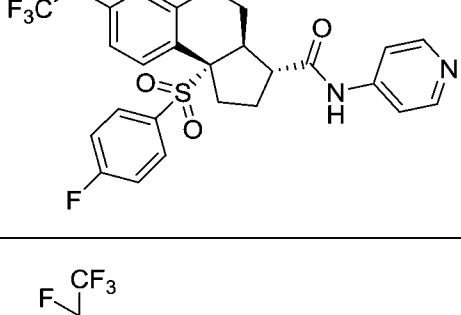
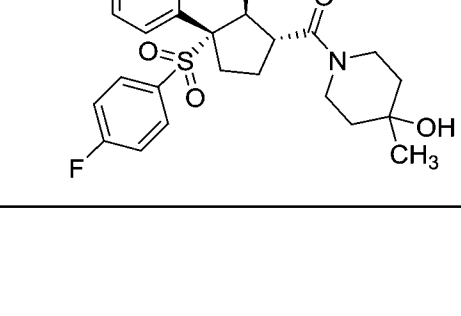


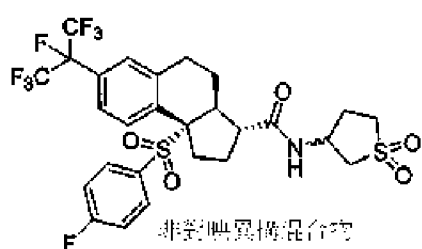
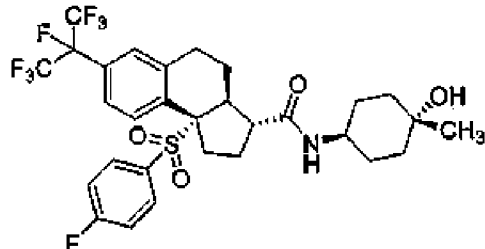
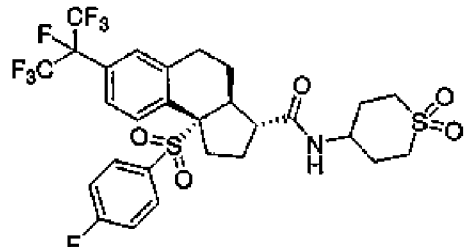
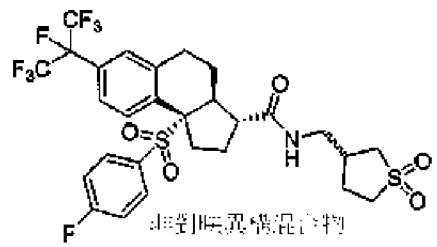
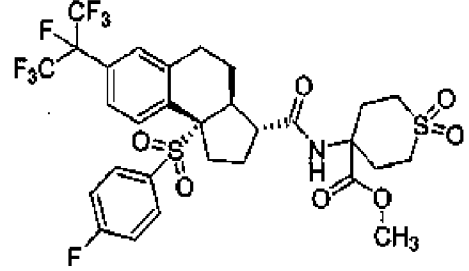
使用4-甲基哌啶-4-醇(13 mg , 0.11 mmol)、DIEA (32 μ L , 0.184 mmol)及HATU (21 mg , 0.055 mmol)處理(3S,3aR,9bR)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸(中間體 11 ; 20 mg , 0.037 mmol)含於DMF (370 μ L)之溶液。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後藉由製備型HPLC (方法E，梯度45至90% B，20分鐘)進行純化以提供((3S,3aR,9bR)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)甲酮(11.5 mg , 49%產率)。LCMS m/z 640.2 ($M+H$)⁺；HPLC t_R 1.03分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 5H), 4.51 (s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.31 (br t, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.73 - 2.54 (m, 1H), 2.41 - 2.22 (m, 1H), 2.18 (br d, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.92 (br s, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 1H), 1.44 (br s, 2H), 1.33 (br t, $J=10.1$ Hz, 2H), 1.18 - 1.06 (m, 4H)。¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ -103.1 (s, 1F), -75.1 (m, 6F), -75.0 (m, 1F)。

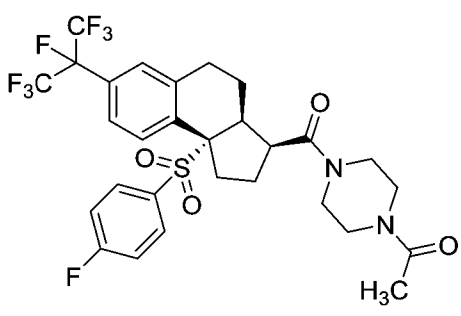
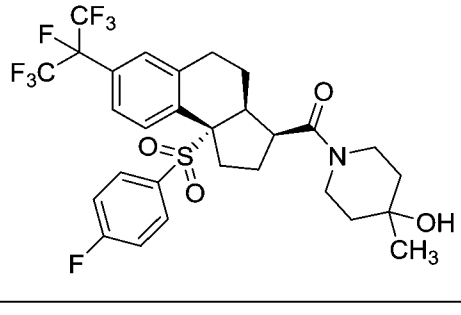
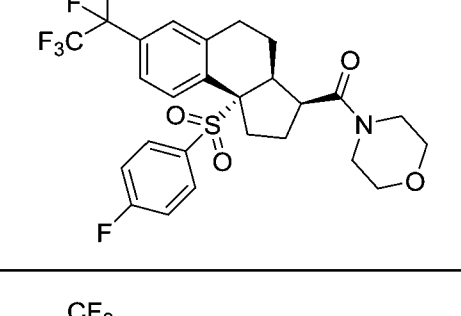
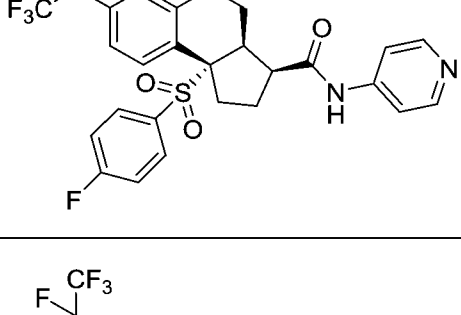
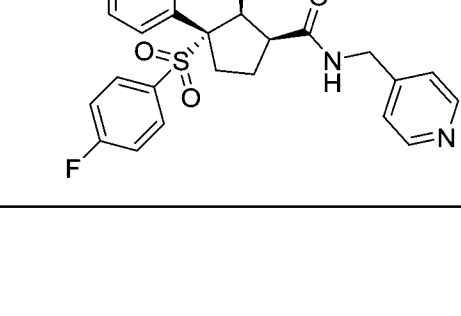
使用用於製備實例1之程序或類似程序自適當羧酸及胺起始物質製備表3中之實例。

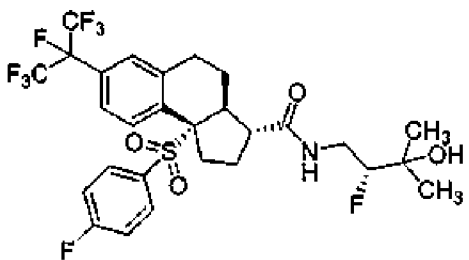
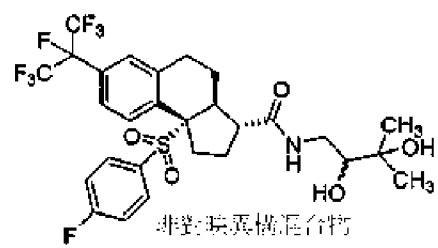
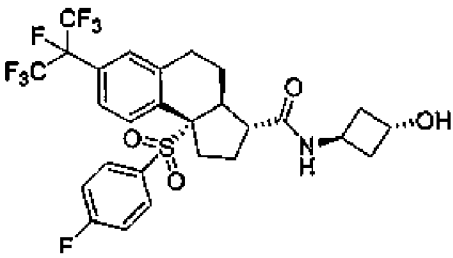
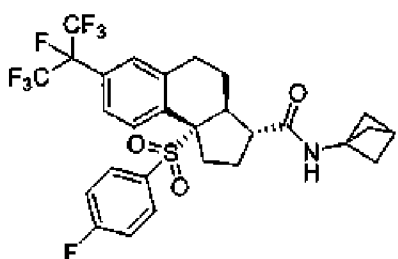
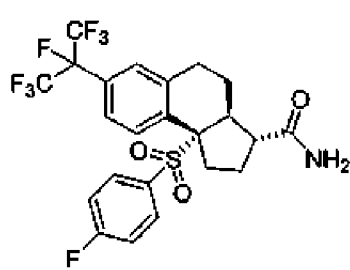
表3

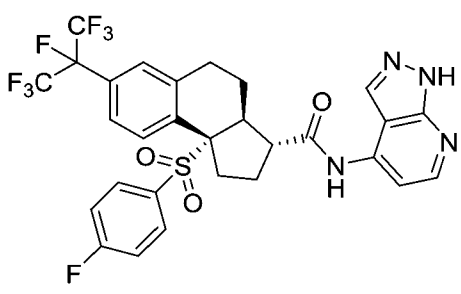
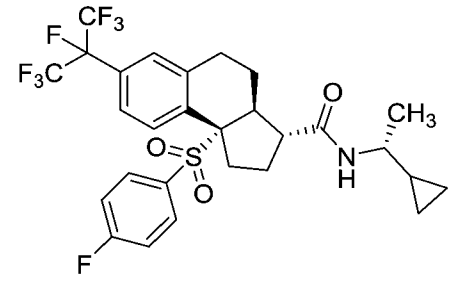
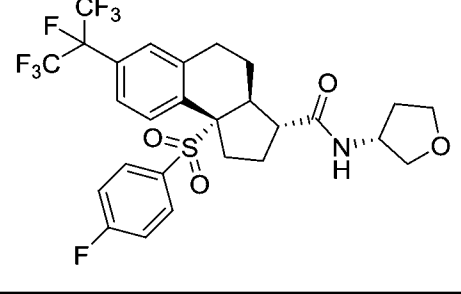
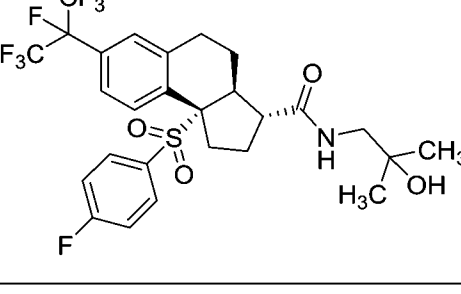
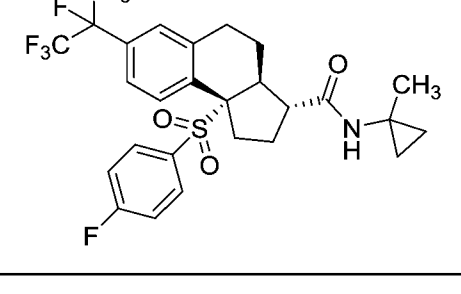
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
2		633.2 (M+H) ⁺	0.91	B
3		653.3 (M+H) ⁺	1.00	A
4		612.2 (M+H) ⁺	1.05	A
5		612.2 (M+H) ⁺	1.06	A
6		619.1 (M+H) ⁺	0.91	A

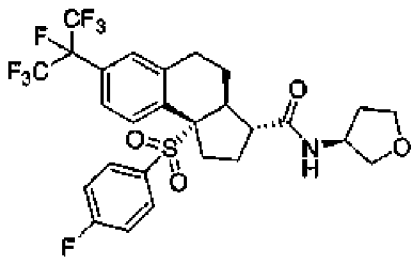
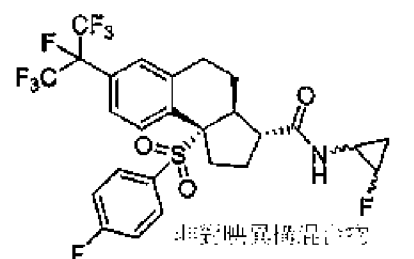
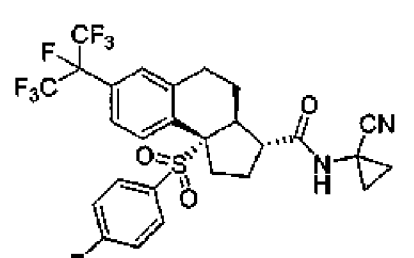
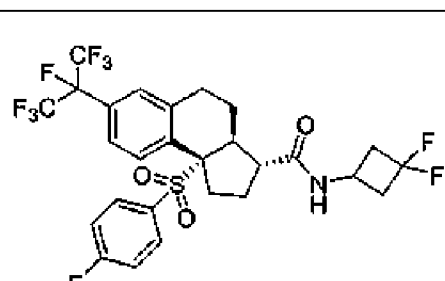
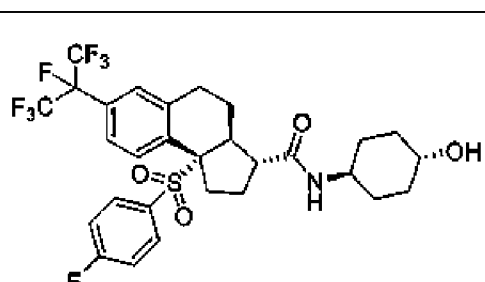
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
7		653.1 (M+H) ⁺	2.15	C
8		633.2 (M+H) ⁺	0.91	B
9		633.2 (M+H) ⁺	0.87	A
10		619.1 (M+H) ⁺	0.94	B
11		640.2 (M+H) ⁺	1.07	B

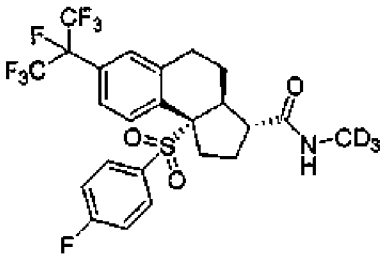
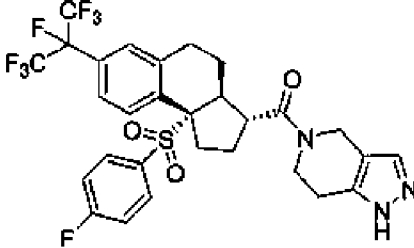
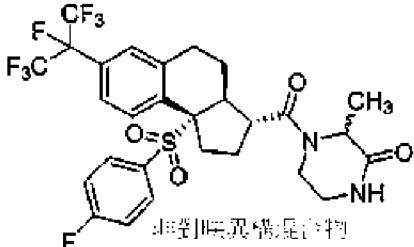
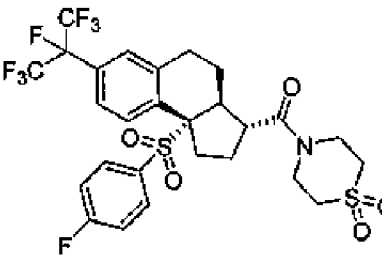
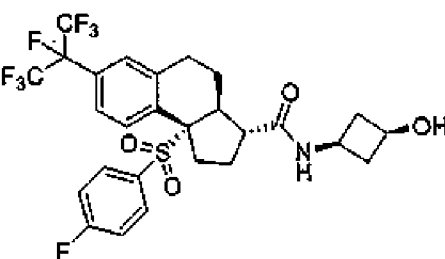
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
12	 非對映異構混合物	660.1 (M+H) ⁺	1.01	A
13	 非對映異構混合物	654.2 (M+H) ⁺	1.03	A
14		674.1 (M+H) ⁺	1.01	A
15	 非對映異構混合物	674.2 (M+H) ⁺	1.01	A
16		732.1 (M+H) ⁺	1.05	A

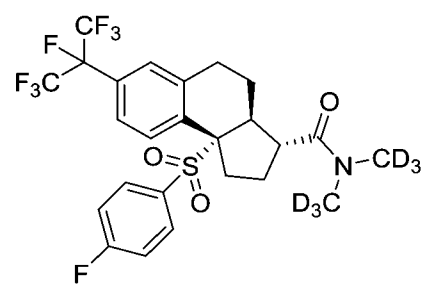
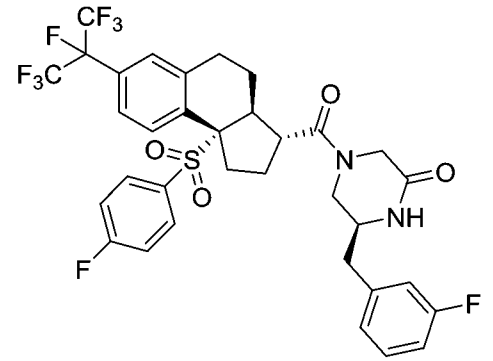
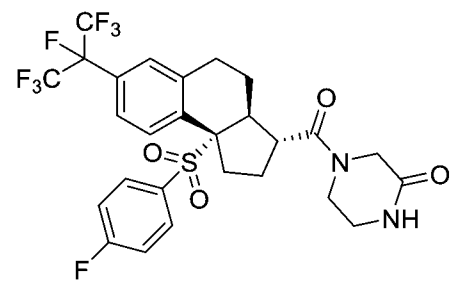
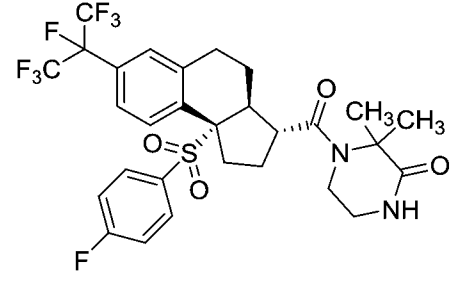
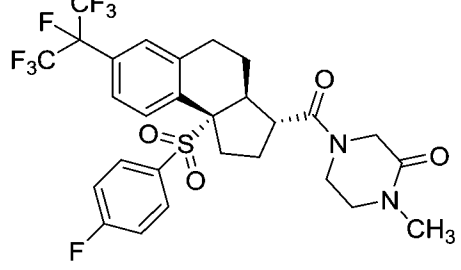
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
17		653.2 (M+H) ⁺	1.01	A
18		640.2 (M+H) ⁺	1.04	A
19		612.2 (M+H) ⁺	1.06	A
20		619.2 (M+H) ⁺	0.91	A
21		633.2 (M+H) ⁺	0.87	A

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
22		646.2 (M+H) ⁺	1.06	B
23	 非對映異構混合物	644.2 (M+H) ⁺	1.00	B
24		612.2 (M+H) ⁺	1.01	B
25		608.2 (M+H) ⁺	1.14	B
26		542.1 (M+H) ⁺	1.03	B

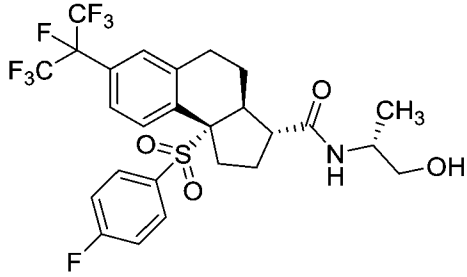
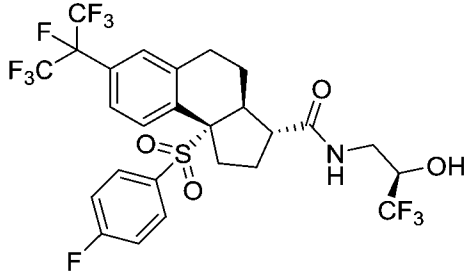
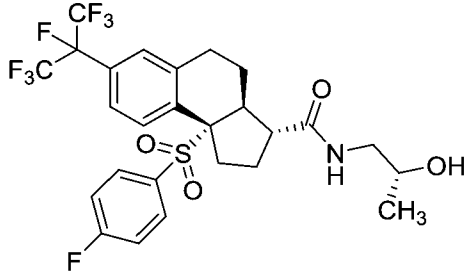
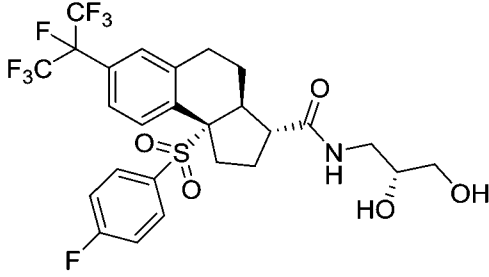
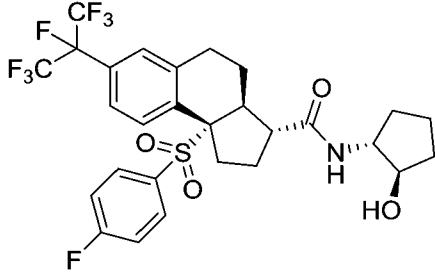
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
27		659.2 (M+H) ⁺	1.04	B
28		610.2 (M+H) ⁺	1.14	B
29		612.2 (M+H) ⁺	1.05	B
30		614.2 (M+H) ⁺	1.04	B
31		596.2 (M+H) ⁺	1.11	B

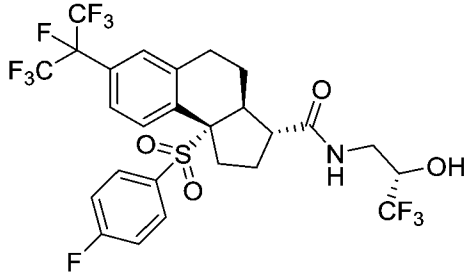
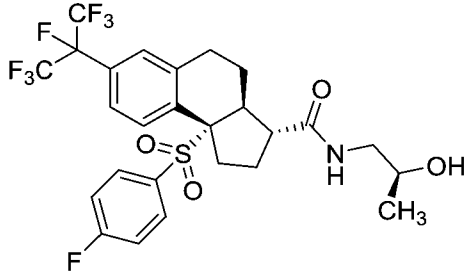
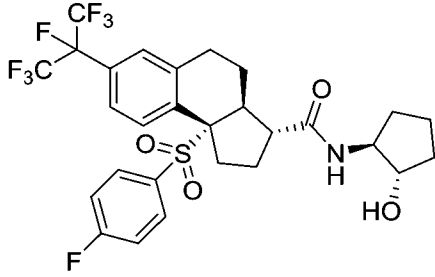
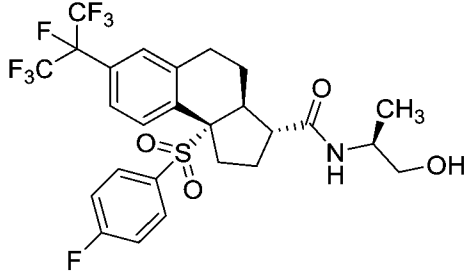
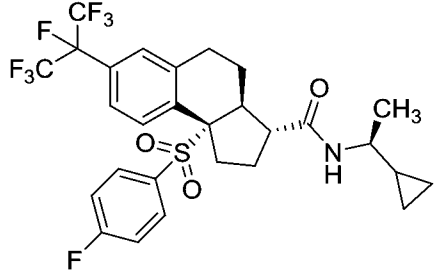
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
32		612.2 (M+H) ⁺	1.05	B
33	 非對映異構混合物	600.1 (M+H) ⁺	1.07	B
34		607.1 (M+H) ⁺	1.07	B
35		632.1 (M+H) ⁺	1.11	B
36		640.3 (M+H) ⁺	1.03	B

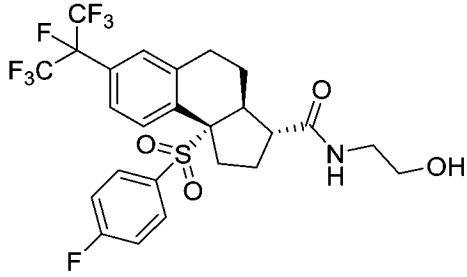
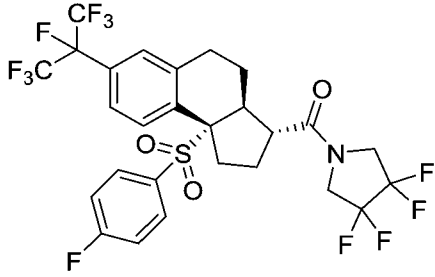
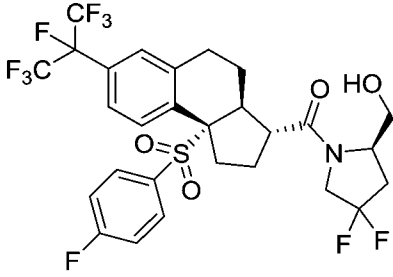
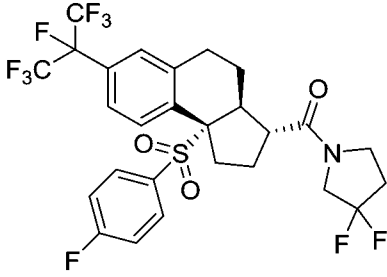
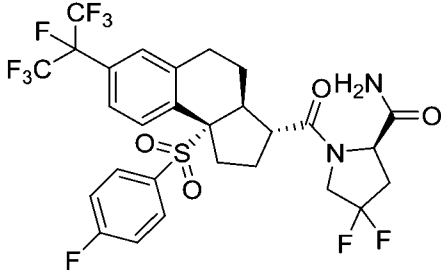
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
37		559.1 (M+H) ⁺	1.05	B
38		648.2 (M+H) ⁺	1.00	B
39	 非對映異構混合物	639.1 (M+H) ⁺	1.01	B
40		660.1 (M+H) ⁺	1.05	B
41		612.2 (M+H) ⁺	1.01	B

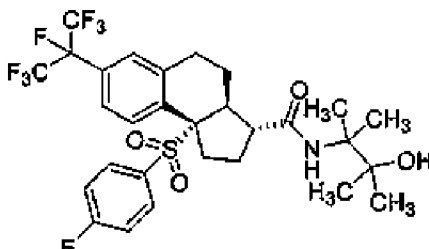
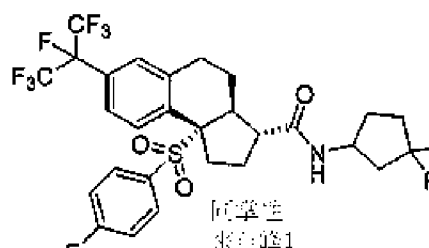
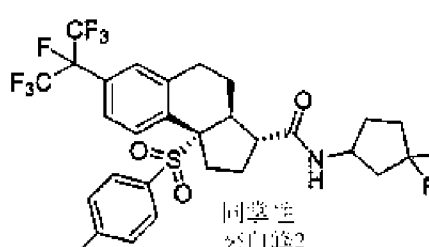
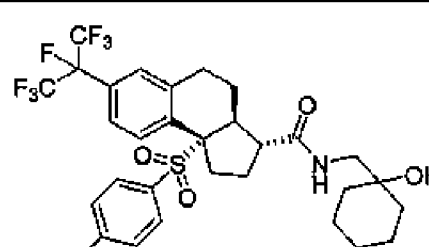
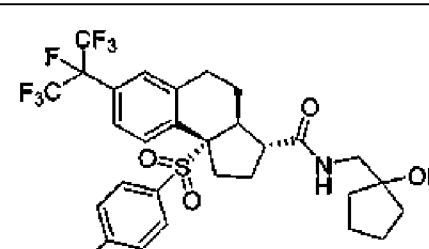
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
42		576.2 (M+H) ⁺	1.08	A
43		733.2 (M+H) ⁺	1.10	B
44		625.2 (M+H) ⁺	1.00	B
45		653.2 (M+H) ⁺	1.05	B
46		639.1 (M+H) ⁺	1.02	B

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
47	非對映異構混合物	639.1 (M+H) ⁺	1.01	B
48	非對映異構混合物	639.0 (M+H) ⁺	1.04	B
49	非對映異構混合物	618.2 (M+H) ⁺	1.10	B
50	非對映異構混合物	624.2 (M+H) ⁺	1.16	B
51	非對映異構混合物	610.2 (M+H) ⁺	1.15	B

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
52		600.2 (M+H) ⁺	1.02	B
53		654.2 (M+H) ⁺	1.07	B
54		600.2 (M+H) ⁺	1.02	B
55		616.2 (M+H) ⁺	0.97	B
56		626.2 (M+H) ⁺	1.06	B

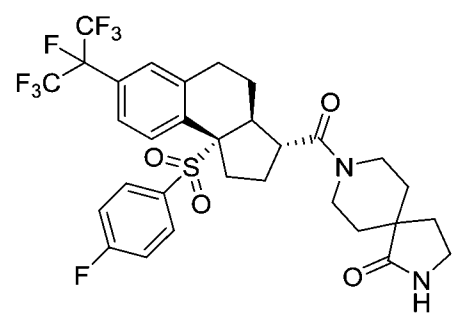
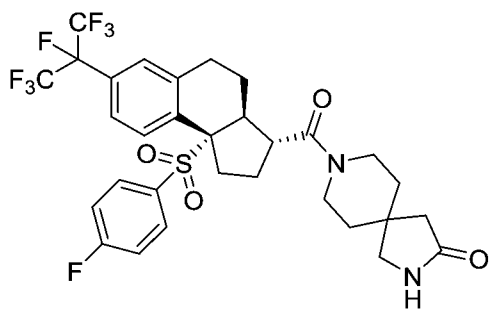
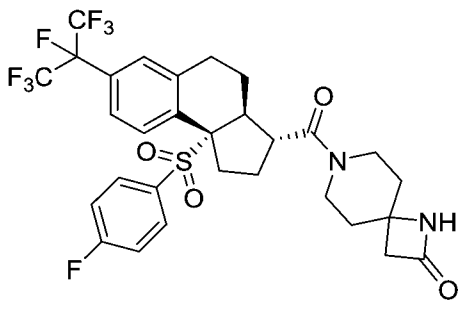
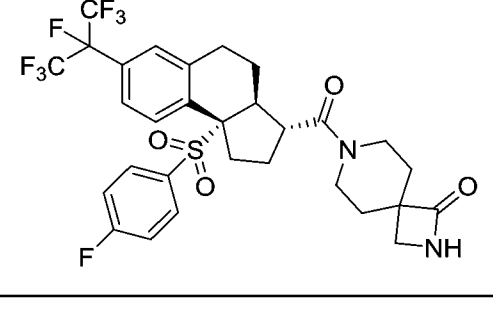
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
57		654.2 (M+H) ⁺	1.07	B
58		600.2 (M+H) ⁺	1.02	B
59		626.2 (M+H) ⁺	1.06	B
60		600.2 (M+H) ⁺	1.02	B
61		610.2 (M+H) ⁺	1.14	B

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
62		586.1 (M+H) ⁺	1.00	A
63		668.0 (M+H) ⁺	1.16	A
64		662.0 (M+H) ⁺	1.08	A
65		632.0 (M+H) ⁺	1.13	A
66		675.0 (M+H) ⁺	1.04	A

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
67		642.1 (M+H) ⁺	1.12	A
68		646.1 (M+H) ⁺	1.13	A
69		646.1 (M+H) ⁺	1.13	A
70		654.2 (M+H) ⁺	1.08	B
71		640.2 (M+H) ⁺	1.05	B

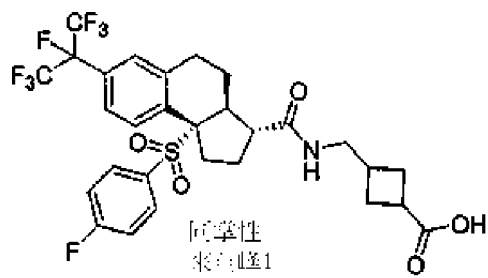
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
72		626.2 (M+H) ⁺	1.04	B
73		612.2 (M+H) ⁺	1.01	B
74		669.2 (M+H) ⁺	0.84	B
75		611.0 (M+H) ⁺	1.00	B
76		656.1 (M+H) ⁺	1.05	A

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
77		702.9 (M+H) ⁺	2.22	A
78		570.0 (M+H) ⁺	1.99	A
79		611.3 (M+H) ⁺	1.81	A
80		704.0 (M+H) ⁺	1.01	A
81		634.0 (M+H) ⁺	0.87	A

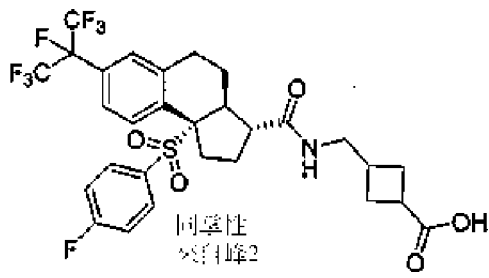
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
82		679.0 (M+H) ⁺	2.08	C
83		679.2 (M+H) ⁺	2.03	C
84		665.2 (M+H) ⁺	2.11	C
85		664.7 (M+H) ⁺	2.18	C

實例86及87

3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酰胺基)甲基)環丁烷-1-甲酸(兩種單一幾何異構體)



實例86



實例87

使用3-(胺基甲基)環丁烷-甲酸甲酯(32 mg，0.22 mmol)、DIEA (77 μ L，0.44 mmol)及HATU (63 mg，0.17 mmol)處理(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸(中間體60 mg，0.11 mmol)含於DMF (1.1 mL)之溶液。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後使用EtOAc稀釋並依次使用1M HCl水溶液、1M NaOH水溶液及鹽水洗滌。乾燥並濃縮有機層以提供呈順式及反式異構體之混合物之3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺基)甲基)環丁烷甲酸甲酯(74 mg，100%)。LCMS m/z 668.2 ($M+1$)⁺；HPLC t_R 1.10分鐘(方法A)。

藉由製備型對掌性SFC在Chiralcel[®] OD-H管柱(50 × 250 mm，5 μ m；Chiral Technologies Inc.)上在35℃下，使用CO₂-MeOH (90:10)在300 mL/min及100巴下洗脫，分離此物質。自以下兩個峰單離所分離之幾何異構體：以 t_R 2.45分鐘洗脫之峰1，及以 t_R 3.55分鐘洗脫之峰2。

使用LiOH水合物(22 mg，0.90 mmol)及水(0.5 mL)處理來自峰1之物質(30 mg，0.045 mmol)含於THF (450 μ L)的溶液。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後經由製備型HPLC (方法E，梯度45至90% B，20分鐘)進行純化以提供3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺基)甲基)環丁烷甲酸之單一幾何異構體(實例86；13 mg，43%產率)。LCMS m/z 654.2 ($M+1$)⁺；HPLC

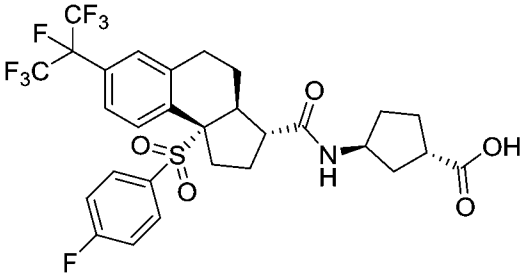
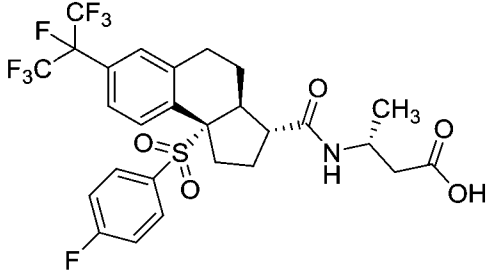
t_R 1.02分鐘(方法A)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 - 7.78 (m, 1H), 7.53 - 7.24 (m, 6H), 3.66 - 3.49 (m, 1H), 3.26 - 3.08 (m, 2H), 3.07 - 2.85 (m, 3H), 2.81 - 2.59 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.06 (m, 3H), 2.03 - 1.74 (m, 4H), 1.35 - 1.14 (m, 2H), 1.04 - 0.94 (m, 2H)。

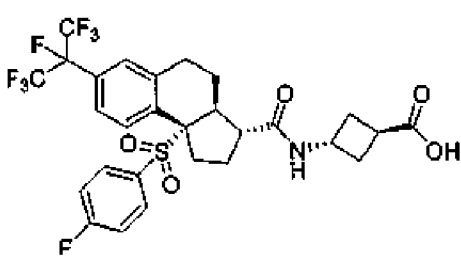
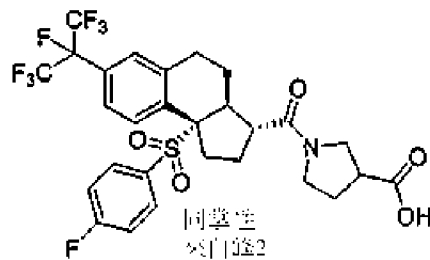
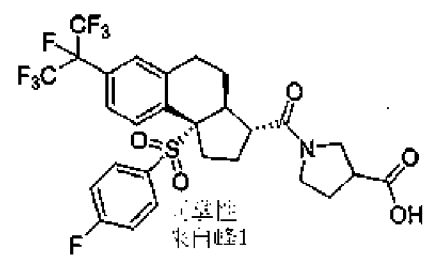
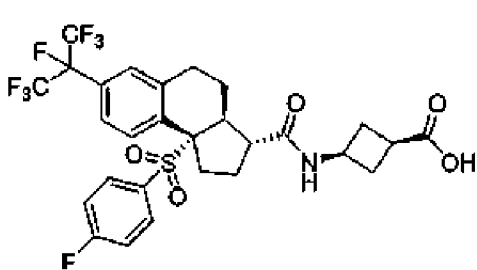
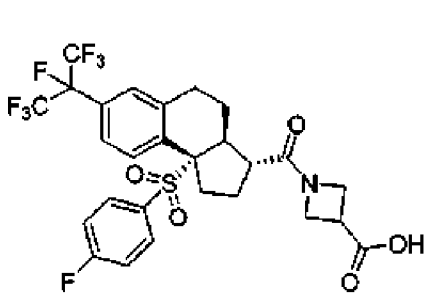
藉由使用相同程序，將來自峰2之物質(30 mg，0.045 mmol)轉化為3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺基)甲基)環丁烷甲酸之另一幾何異構體(實例87；18.6 mg，63%產率)。LCMS m/z 654.2 ($M+1$)⁺；HPLC t_R 1.02分鐘(方法A)。

未指定環丁烷環上之絕對構型(順式或反式)。

使用用於製備實例86及87之程序或類似程序自適當羧酸及胺起始物質製備表4中之實例。

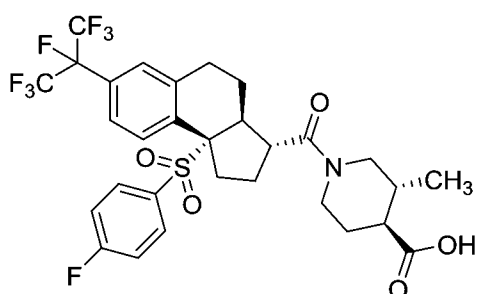
表4

實例編號	結構式	LCMS m/z 觀測值	HPLC t_R (min)	HPLC方法
88		654.1 ($M+H$) ⁺	1.01	B
89		628.2 ($M+H$) ⁺	1.02	A

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
90		640.2 (M+H) ⁺	1.03	A
91		640.3 (M+H) ⁺	1.03	A
92		640.2 (M+H) ⁺	1.03	A
93		640.2 (M+H) ⁺	1.02	A
94		626.1 (M+H) ⁺	1.01	A

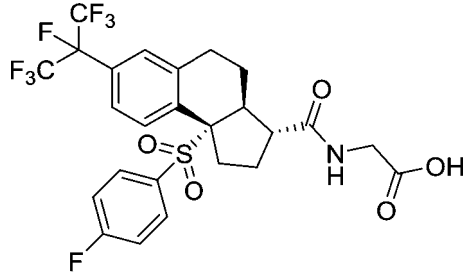
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
95		652.2 (M+H) ⁺	1.04	A
96		654.1 (M+H) ⁺	1.01	B
97		654.1 (M+H) ⁺	1.01	B
98		668.1 (M+H) ⁺	1.03	B
99		668.1 (M+H) ⁺	1.03	B

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
100	化學性 來自峰3	668.1 (M+H) ⁺	1.03	B
101		654.0 (M+H) ⁺	2.18	C
102		668.4 (M+H) ⁺	2.18	C
103		694.5 (M+H) ⁺	2.28	C
104		654.4 (M+H) ⁺	2.22	C

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
105		668.1 (M+H) ⁺	2.21	C

實例106

((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-羰基)甘胺酸

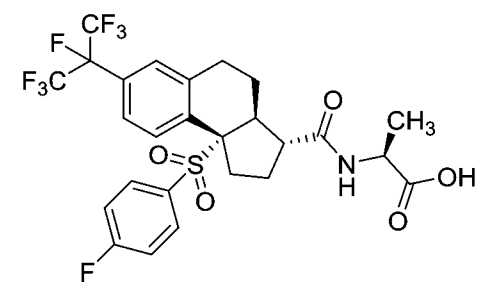
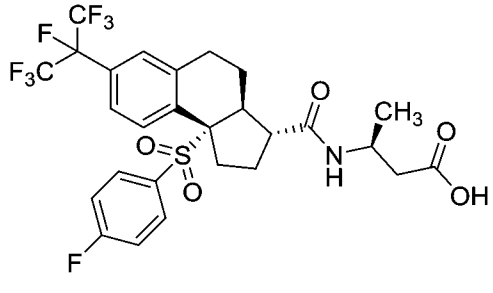
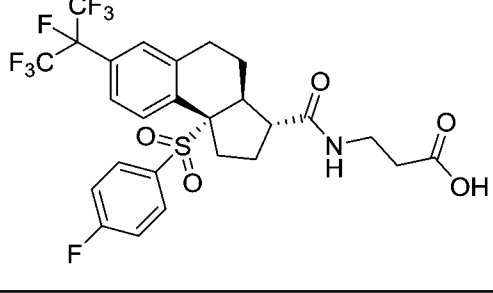


使用2-氨基乙酸第三丁酯(12 mg , 0.092 mmol)、DIEA (32 μL , 0.18 mmol)及HATU (26 mg , 0.069 mmol)處理(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸(中間體14 ; 25 mg , 0.046 mmol)含於DMF (460 μL)之溶液並在室溫下攪拌混合物30分鐘。使用EtOAc稀釋混合物並依次使用1M HCl水溶液、1M NaOH水溶液及鹽水洗滌，並乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於TFA (1 mL)中並在室溫下攪拌混合物1小時，隨後濃縮並殘餘物藉由製備型HPLC (方法E，梯度45至90% B，20分鐘)進行純化以提供((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-羰基)甘胺酸(14 mg , 49%產率)。LCMS m/z 600.1 (M+1)⁺；HPLC t_R 1.01分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 - 8.11 (m, 1H), 7.52 -

7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 3.87 - 3.65 (m, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 1.78 (m, 3H), 1.38 - 1.22 (m, 1H)。

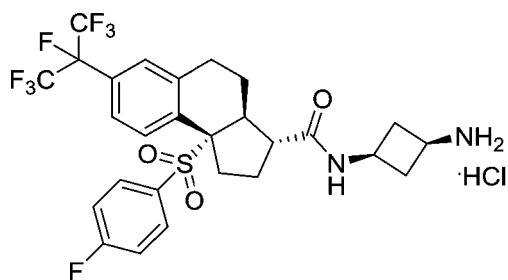
使用用於製備實例106之程序或類似程序自適當羧酸及胺起始物質製備表5中之實例。

表5

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
107		614.2 (M+H) ⁺	1.03	A
108		628.2 (M+H) ⁺	1.03	A
109		614.1 (M+H) ⁺	1.01	A

實例110

(3R,3aS,9bS)-N-((1s,3S)-3-胺基環丁基)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺鹽酸鹽

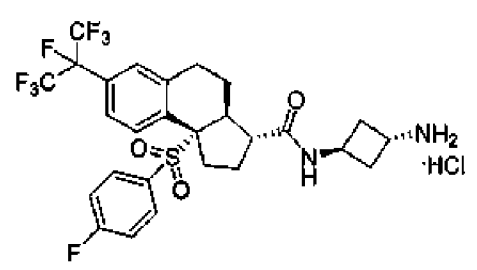
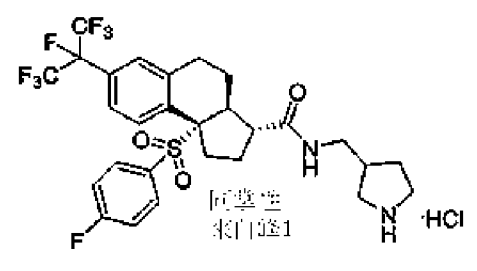
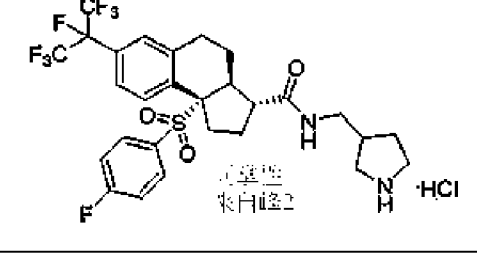


使用((1*s*,3*s*)-3-胺基環丁基)胺基甲酸第三丁酯(69 mg, 0.37 mmol)、DIEA (130 μ L, 0.74 mmol)及HATU (105 mg, 0.28 mmol)處理(3*R*,3*aS*,9*bS*)-9*b*-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-六氫-1*H*-環戊[*a*]萘-3-甲酸(中間體14; 100 mg, 0.18 mmol)含於DMF (1.8 mL)之溶液。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後使用EtOAc稀釋並依次使用1*M* HCl水溶液、1*M* NaOH水溶液及鹽水洗滌。乾燥並濃縮有機層以提供無需進一步純化即可使用之((1*S*,3*s*)-3-((3*R*,3*aS*,9*bS*)-9*b*-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-六氫-1*H*-環戊[*a*]萘-3-甲醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁酯(130 mg, 100%)。LCMS *m/z* 711.2 (*M*+1)⁺; HPLC *t_R* 1.12分鐘(方法A)。將此物質溶解於HCl (4*M*含於1,4-二噁烷; 1.8 mL, 7.4 mmol)中並在室溫下攪拌混合物。30分鐘後，濃縮混合物以提供(3*R*,3*aS*,9*bS*)-*N*-((1*s*,3*S*)-3-胺基環丁基)-9*b*-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-六氫-1*H*-環戊[*a*]萘-3-甲醯胺(110 mg, 95% 產率)。LCMS *m/z* 611.1 (*M*+1)⁺; HPLC *t_R* 0.85分鐘(方法B)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 - 8.05 (m, 1*H*), 7.52 - 7.41 (m, 1*H*), 7.41 - 7.31 (m, 2*H*), 7.31 - 7.14 (m, 3*H*), 3.91 - 3.61 (m, 3*H*), 3.26 - 3.11 (m, 2*H*), 3.05 - 2.89 (m, 1*H*), 2.75 - 2.59 (m, 1*H*), 2.46 - 2.33 (m, 1*H*), 2.29 - 2.08 (m, 2*H*), 2.02 - 1.90 (m, 1*H*), 1.90 - 1.76 (m, 2*H*), 1.76 - 1.54 (m, 2*H*), 1.32 - 1.12 (m, 2*H*)。

使用用於製備實例110之程序或類似程序自適當羧酸及胺起始物質製

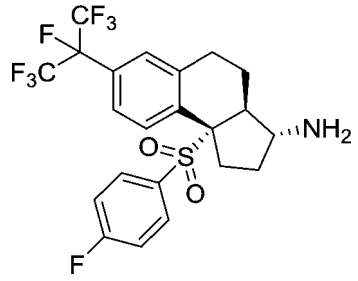
備表6中之實例。

表6

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
111		611.1 (M+H) ⁺	0.90	A
112		625.2 (M+H) ⁺	0.90	A
113		625.2 (M+H) ⁺	0.85	B

實例114

(3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺



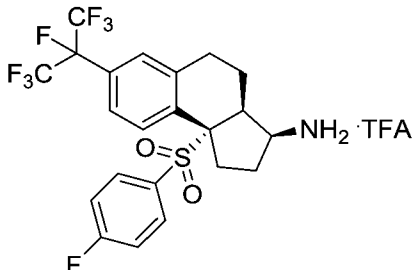
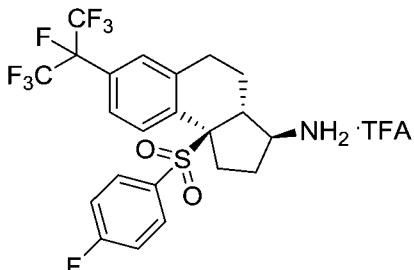
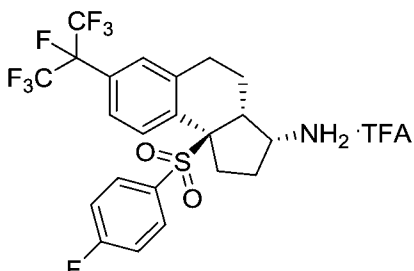
在冰/水浴中冷卻(3R,3aS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H- 環 戊 [a] 萘 -3- 甲 酸 (中 間 體 14 ； 200 mg ， 0.369

mmol)含於甲苯(6 mL)之懸浮液並使用TEA (154 μ L, 1.11 mmol)處理。在0°C下攪拌所得溶液5分鐘，隨後使用疊氮磷酸二苯酯(254 μ L, 1.11 mmol)處理並升溫至室溫。在攪拌1小時後，使用水處理混合物並使用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，乾燥並在減壓下濃縮。使殘餘物懸浮於2-(三甲基甲矽烷基)乙醇(3 mL, 20.9 mmol)中並使混合物加熱至80°C。1.5小時後，在減壓下濃縮混合物。添加水及EtOAc，並分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥並濃縮。使所得油接受在矽膠(24 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至50%)。將所得無色油(680 mg)溶解於DCM (5 mL)中並使用TFA (1 mL)處理。1小時後，濃縮混合物並將殘餘物溶解於EtOAc中，用鹽水洗滌，乾燥並濃縮以提供呈黃色油之粗製(3S,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(三氟乙酸鹽)(373 mg)。藉由製備型HPLC (方法E，梯度30至70% B，20分鐘)純化此物質之一部分(23.2 mg)以提供(3S,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(5.3 mg, 28%產率)。LCMS m/z 514.3 ($M+H$)⁺；HPLC t_R 1.78分鐘(方法C)。¹H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 - 8.05 (m, 1H), 7.49 (br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 5.30 - 4.31 (m, 2H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 3.19 - 2.98 (m, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.41 (br d, $J=2.6$ Hz, 1H)。¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO- d_6) δ -181.78 (br d, $J=8.5$ Hz, 3F), -103.20 (br s, 1F), -75.06 (m, 6F), -74.33 (s, 1F)。

使用用於製備實例114之程序或類似程序自適當羧酸起始物質製備表

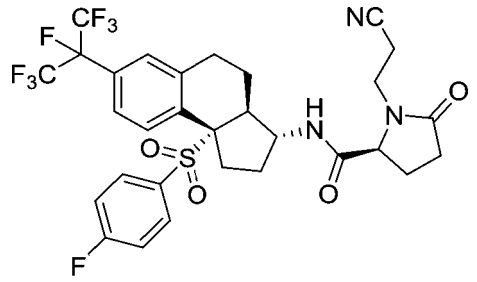
7中之實例。

表7

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
115		514.1 (M+H) ⁺	0.87	B
116		514.1 (M+H) ⁺	0.87	B
117		514.1 (M+H) ⁺	0.87	B

實例118

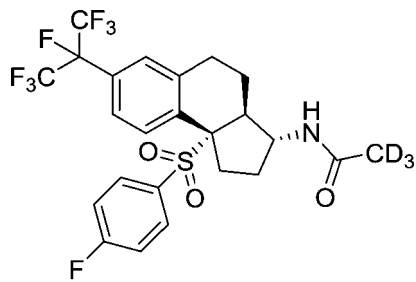
(S)-1-(2-氰基乙基)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-5-側氧基吡咯啉-2-甲醯胺



使用(S)-1-(2-氰基乙基)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸(中間體18；20 mg，0.111 mmol)、DIEA (97 μ L，0.554 mmol)及HATU (42 mg，0.111 mmol)處理三氟乙酸(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114；23 mg，0.037 mmol)含於DMF (1 mL)之溶液。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後藉由製備型HPLC (方法E，梯度45至90% B歷時20分鐘)進行純化以提供(S)-1-(2-氰基乙基)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-5-側氧基吡咯啉-2-甲醯胺(13.1 mg，52%產率)。LCMS m/z 678.2 ($M+H$)⁺；HPLC t_R 1.01分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, $J=7.0$ Hz, 4H), 4.32 - 4.18 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.75 (dt, $J=13.8, 7.0$ Hz, 1H), 3.50 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.03 (br dd, $J=13.6, 6.6$ Hz, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.61 (m, 3H), 2.41 - 2.20 (m, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.25 (br d, $J=10.1$ Hz, 1H); ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ -103.3 (s, 1F), -75.1 (m, 6F), -75.0 (m, 1F)。

實例119

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙醯胺-2,2,2- d_3

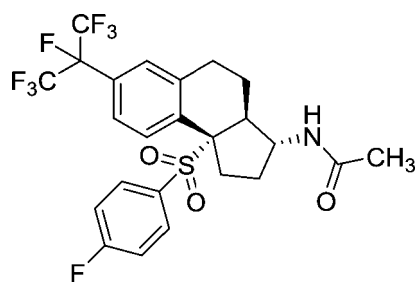


使用乙酸酐- d_6 (20 μ L，0.199 mmol)及DIEA (84 μ L，0.478 mmol)

處理三氟乙酸 (3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114; 25 mg, 0.040 mmol)含於DMF (1 mL)之溶液。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後藉由製備型HPLC (方法E, 梯度45至90% B, 20分鐘)進行純化以提供N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙醯胺-2,2,2-d₃ (12.4 mg, 56%產率)。LCMS m/z 558.9 (M+H)⁺; HPLC t_R 2.16分鐘(方法B)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.65 (br d, J=14.6 Hz, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 1H)。

實例120

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙醯胺



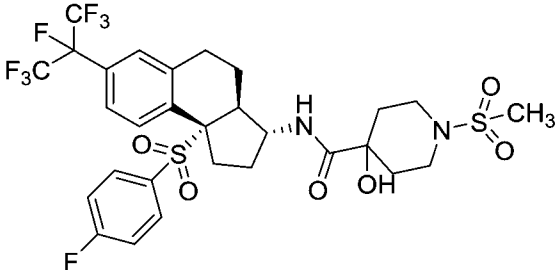
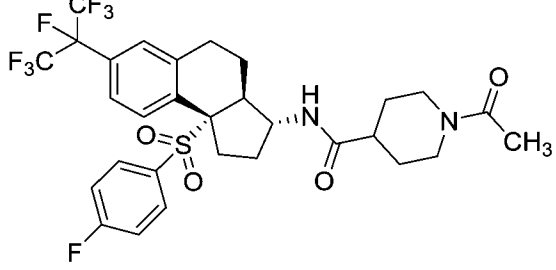
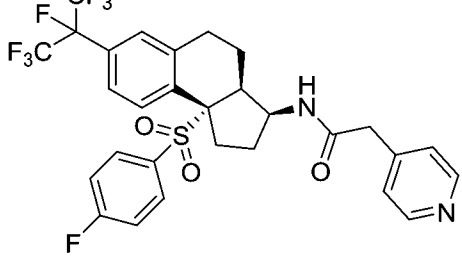
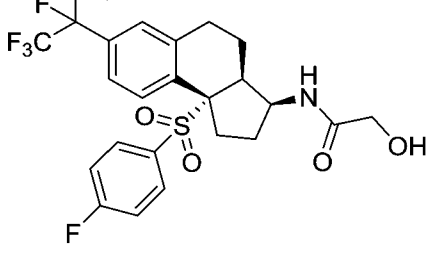
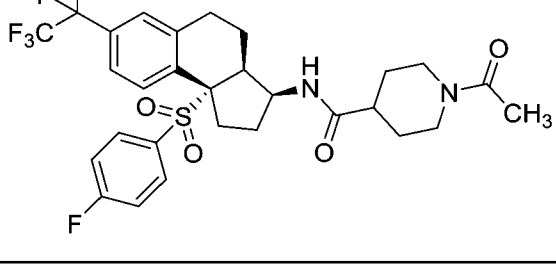
使用乙醯氯(8 mg, 0.101 mmol)及三乙胺(11 μL, 0.078 mmol)處理(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114; 40 mg, 0.078 mmol)含於DCM (2 mL)之溶液並在室溫下攪拌。2小時後，使用水及飽和NaHCO₃水溶液稀釋混合物並用EtOAc萃取。乾燥並濃縮有機層，並藉由製備型HPLC (方法E, 梯度40至80% B, 20分鐘)純化殘餘物以提供N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)

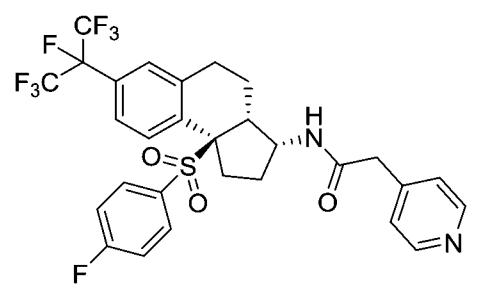
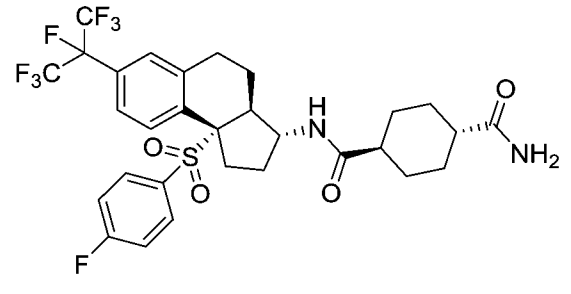
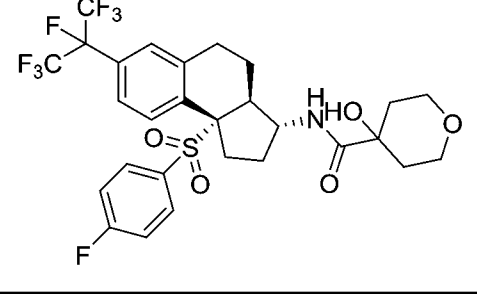
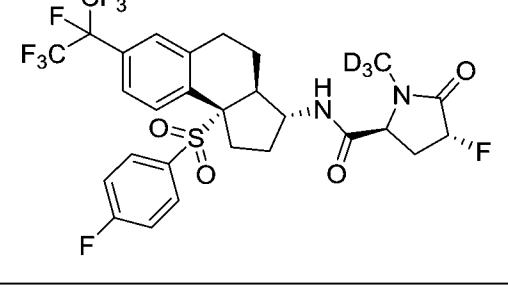
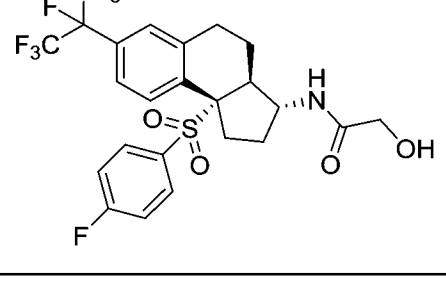
磺基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙酰胺
(11.2 mg , 26%產率)。LCMS m/z 556.1 (M+H)⁺ ; HPLC t_R 1.08分鐘(分
析HPLC 方法A) ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 - 8.09 (m, 1H),
7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.25 (m, 6H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.07 - 2.98
(m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H),
2.05 - 1.93 (m, 3H), 1.88 - 1.85 (m, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.33 - 1.24
(m, 2H)。

使用用於製備實例118至120之程序或類似程序自適當胺及羧酸、羧
酰胺及羧酸酐起始物質製備表8中之實例。

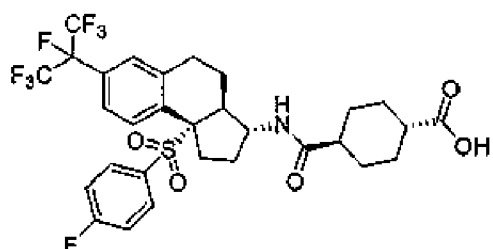
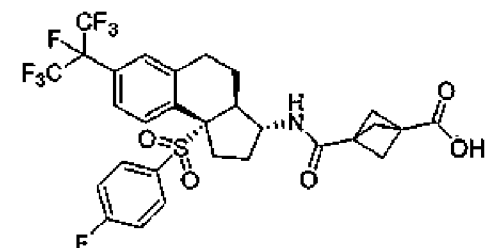
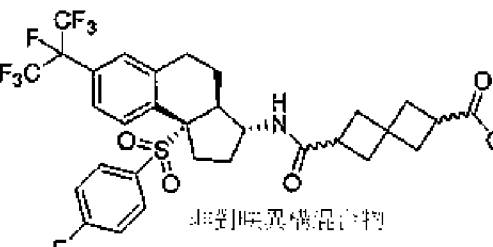
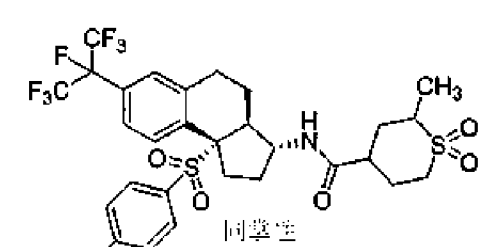
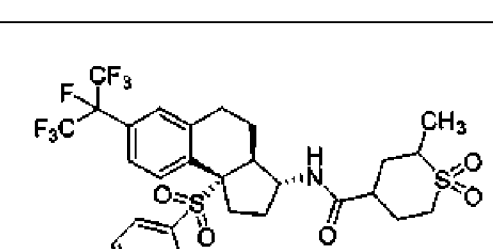
表8

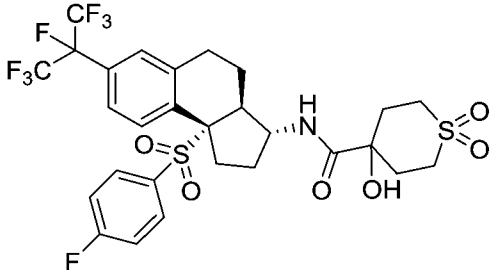
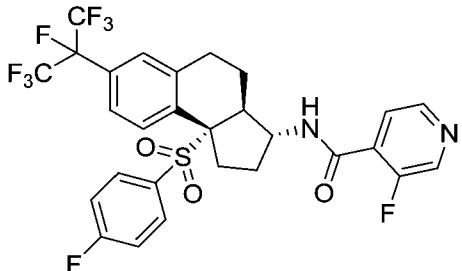
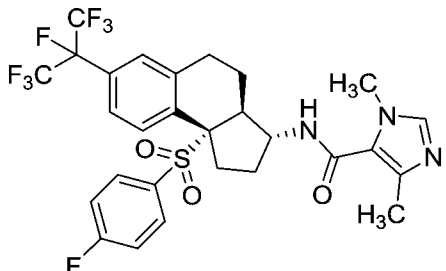
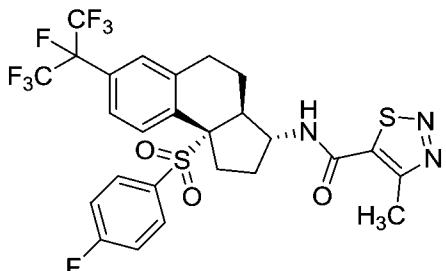
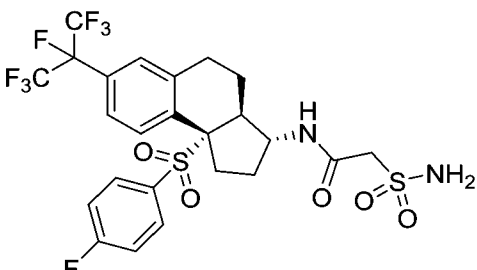
實例編 號	結構式	LCMS m/z觀 測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
121		633.1 (M+H) ⁺	0.92	B
122		633.1 (M+H) ⁺	0.92	B
123		690.2 (M+H) ⁺	1.03	B

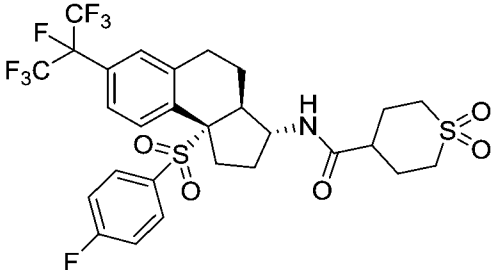
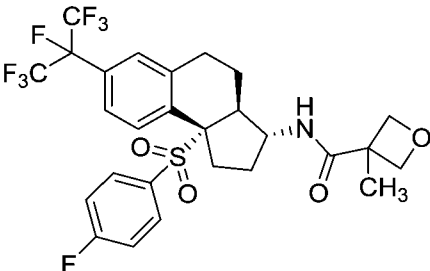
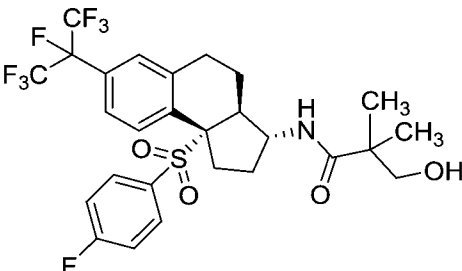
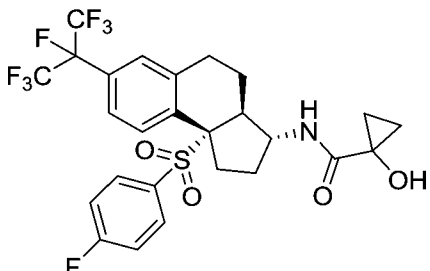
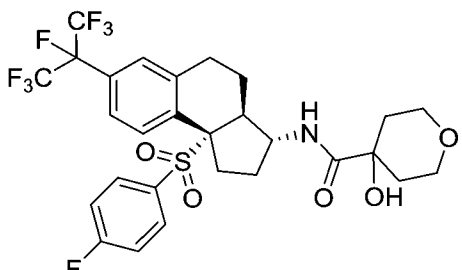
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
124		719.2 (M+H) ⁺	1.02	B
125		667.2 (M+H) ⁺	1.01	A
126		633.2 (M+H) ⁺	0.91	A
127		572.1 (M+H) ⁺	0.98	A
128		667.1 (M+H) ⁺	1.00	A

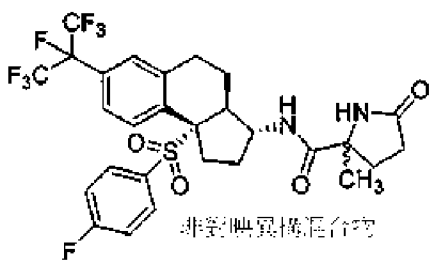
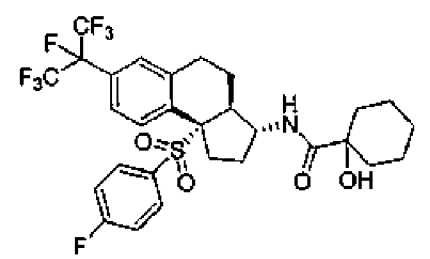
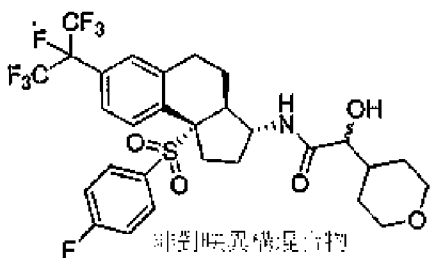
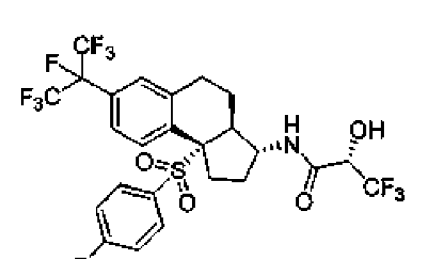
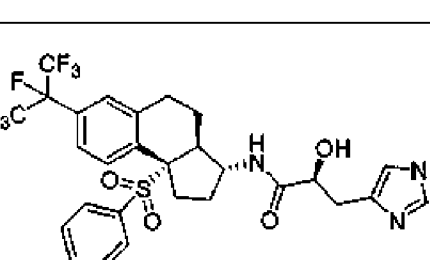
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
129		633.2 (M+H) ⁺	0.91	B
130		667.1 (M+H) ⁺	1.01	B
131		642.2 (M+H) ⁺	1.04	B
132		660.1 (M+H) ⁺	1.02	A
133		572.0 (M+H) ⁺	1.02	B

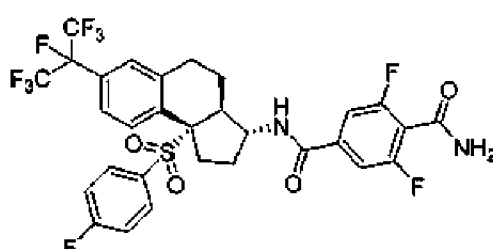
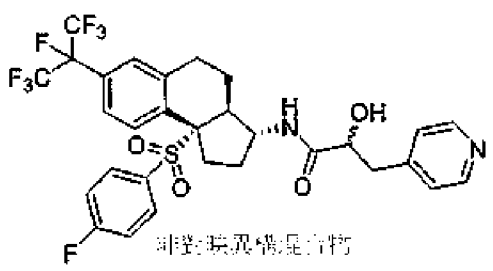
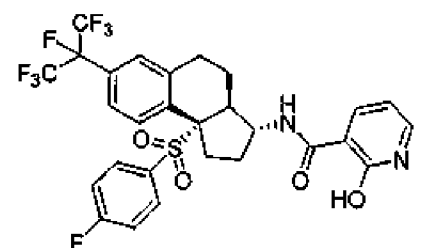
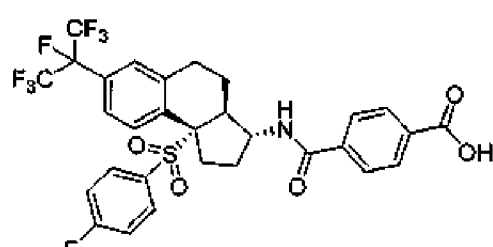
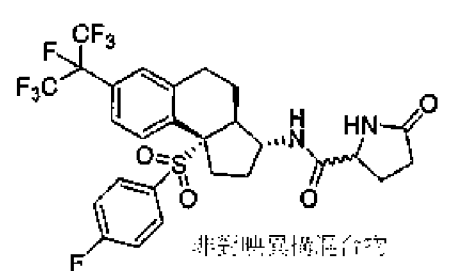
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
134	 同筆性 尖峰峰1	704.1 (M+H) ⁺	1.01	A
135	 同筆性 尖峰峰1	688.2 (M+H) ⁺	1.05	B
136	 同筆性 尖峰峰3	688.2 (M+H) ⁺	1.05	B
137		600.0 (M+H) ⁺	1.06	B
138		586.1 (M+H) ⁺	1.04	B

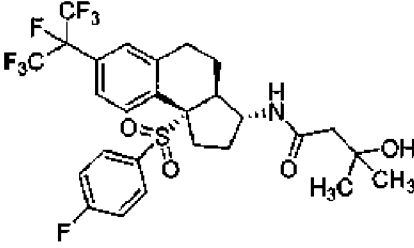
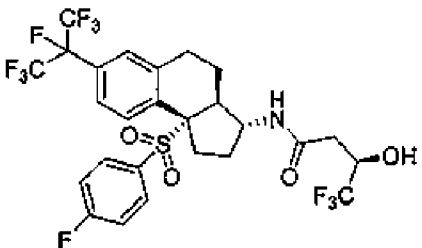
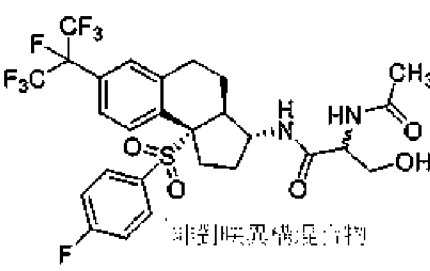
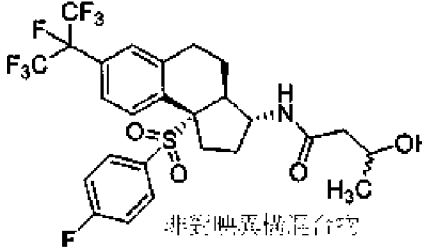
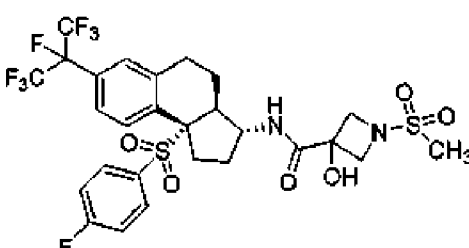
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
139		668.6 (M+H) ⁺	2.18	A
140		652.4 (M+H) ⁺	2.16	A
141		680.1 (M+H) ⁺	2.30	A
142		688.2 (M+H) ⁺	2.17	A
143		688.3 (M+H) ⁺	2.17	A

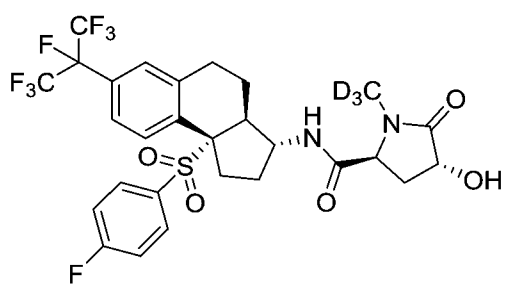
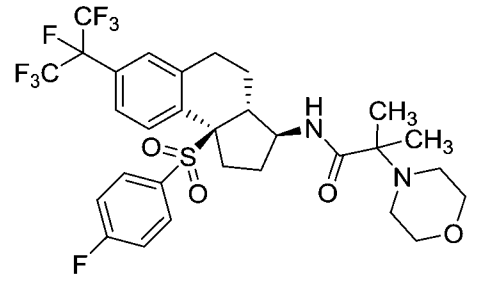
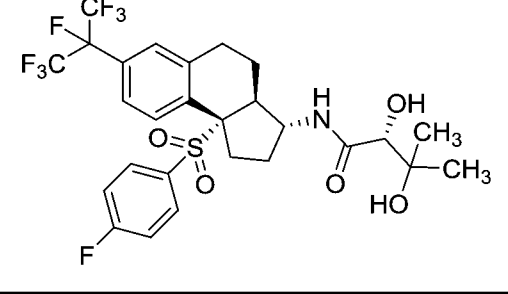
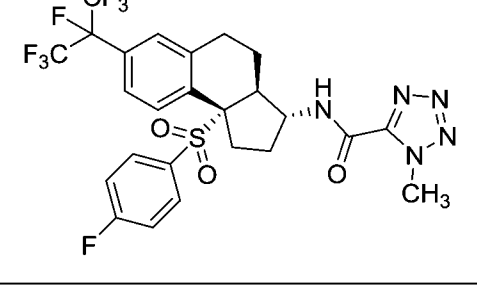
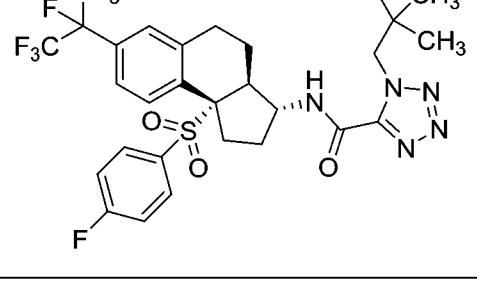
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
144		690.9 (M+H) ⁺	1.98	A
145		690.9 (M+H) ⁺	2.00	A
146		636.1 (M+H) ⁺	1.93	A
147		639.9 (M+H) ⁺	2.35	A
148		634.9 (M+H) ⁺	1.99	A

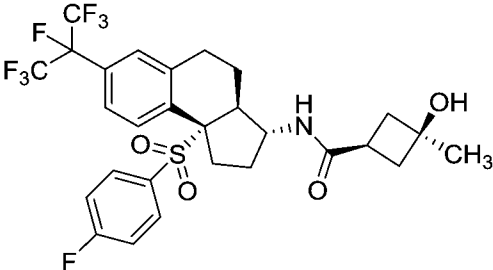
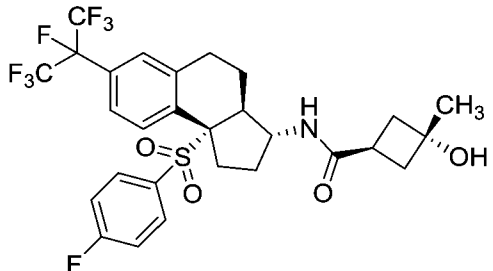
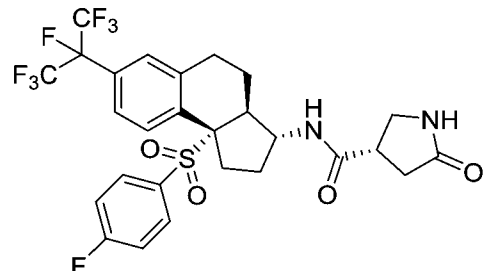
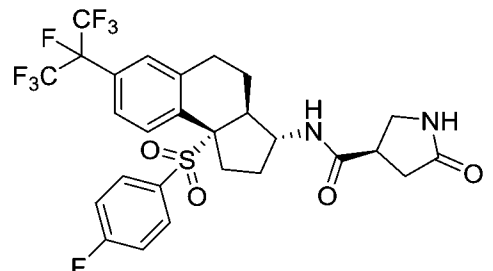
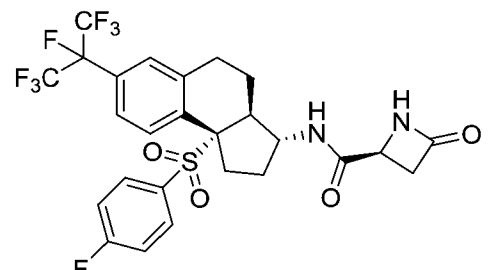
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
149		674.0 (M+H) ⁺	2.14	A
150		612.3 (M+H) ⁺	2.21	A
151		614.1 (M+H) ⁺	2.21	A
152		598.0 (M+H) ⁺	2.15	A
153		642.0 (M+H) ⁺	2.07	A

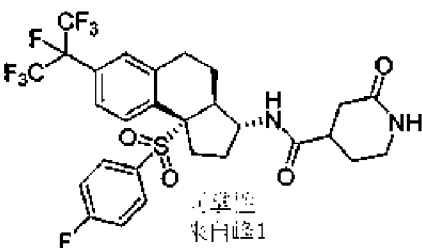
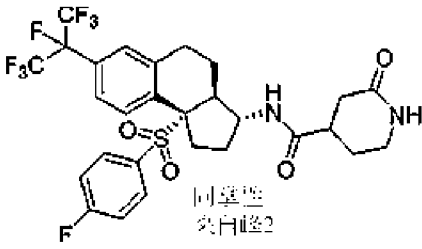
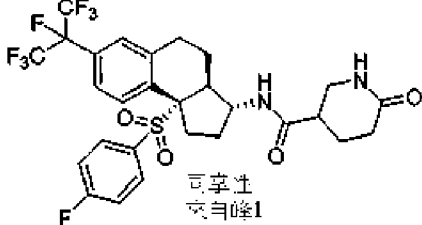
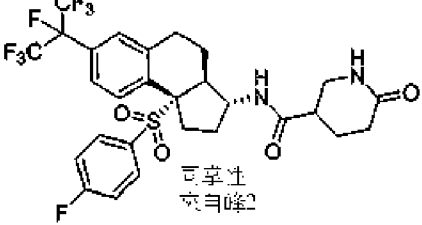
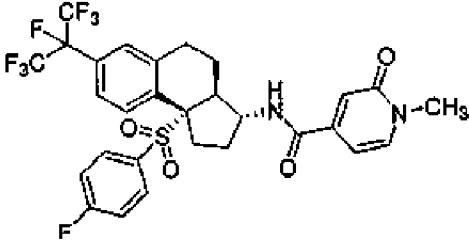
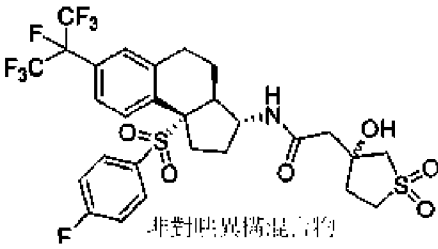
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
154	 非對映異構混合物	639.1 (M+H) ⁺	2.07	A
155		640.3 (M+H) ⁺	2.38	A
156	 非對映異構混合物	656.3 (M+H) ⁺	2.13	A
157		640.0 (M+H) ⁺	2.28	A
158		652.2 (M+H) ⁺	1.78	A

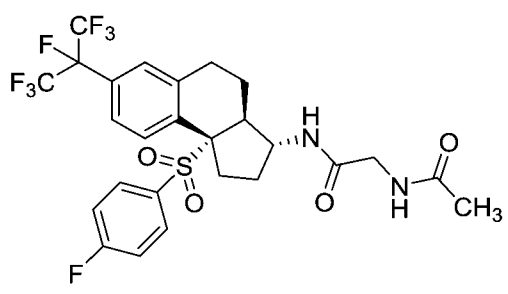
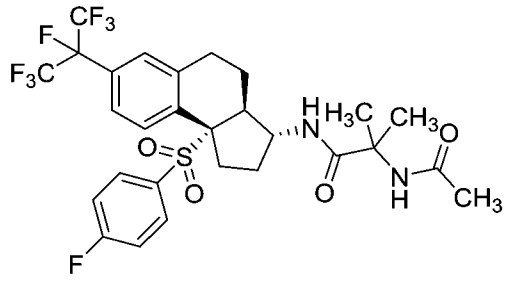
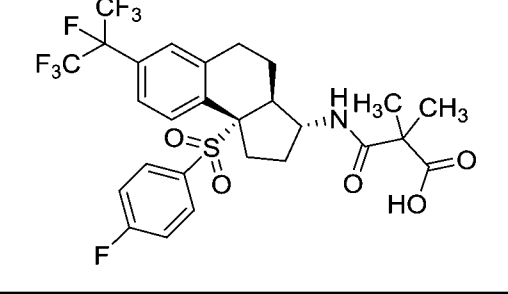
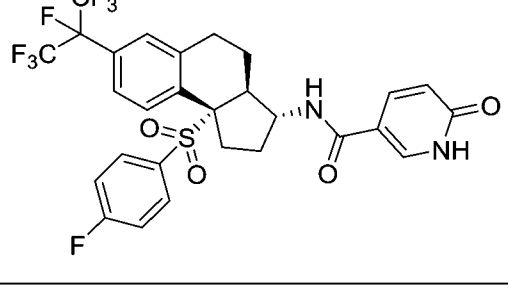
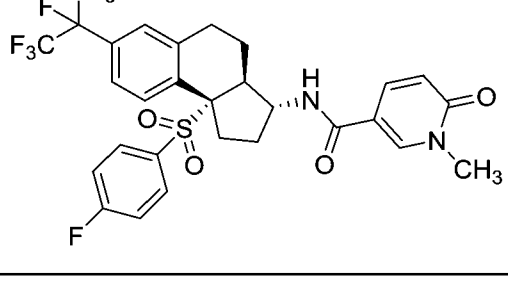
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
159		697.1 (M+H) ⁺	2.22	A
160	 非對映異構混合物	662.9 (M+H) ⁺	1.81	A
161		634.9 (M+H) ⁺	2.11	A
162		661.9 (M+H) ⁺	2.27	A
163	 非對映異構混合物	625.2 (M+H) ⁺	1.99	A

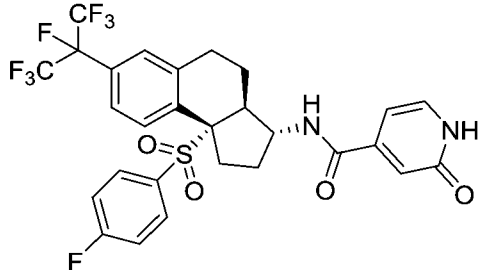
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
164		614.3 (M+H) ⁺	2.28	A
165		654.2 (M+H) ⁺	2.27	A
166	 同位映異構混合物	643.2 (M+H) ⁺	1.92	A
167	 非對映異構混合物	600.3 (M+H) ⁺	2.18	A
168		691.2 (M+H) ⁺	2.16	A

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
169		658.1 (M+H) ⁺	2.12	A
170		669.1 (M+H) ⁺	0.91	A
171		630.1 (M+H) ⁺	1.07	A
172		624.1 (M+H) ⁺	2.24	C
173		682.2 (M+H) ⁺	2.26	C

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
174		626.5 (M+H) ⁺	1.07	A
175		626.5 (M+H) ⁺	1.07	A
176		625.2 (M+H) ⁺	2.03	C
177		625.2 (M+H) ⁺	2.02	C
178		611.0 (M+H) ⁺	2.14	C

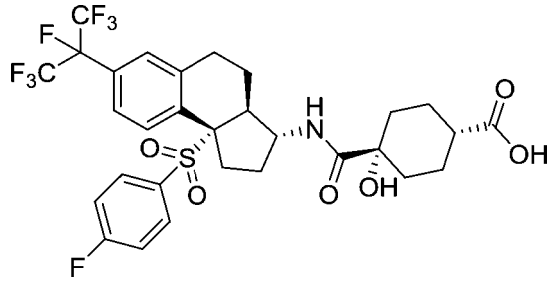
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
179	 同位體 來自峰1	639.1 (M+H) ⁺	2.08	C
180	 同位體 來自峰2	639.1 (M+H) ⁺	2.11	C
181	 可溶性 來自峰1	639.3 (M+H) ⁺	2.06	C
182	 可溶性 來自峰2	639.3 (M+H) ⁺	2.06	C
183	 可溶性 來自峰1	649.0 (M+H) ⁺	2.23	C
184	 非對映異構混合物	690.1 (M+H) ⁺	2.11	C

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
185		613.3 (M+H) ⁺	2.10	C
186		641.3 (M+H) ⁺	2.16	B
187		628.1 (M+H) ⁺	2.34	C
188		635.1 (M+H) ⁺	2.20	C
189		649.3 (M+H) ⁺	2.20	C

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
190		635.1 (M+H) ⁺	2.20	C

實例191

(1s,4s)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基甲醯基)-4-羥基環己烷-1-甲酸

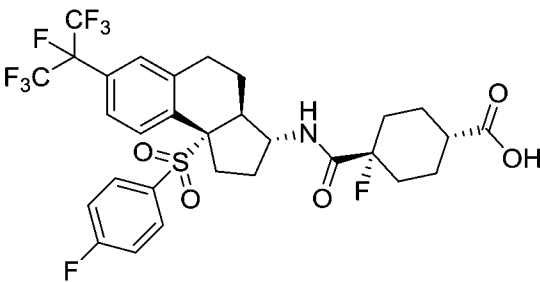
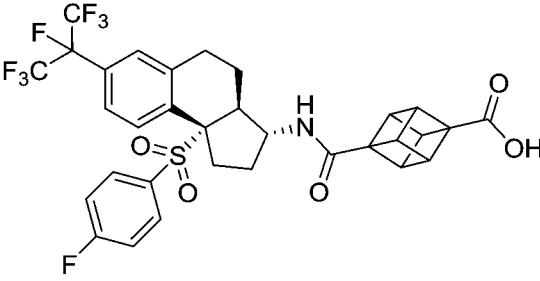


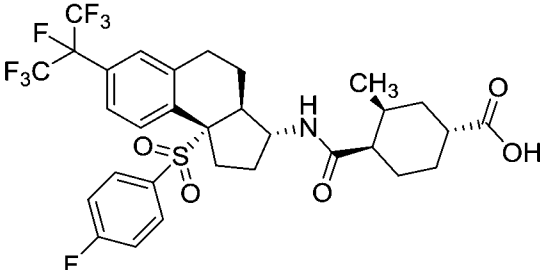
使用DIEA (84 μL , 0.478 mmol)及HATU (38 mg , 0.100 mmol)處理三氟乙酸(3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114 ; 25 mg , 0.040 mmol)及(1s,4s)-4-(乙氧基羰基)-1-羥基環己烷甲酸(22 mg , 0.100 mmol)含於DMF (1 mL)之溶液並在室溫下攪拌混合物。3小時後，使用EtOAc稀釋混合物，依次使用10% LiCl水溶液(一次)及鹽水(兩次)洗滌，乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於THF (3 mL)中並添加1M NaOH水溶液(2.1 mL , 2.1 mmol)。添加MeOH直至混合物變均勻。在室溫下攪拌過夜後，濃縮混合物並將殘餘物溶解於EtOAc中並使用1M HCl水溶液(3 mL)處理。分離有機相，用鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由製備型HPLC (方法E，梯度40至

80% B，19分鐘；隨後方法F，梯度30至70% B，27分鐘)純化殘餘物以提供 (1s,4s)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基甲磺基)-4-羥基環己烷-1-甲酸 (9.7 mg，35%產率)。LCMS m/z 684.1 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.11分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.48 (m, 9H), 1.26 (br s, 1H)。

使用用於製備實例191之程序或類似程序自適當羧酸及胺起始物質製備表9中之實例。

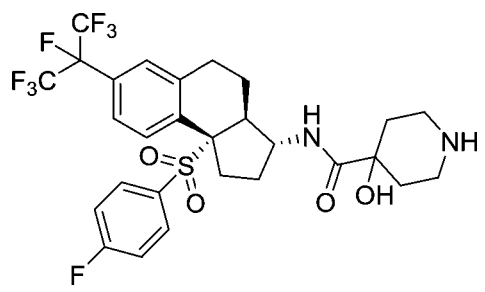
表9

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
192		686.3 (M+H) ⁺	2.28	C
193		688.0 (M+H) ⁺	2.25	C

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
194		681.9 (M+H) ⁺	2.21	C

實例195

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 酰 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基哌啶-4-甲醯胺

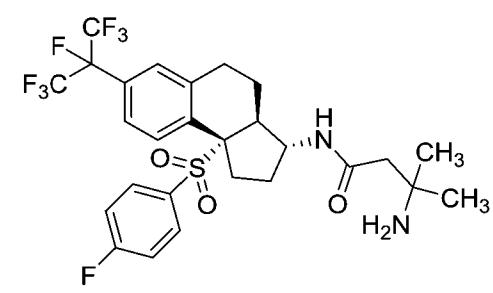
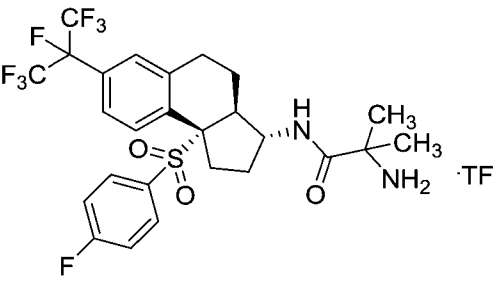
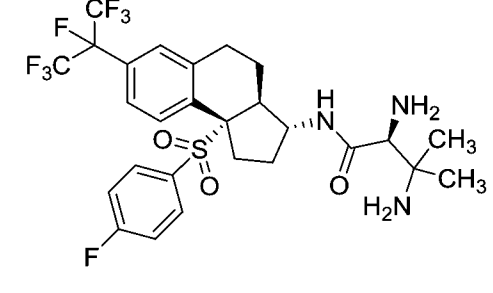


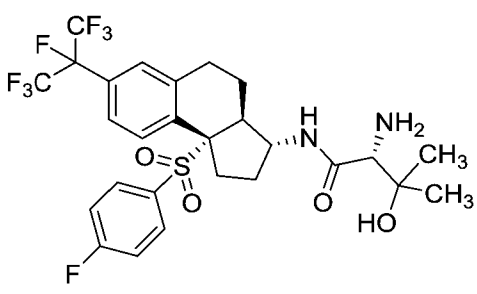
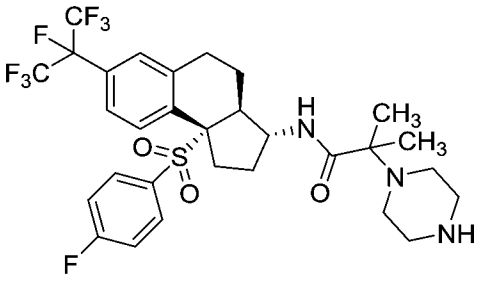
在室溫下攪拌三氟乙酸(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺酰基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114, 110 mg, 0.175 mmol)、1-(第三丁氧基羰基)-4-羥基哌啶-4-甲酸(64.5 mg, 0.263 mmol)、DMF (3 mL)、DIEA (306 μL, 1.75 mmol)及HATU (100 mg, 0.263 mmol)之混合物。1小時後, 使用EtOAc及水稀釋混合物並分離層。依次使用飽和Na₂CO₃水溶液、10% LiCl水溶液及鹽水洗滌有機相, 隨後乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於DCM (5 mL)中並使用HCl (4M含於1,4-二噁烷; 394 μL, 1.58 mmol)處理。在室溫下靜置過夜後, 在真空下濃縮混合物。藉由製備型HPLC (方法E, 梯度30至70% B, 20分鐘)純化殘餘物之樣品(19.6 mg)以提供N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺酰基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基哌啶-4-甲醯胺

(15.9 mg , 86%產率) 。 LCMS m/z 641.2 (M+H)⁺ ; HPLC t_R 1.81分鐘(方法C) 。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.52 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.32 (br s, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.79 (m, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 6H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 1.31 - 1.19 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 1H) 。

使用用於製備實例195之程序或類似程序自適當羧酸及胺起始物質製備表10中之實例。

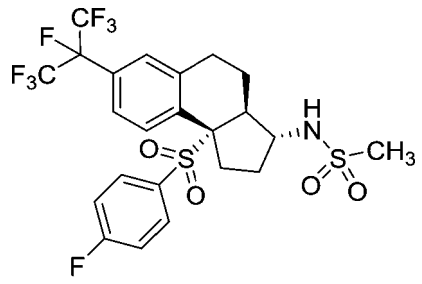
表10

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
196		613.1 (M+H) ⁺	0.88	A
197		599.1 (M+H) ⁺	0.87	A
198		628.1 (M+H) ⁺	0.88	A

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC 方法
199		629.1 (M+H) ⁺	1.09	A
200		668.1 (M+H) ⁺	0.96	A

實例201

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 酰 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)甲磺醯胺

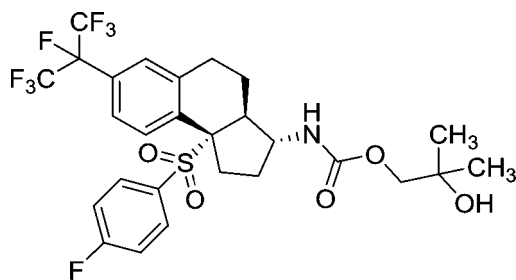


在室溫下，使用甲磺醯氯(11.6 mg，0.101 mmol)及TEA (11 μL，0.078 mmol)處理三氟乙酸(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114；40 mg，0.078 mmol)含於DCM (2 mL)之溶液並攪拌2小時。使用水及飽和NaHCO₃水溶液稀釋混合物並使用EtOAc萃取。乾燥並濃縮有機層，並藉由製備型HPLC (方法B，梯度41至81% B，20分鐘)純化殘餘物以提供N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫

-1H-環戊[a]萘-3-基)甲磺醯胺(6.8 mg, 15%產率)。LCMS m/z 592.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.10分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.25 (m, 5H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.93 - 2.90 (m, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 1H)。

實例202

((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基甲酸2-羥基-2-甲基丙酯

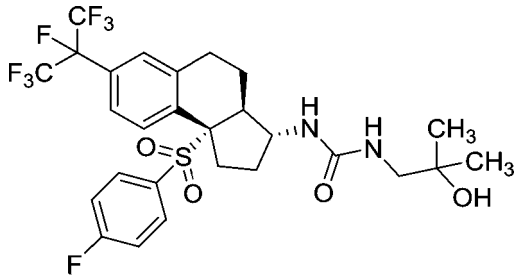


在冰水浴中攪拌三氟乙酸(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114三氟乙酸鹽; 40 mg, 0.078 mmol)含於DCM (2 mL)之溶液, 使用光氣(42.4 mg, 0.086 mmol)及TEA (43 μ L, 0.312 mmol)處理並在0°C下攪拌0.5小時。將混合物升溫至室溫並濃縮, 並將殘餘物溶解於DCM (4 mL)中並使用2-甲基丙烷-1,2-二醇(35.1 mg, 0.390 mmol)及TEA (43 μ L, 0.312 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物5小時, 隨後使用水及飽和NaHCO₃水溶液稀釋並使用EtOAc萃取。乾燥並濃縮有機層, 並藉由製備型HPLC (方法B, 梯度40至100% B, 20分鐘)純化殘餘物以提供((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基甲酸2-羥基-2-甲基丙酯(2.1 mg, 4%產率)。LCMS m/z 630.2 (M+H)⁺;

HPLC t_R 2.34分鐘(方法B)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (s, 1H), 7.43 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.21 (ddd, $J=14.3, 11.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.36 - 1.21 (m, 2H), 1.12 (s, 6H)。

實例203

1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3-(2-羥基-2-甲基丙基)脲

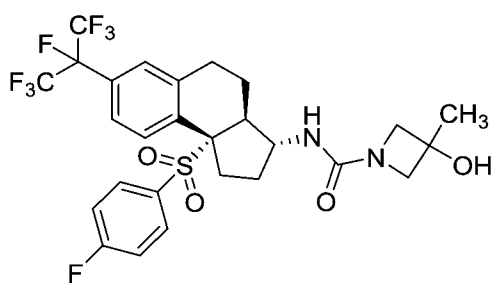
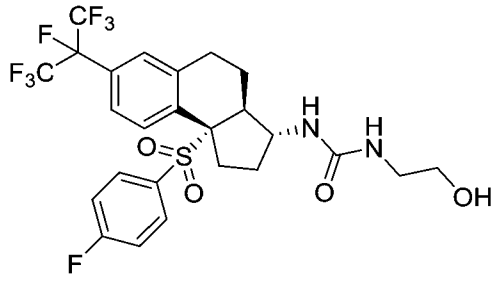
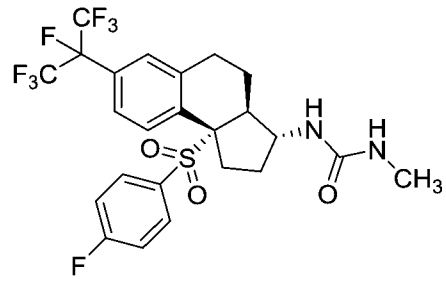


在冰水浴中攪拌三氟乙酸(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114三氟乙酸鹽；50 mg，0.097 mmol)含於DCM (2 mL)之溶液並使用光氣(53.0 mg，0.107 mmol)及TEA (54 μ L，0.390 mmol)處理並在0℃下攪拌30分鐘。將混合物升溫至室溫並濃縮，並將殘餘物溶解於DCM (4 mL)中。使用1-胺基-2-甲基丙-2-醇(43.4 mg，0.487 mmol)及TEA (54 μ L，0.390 mmol)處理混合物，並在室溫下攪拌2小時。使用水及飽和NaHCO₃水溶液稀釋混合物並使用EtOAc萃取。乾燥並濃縮有機層，並藉由製備型HPLC (方法B，梯度39至79% B，20分鐘)純化殘餘物以提供1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3-(2-羥基-2-甲基丙基)脲(11.4 mg，18% 產率)。LCMS m/z 629.1 (M+H)⁺；HPLC t_R 1.06分鐘(方法A)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ

7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 6.41 - 6.37 (m, 1H), 5.92 - 5.85 (m, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.31 - 1.23 (m, 1H), 1.07 - 1.03 (m, 6H)。

使用用於製備實例203之程序或類似程序自適當羧酸及胺起始物質製備表11中之實例。

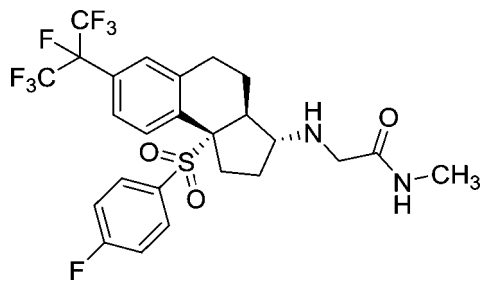
表11

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
204		627.2 (M+H) ⁺	2.08	C
205		601.1 (M+H) ⁺	1.01	A
206		571.1 (M+H) ⁺	1.05	A

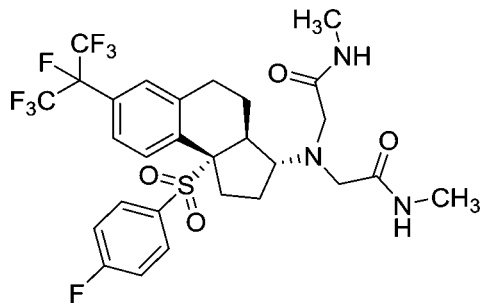
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
207		643.1 (M+H) ⁺	0.99	A

實例208及209

2-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H- 環 戊 [a] 萘 -3- 基) 胺 基)-N- 甲 基 乙 醯 胺 及 2,2'-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H- 環 戊 [a] 萘 -3- 基) 氨 烷 二 基) 雙 (N- 甲 基 乙 醯 胺)



實例208



實例209

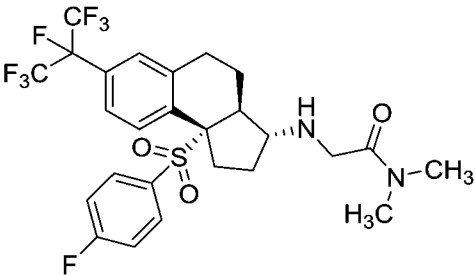
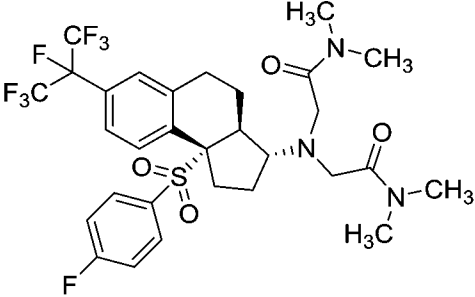
使用2-氯-N-甲基乙醯胺(5.9 mg, 0.055 mmol)及DIEA (95 μ L, 0.546 mmol)處理三氟乙酸(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114三氟乙酸鹽; 26.4 mg, 0.042 mmol)含於DMF (1 mL)之溶液。在室溫下攪拌反應3小時,隨後在80℃下攪拌。在3小時後及加熱過夜後添加另兩部分之2-氯-N-甲基乙醯胺(10 mg, 0.093 mmol)。使混合物冷卻至室溫並接受製備型LCMS (方法E, 梯度40至80% B, 22分鐘)以提供2-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-

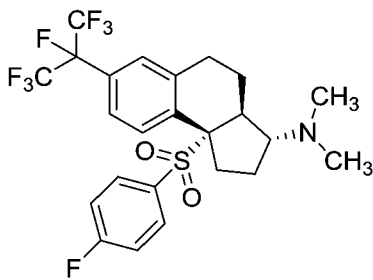
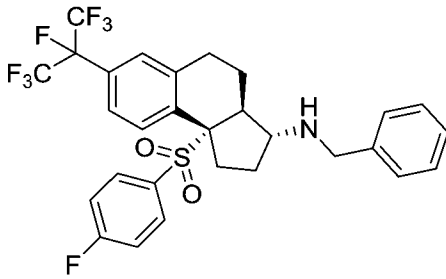
基)胺基)-N-甲基乙醯胺(實例208；9.1 mg，35%產率)。LCMS m/z 585.1 (M+H)⁺；HPLC t_R 1.89分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 4H), 3.77 (br s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 2H), 3.00 (br dd, J=14.3, 4.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.63 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.75 - 1.59 (m, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 1H)。

單離第二產物並再次藉由製備型LCMS (方法F，梯度40至65% B，25分鐘)進行純化以提供2,2'-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)氮烷二基)雙(N-甲基乙醯胺) (實例209；4.4 mg，16%產率)。LCMS m/z 656.4 (M+H)⁺；HPLC t_R 1.89分鐘(方法A)。

使用用於製備實例208及209之程序或類似程序製備表12中之實例。

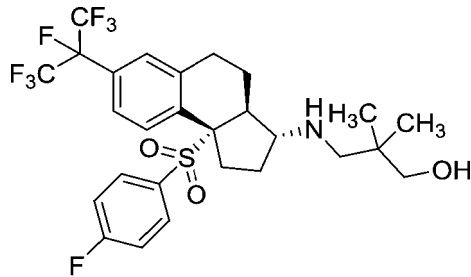
表12

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
210		599.3 (M+H) ⁺	1.95	A
211		684.0 (M+H) ⁺	2.26	B

212		542.1 (M+H) ⁺	1.82	A
213		604.1 (M+H) ⁺	2.03	A

實例214

3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇

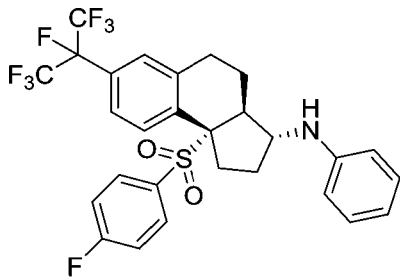


使用DIEA (14 μ L , 0.078 mmol)及3-羥基-2,2-二甲基丙醛(39.8 mg , 0.390 mmol)處理(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114 ; 20.0 mg , 0.039 mmol)含於DCM (1 mL)之溶液並在室溫下攪拌。45分鐘後，使用三乙醯氧基硼氫化鈉(33.0 mg , 0.156 mmol)處理並在室溫下攪拌過夜。使用一滴飽和NaHCO₃水溶液處理混合物，濃縮並藉由製備型HPLC (方法E，梯度48至88% B，20分鐘)進行純化以提供3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-2,2-二甲基丙-1-醇(7.2 mg , 30%產率)。LCMS m/z 600.2 (M+H)⁺ ;

HPLC t_R 1.91分鐘(方法C)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 (s, 2H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 2.98 (br dd, $J=10.8$, 3.5 Hz, 1H), 2.82 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.61 (br d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.35 - 1.17 (m, 1H), 0.82 (2s, 6H)。

實例215

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-N-苯基-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺

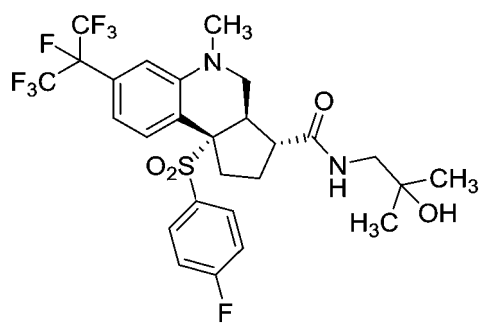


使用氮氣淨化三氟乙酸(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114三氟乙酸鹽；20 mg，0.032 mmol)、溴苯(10.0 mg，0.064 mmol)及甲苯(1 mL)之混合物2分鐘。添加乙酸鈣(II)(1.4 mg，6.37 μ mol)、BINAP (6.0 mg，9.56 μ mol)及第三丁醇鈉(12.3 mg，0.127 mmol)並在105°C氮氣下加熱混合物過夜。使混合物冷卻至室溫，使用乙酸乙酯稀釋並用鹽水洗滌。乾燥並濃縮有機相，並藉由製備型HPLC (方法F，梯度52-92% B，19分鐘；隨後方法E，梯度58-98% B，20分鐘)純化殘餘物以提供(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-N-苯基-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(3.2 mg，17%產率)。LCMS m/z 590.2 ($M+H$) $^+$ ；HPLC t_R 2.55分鐘(方法C)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 4H), 7.06 (br t, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.62 (br d,

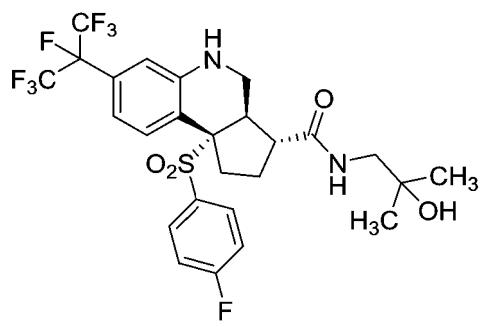
J=7.9 Hz, 2H), 6.51 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 5.82 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.63 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.00 (br t, J=12.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.39 - 1.25 (m, 1H)。

實例216

(3R,3aR,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲基-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-甲醯胺



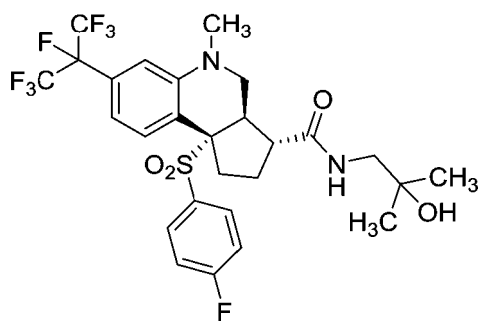
步驟A：(3R,3aR,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-甲醯胺



使用1-胺基-2-甲基丙-2-醇(8.2 mg，0.092 mmol)、DIEA (64 μL，0.37 mmol)及HATU (53 mg，0.14 mmol)處理(3R,3aR,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-甲酸鹽酸鹽(中間體16；50 mg，0.092 mmol)含於DMF (920 μL)之溶液。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後藉由製備型HPLC (方法E，梯度45至90% B，20分鐘)進行純化以提供(3R,3aR,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-(2-羥基-

2-甲基丙基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-甲醯胺(14 mg, 48%產率)。LCMS m/z 615.0 ($M+1$)⁺; HPLC t_R 0.99分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.64 (br dd, $J=8.2, 5.2$ Hz, 2H), 7.42 (br t, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.32 (br t, $J=4.9$ Hz, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 1H), 1.60 (br d, $J=10.1$ Hz, 1H), 1.01 (d, $J=2.4$ Hz, 6H)。

步驟B：(3R,3aR,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲基-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-甲醯胺

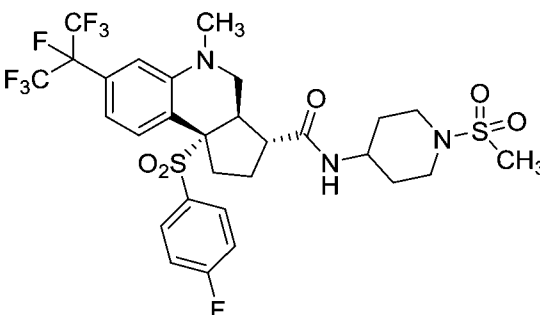
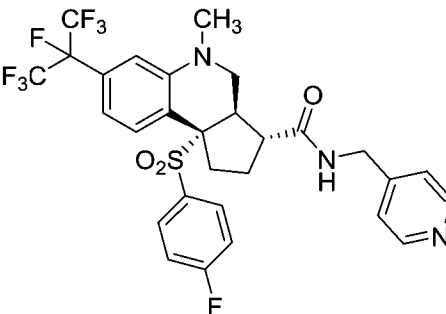


使用甲醛(40 mg, 0.49 mmol)、乙酸(56 μ L, 0.98 mmol)及氰基硼氫化鈉(31 mg, 0.49 mmol)處理(3R,3aR,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-甲醯胺(30 mg, 0.049 mmol)含於MeOH (0.5 mL)之溶液。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後藉由製備型HPLC (方法E, 梯度45至90% B, 20分鐘)進行純化以提供(3R,3aR,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲基-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-甲醯胺(11 mg, 36%產率)。LCMS m/z 629.0 ($M+1$)⁺; HPLC t_R 1.04分鐘

(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (br t, J=5.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J=6.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 6.89 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.07 - 2.90 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.72 - 2.55 (m, 4H), 2.48 - 2.28 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.03 (s, 6H)。

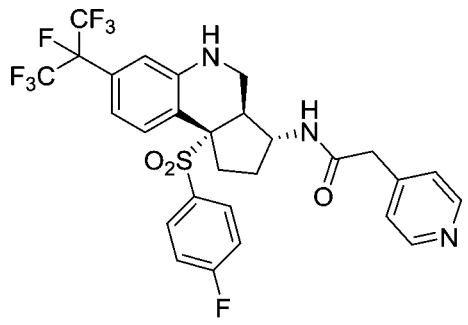
使用用於製備實例216之程序或類似程序製備表13中之實例。

表13

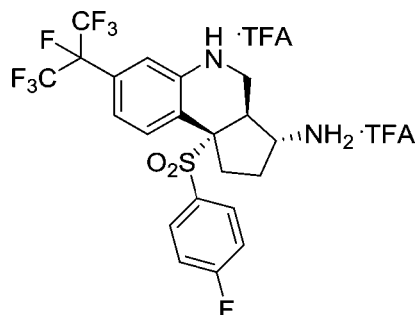
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
217		718.0 (M+H) ⁺	1.05	A
218		648.0 (M+H) ⁺	0.91	A

實例219

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊 [c] 喹 啉 -3-基)-2-(吡 啶 -4-基)乙 醯 胺

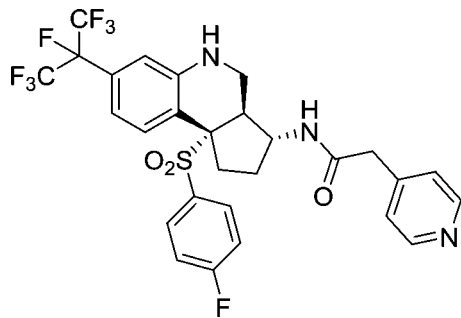


步驟A：雙-三氟乙酸(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-胺



在冰水浴中攪拌(3R,3aR,9bS)-5-(第三丁氧基羰基)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-甲酸(中間體 15；1.0 g，1.9 mmol)含於甲苯(20 mL)之溶液並使用三乙胺(1.1 mL，7.8 mmol)處理。在0℃下攪拌混合物5分鐘，隨後添加疊氮磷酸二苯酯(1.8 mL，7.8 mmol)並讓混合物升溫至室溫並攪拌1小時。使用水處理混合物並使用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機相，乾燥並濃縮。使殘餘物懸浮於2-(三甲基甲矽烷基)乙醇(6.0 mL，42 mmol)中並在80℃下攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫，用水稀釋，並使用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機相，乾燥並濃縮。使殘餘物接受在矽膠上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫，以提供(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-3-(((2-(三甲基甲矽烷基)eth氧基)羰基)胺基)-1,2,3,3a,4,9b-六氫-5H-環戊[c]喹啉-5-甲酸第三丁酯。將此物質溶解於DCM (8 mL)中並使用TFA (5 mL)處理。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後進行濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中，用鹽水洗滌，乾燥並濃縮以提供無需進一步純化即可使用之雙-三氟乙酸(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-胺(1.0 g，87%產率)。LCMS m/z 515.0 (M+1)⁺；HPLC t_R 0.85分鐘(方法A)。

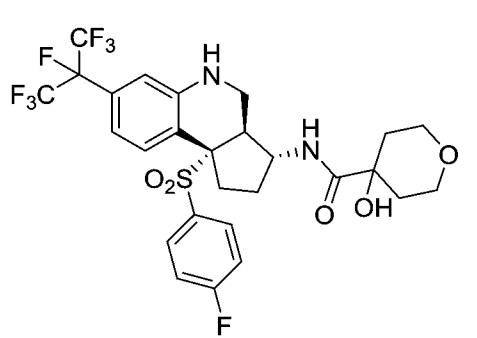
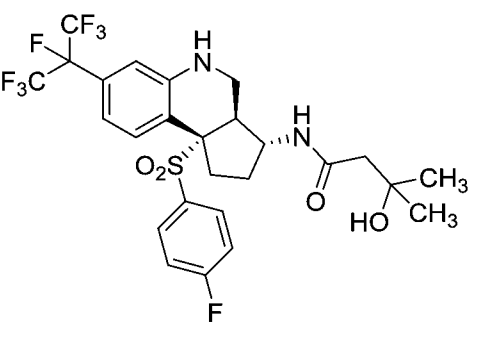
步驟B：N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺



將雙-三氟乙酸(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-胺之溶液(50 mg, 0.097 mmol)溶解於DMF (970 μ L)中並使用2-(吡啶-4-基)乙酸(53 mg, 0.39 mmol)、DIEA (100 μ L, 0.58 mmol)及HATU (55 mg, 0.15 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後藉由製備型HPLC (方法E，梯度45至90% B，20分鐘)進行純化以提供N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[c]喹啉-3-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺(11 mg, 17%產率)。LCMS m/z 634.1 ($M+1$)⁺；HPLC t_R 0.84分鐘(方法B)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 - 8.47 (m, 2H), 8.44 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.39 (br t, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 6.82 - 6.68 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.86 (br t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.11 (br dd, $J=12.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.38 - 2.18 (m, 1H), 1.85 (br dd, $J=12.5, 7.3$ Hz, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H)。

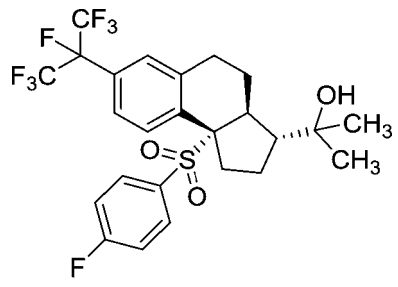
使用用於製備實例219之程序或類似程序製備表14中之實例。

表14

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
220		643.1 (M+H) ⁺	0.98	B
221		615.3 (M+H) ⁺	1.01	B

實例222

2-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 酰 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)丙-2-醇

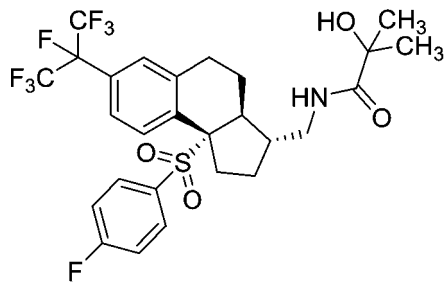


使用DIEA (19 μL , 0.111 mmol)處理(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺酰基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸(中間體 14 ; 20 mg , 0.037 mmol)、BOP (19.6 mg , 0.044 mmol)及DCM (1 mL)之混合物。在室溫下攪拌所得溶液1.5小時。通過矽膠墊過濾混合物，用EtOAc淋洗固體並濃縮經合併之濾液。將殘餘物溶解於THF (2 mL)中並

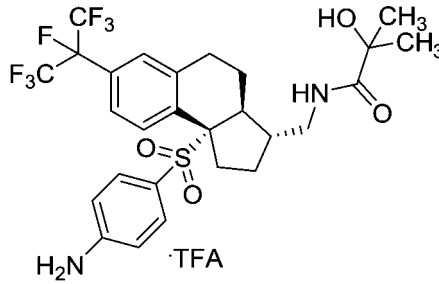
在冰水浴中冷卻。逐滴使用溴化甲鎂(3M含於乙醚；31 μ L，0.092 mmol)處理溶液並在室溫下攪拌混合物3天。使用飽和NH₄Cl水溶液(1 mL)處理混合物並使用EtOAc (2 x 1 mL)萃取。乾燥並濃縮經合併之有機相。藉由製備型HPLC (方法E，梯度46至90% B，20分鐘)純化殘餘物以提供2-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)丙-2-醇(4.1 mg，20%產率)。LCMS m/z 579.1 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.46分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.36 - 7.16 (m, 5H), 3.03 - 2.80 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 1.19 - 1.12 (m, 6H)。

實例223及224

N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)甲基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺及三氟乙酸N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-胺基苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)甲基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺

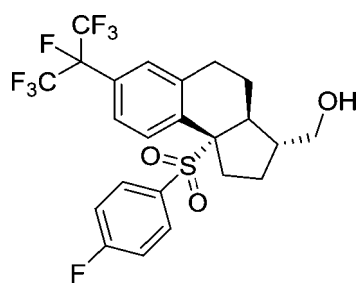


實例223



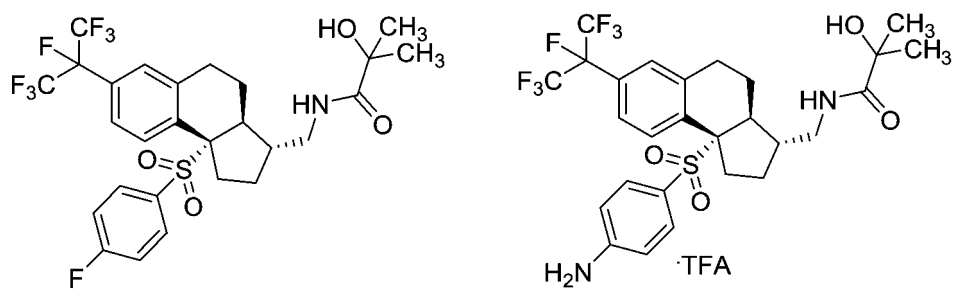
實例224

步驟A：((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)甲醇



在室溫下使用BOP (98 mg , 0.221 mmol)及DIEA (129 μ L , 0.737 mmol) 處理 (3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊 [a] 萘 -3- 基) 甲 醇 (中 間 體 14 鹽 酸 鹽 ; 100 mg , 0.184 mmol)含於DCM (2 mL)之混合物。攪拌所得溶液3小時。添加NaBH₄ (14.0 mg , 0.369 mmol) , 其後接著添加乙醇(1 mL)。在室溫下攪拌混合物3天 , 隨後使用飽和NH₄Cl水溶液(6 mL)處理。使用EtOAc (3 x 2 mL)萃取混合物並乾燥並濃縮經合併之有機相。使殘餘物接受在矽膠上之管柱層析法以提供((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊 [a] 萘 -3- 基) 甲 醇 (80 mg , 82% 產 率) 。 LCMS m/z 570.1 (M+H+MeCN)⁺ ; HPLC t_R 1.35分鐘(方法D)。

步驟B : N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊 [a] 萘 -3- 基) 甲 基)-2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 醯 胺 及 三 氟 乙 酸 N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 胺 基 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊 [a] 萘 -3- 基) 甲 基)-2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 醯 胺



在冰水浴中攪拌((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊 [a] 萘 -3- 基) 甲 醇 (80 mg , 0.151 mmol)含

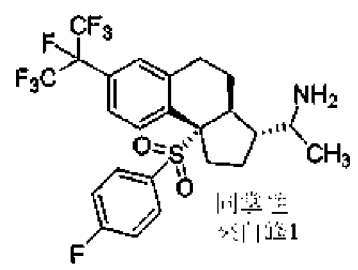
於DCM (4 mL)之溶液並使用甲磺醯氯(23 μ L, 0.303 mmol)處理。隨後逐滴添加DIEA (106 μ L, 0.606 mmol)並在0°C下攪拌混合物。2小時後，使用氨水處理混合物。使用EtOAc萃取混合物，並乾燥並濃縮經合併之有機相。將殘餘物溶解於DMF (0.5 mL)中並使用疊氮化鈉(49.2 mg, 0.757 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物若干天，隨後使用水稀釋並使用EtOAc萃取。乾燥並濃縮有機相，並使殘餘物接受在矽膠上之管柱層析法。將單離之疊氮化物中間體(40 mg)溶解於MeOH (2 mL)中。添加碳載鈀(20 mg, 0.019 mmol)及1M HCl水溶液(72 μ L, 0.072 mmol)，並在室溫下在氫氣氣氛(氣球壓力)下攪拌混合物4小時。過濾混合物並濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM (1 mL)中並使用DIEA (101 μ L, 0.578 mmol)、2-羥基-2-甲基丙酸(15.0 mg, 0.145 mmol)及BOP (63.9 mg, 0.145 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物4小時，濃縮，並使殘餘物接受製備型HPLC (方法F，梯度42至82% B，25分鐘)以提供N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)甲基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺(實例223；6 mg, 11%產率)。LCMS m/z 614.4 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.30分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 5.39 - 5.35 (m, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 1.29 - 1.23 (m, 6H), 1.17 - 1.04 (m, 1H)。

亦單離的是三氟乙酸N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-胺基苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)甲基)-2-羥基-2-甲

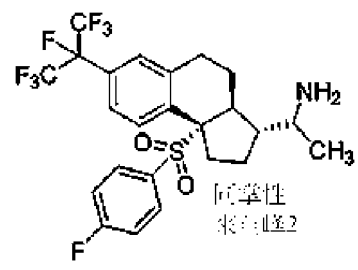
基丙醯胺(實例224；18.8 mg，35%產率)。LCMS m/z 611.4 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.01分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.38 - 6.31 (m, 2H), 6.13 - 6.07 (m, 2H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 3H), 1.28 - 1.22 (m, 6H), 1.09 - 0.97 (m, 1H)。

實例225及226

1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙-1-胺(兩種單一非對映異構體)

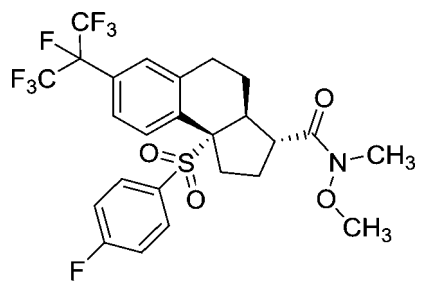


實例225



實例226

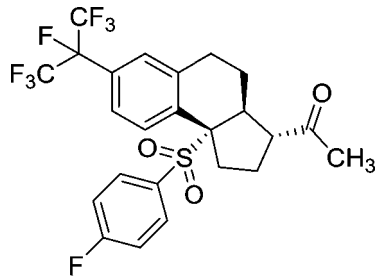
步驟A：(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-甲氧基-N-甲基-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺



使用BOP (294 mg，0.664 mmol)處理(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲酸(中間體14，300 mg，0.553 mmol)、N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(64.7 mg，0.664

mmol)、DIEA (386 μ L, 2.21 mmol)及DCM (5 mL)之混合物。在室溫下攪拌所獲得之溶液1.5小時。添加飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)，並分離水層並使用EtOAc (3 x 3 mL)萃取。乾燥並濃縮經合併之有機相，並使殘餘物接受在矽膠(12 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至100%)以提供(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-甲氧基-N-甲基-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺(255 mg, 79% 產率)。LCMS m/z 586.3 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.42分鐘(方法D)。

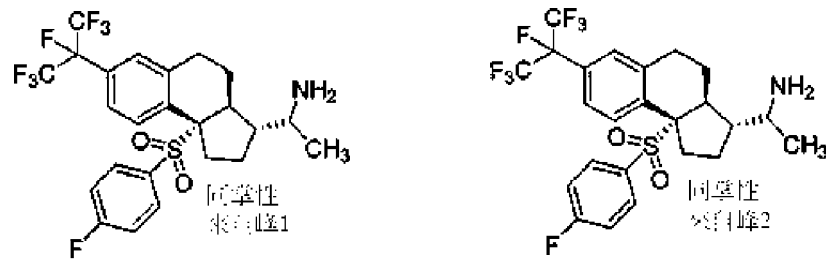
步驟B：1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙-1-酮



在冰水浴中冷卻(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-甲氧基-N-甲基-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺(255 mg, 0.436 mmol)含於THF (5 mL)之溶液並逐滴使用溴化甲基鎂(3M含於乙醚; 726 μ L, 2.18 mmol)進行處理。在室溫下攪拌混合物1小時，隨後再次冷卻至0℃並使用飽和NH₄Cl水溶液(3 mL)處理。使用EtOAc (3 x 4 mL)萃取混合物並乾燥並濃縮經合併之有機相。使殘餘物接受在矽膠(4 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至100%)，以提供1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙-1-酮(220 mg, 93% 產率)。LCMS m/z 541.2 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.44分鐘(方法D)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.99 - 6.88 (m,

2H), 3.53 - 3.33 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 5H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.20 - 1.06 (m, 1H)。

步驟C：1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙-1-胺(兩種單一非對映異構體)



超音波處理1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙-1-酮(200 mg，0.370 mmol)、乙酸銨(285 mg，3.70 mmol)、甲醇(5 mL)及DCM (1.5 mL)之混合物，隨後在冰水浴中冷卻。添加氰基硼氫化鈉(93 mg，1.48 mmol)，並在0℃下攪拌混合物1小時，隨後在室溫下過夜。濃縮混合物並將殘餘物與EtOAc (2 mL)及水(3 mL)混合，隨後使用K₂CO₃處理以使pH呈鹼性。分離水層並使用EtOAc (3 x 1 mL)萃取。乾燥並濃縮經合併之有機相。藉由製備型對掌性SFC，在Lux Cellulose-4管柱(30 x 250 mm，5μm)上在50℃下；使用CO₂-MeOH (80:20)與0.1% NH₄OH水溶液在160 mL/min及100巴下洗脫，分離殘餘物。峰1以t_R 2.85分鐘洗脫，及峰2以t_R 3.55分鐘洗脫

峰1 (實例225，74 mg)：LCMS m/z 520.0 (M+H)⁺；HPLC t_R 1.87分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (br t, J=8.5 Hz, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.33 -

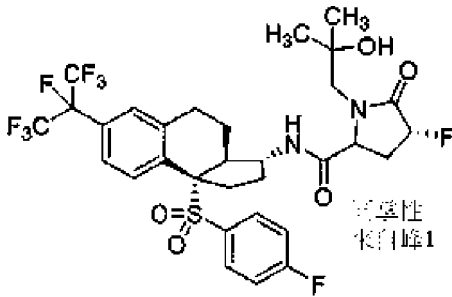
2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 3H), 1.21 - 1.11 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

峰2 (實例226, 110 mg): LCMS m/z 520.0 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.89 分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 4H), 1.27 - 1.19 (m, 3H), 1.18 - 1.09 (m, 1H)。

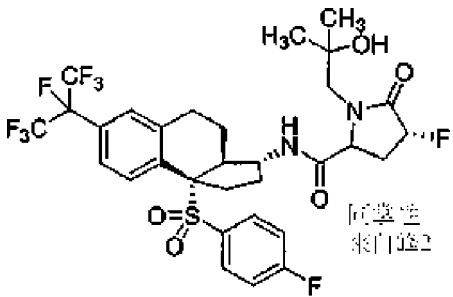
未測定1-胺基乙基取代基之絕對構型。

實例227及228

(4R)-4- 氟 -N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯基)磺醯基)-7-(全 氟 丙 -2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊[a]萘 -3-基)-1-(2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 基)-5-側 氧 基 吡 咯 啉 -2- 甲 醯 胺 (2種 單 一 非 對 映 異 構 體)



實例227



實例228

在室溫下攪拌(3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基)磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊[a]萘 -3-胺(實 例 114; 50 mg, 0.097 mmol)、(2S,4R)-4- 氟 -5- 側 氧 基 吡 咯 啉 -2- 甲 酸 (中 間 體 20; 15.8 mg, 0.107 mmol)、HATU (40.7 mg, 0.107 mmol)及DIEA (51 μL, 0.292 mmol)含於DMF (1.5 mL)之溶液1小時。使用EtOAc稀釋混合物，遞呈至標準水性洗液，乾燥並濃縮。使用2,2-二甲基環氧乙烷(35.1 mg, 0.487 mmol)、

K_2CO_3 (26.9 mg, 0.195 mmol)及第三丁醇(1 mL)處理殘餘物並在110℃下於密閉小瓶中攪拌混合物2小時。冷卻至室溫，藉由製備型HPLC (方法E，梯度39至79% B，20分鐘)純化混合物以提供(4R)-4-氟-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-側氧基吡咯啉-2-甲醯胺之兩種單離非對映異構體。

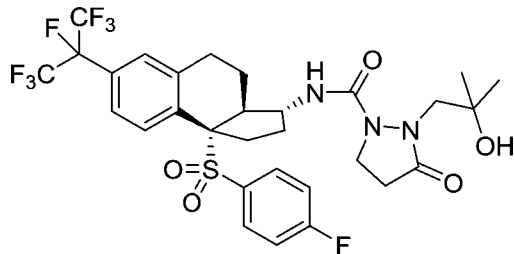
峰1 (實例227, 1.6 mg, 2.3%產率): LCMS m/z 715.2 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 2.16分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 - 8.43 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (br d, $J=6.7$ Hz, 4H), 5.32 - 5.13 (m, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.60 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.26 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

峰2 (實例228, 6.5 mg, 9.3%產率): LCMS m/z 715.2 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 2.14分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 - 8.60 (m, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 3H), 7.26 (d, $J=6.7$ Hz, 4H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.54 (m, 4H), 2.42 - 2.20 (m, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.96 (br s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。

未測定吡咯啉酮環之2-位置上的絕對構型。

實例229

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-側氧基吡啶啉-1-甲醯胺

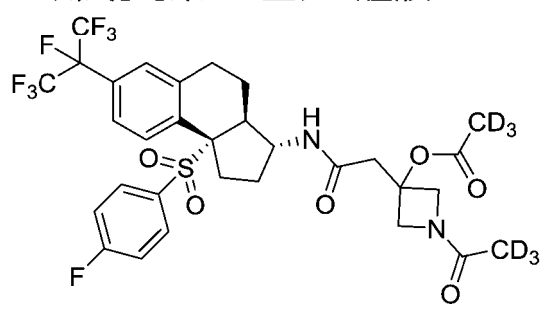


在乾冰-丙酮浴中冷卻(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114；100 mg，0.195 mmol)含於DCM (5 mL)之溶液並逐滴使用光氣(38.5 mg，0.390 mmol)，隨後使用DIEA (136 μ L，0.779 mmol)進行處理。在-78 $^{\circ}$ C下攪拌混合物20分鐘，隨後升溫至室溫並濃縮。將殘餘物溶解於DCM (5 mL)中並使用DIEA (136 μ L，0.779 mmol)及吡啶啉-3-酮鹽酸鹽(23.9 mg，0.195 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後依次使用0.5M HCl水溶液、水及鹽水洗滌，乾燥並濃縮。將殘餘物與2,2-二甲基環氧乙烷(111 μ L，1.28 mmol)及K₂CO₃ (35.4 mg，0.256 mmol)於tert-BuOH (1 mL)中混合並在110 $^{\circ}$ C下於密閉小瓶中加熱4小時。使混合物冷卻至室溫並藉由製備型HPLC (方法E，梯度45至90% B，20分鐘)進行純化以提供N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-側氧基吡啶啉-1-甲醯胺(3.6 mg，2.6%產率)。LCMS m/z 698.3 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.23分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 6.59 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.76 (br t, J=9.9 Hz, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 3H), 2.74

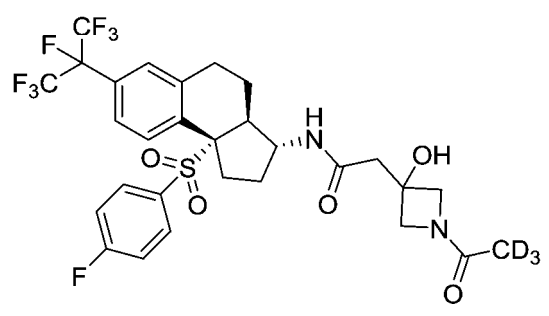
(s, 1H), 2.66 (br d, J=14.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 3H), 1.82 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.17 (s, 6H)。

實例230及231

乙酸 1-(乙醯基-d₃)-3-(2-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁-3-酯-d₃ 及 2-(1-(乙醯基-d₃)-3-羥基氮雜環丁-3-基)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙醯胺

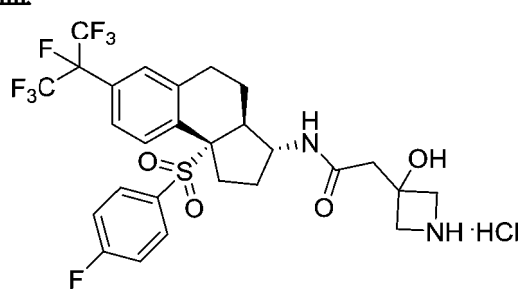


實例230



實例231

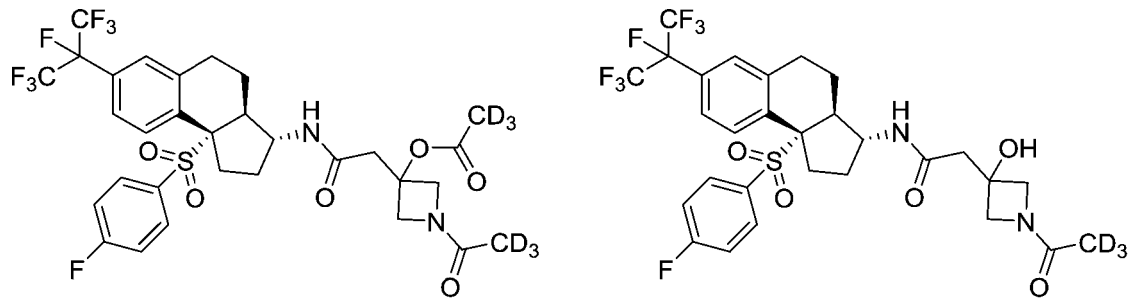
A 部分：N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-(3-羥基氮雜環丁-3-基)乙醯胺鹽酸鹽



使用2-(1-(第三丁氧基羰基)-3-羥基氮雜環丁-3-基)乙酸(23.4 mg，0.101 mmol)、DIEA (109 μL，0.623 mmol)及HATU (38.5 mg，0.101 mmol)處理(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-

2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114; 40 mg, 0.078 mmol)含於DMF (1 mL)之溶液。在室溫下攪拌混合物3小時，隨後分配於EtOAc與水之間。用飽和Na₂CO₃水溶液、10% LiCl水溶液及鹽水洗滌有機相，隨後乾燥並濃縮以獲得粗製3-(2-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。LCMS m/z 727.2 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.09分鐘(方法A)。將殘餘物溶解於DCM (5 mL)中並使用HCl (4M含於1,4-二噁烷; 1.2 mL, 4.67 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物過夜，隨後濃縮以提供粗製N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-(3-羥基氮雜環丁-3-基)乙醯胺鹽酸鹽，其無需進一步純化即可使用。LCMS m/z 627.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.80分鐘(方法A)。

B部分：乙酸1-(乙醯基-d₃)-3-(2-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁-3-酯-d₃及2-(1-(乙醯基-d₃)-3-羥基氮雜環丁-3-基)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙醯胺



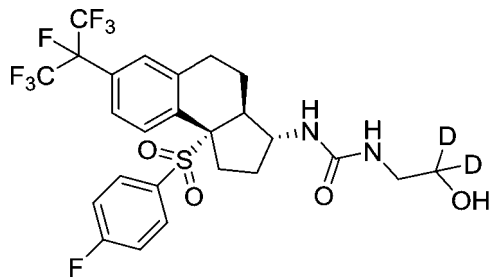
使用DIEA (102 μL, 0.585 mmol)及乙酸酐-d₆ (25.3 mg, 0.234 mmol)處理粗製N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-(3-羥基氮雜環丁-3-基)乙醯胺

鹽酸鹽(24.4 mg, 0.039 mmol)含於DMF (1 mL)之溶液。在室溫下攪拌反應。1小時後，添加另一份乙酸酐-d₆ (25.3 mg, 0.234 mmol)及DIEA (102 μL, 0.585 mmol)。3小時後，藉由製備型HPLC (方法E，梯度30至80% B，19分鐘)純化混合物以提供乙酸1-(乙醯基-d₃)-3-(2-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁-3-酯-d₃ (實例230；2.6 mg, 9%產率)。LCMS m/z 717.4 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.12分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (br s, 1H), 7.28 (br s, 4H), 4.41 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 4.25 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 4.14 (br dd, J=10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.00 (br dd, J=7.3, 3.7 Hz, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.65 (br d, J=14.3 Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 1.89 (m, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.28 - 1.21 (m, 1H)。

亦單離的是2-(1-(乙醯基-d₃)-3-羥基氮雜環丁-3-基)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙醯胺(實例231；1.7 mg, 5%產率)。LCMS m/z 672.2 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.14分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (br s, 1H), 7.48 (br s, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 3H), 3.67 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.24 (ddd, J=14.4, 10.7, 6.9 Hz, 1H), 2.15 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 1H)。

實例232

1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3-(2-羥基乙基-2,2-d₂)脲



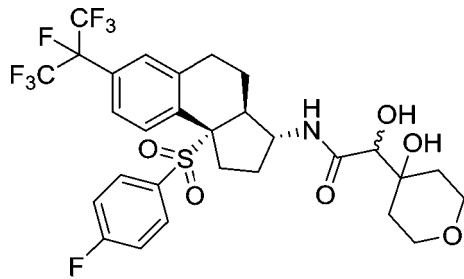
在冰水浴中攪拌(3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H- 環 戊 [a] 萘 -3- 胺 (實 例 114 ; 100 mg , 0.195 mmol) 含 於 DCM (3 mL) 之 溶 液 並 使 用 光 氣 (123 μ L , 0.234 mmol) , 隨 後 使 用 TEA (109 μ L , 0.779 mmol) 進 行 處 理 。 在 0 $^{\circ}$ C 下 攪 拌 混 合 物 0.5 小 時 , 隨 後 升 溫 至 室 溫 持 續 0.5 小 時 。 濃 縮 混 合 物 並 將 殘 餘 物 溶 解 於 DCM (4 mL) 中 並 使 用 甘 胺 酸 甲 酯 (17.4 mg , 0.195 mmol) 及 TEA (109 μ L , 0.779 mmol) 處 理 , 並 在 室 溫 下 攪 拌 16 小 時 。 使 用 水 及 飽 和 NaHCO₃ 水 溶 液 稀 釋 混 合 物 並 使 用 EtOAc 萃 取 。 乾 燥 並 濃 縮 有 機 層 以 獲 得 (((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H- 環 戊 [a] 萘 -3- 基) 胺 基 甲 醯 基) 甘 胺 酸 甲 酯 , 其 無 需 進 一 步 純 化 即 可 使 用 。 LCMS m/z 629.1 (M+H)⁺ ; HPLC t_R 1.05 分 鐘 (方 法 A) 。

將 此 物 質 溶 解 於 THF (4 mL) 及 MeOH (1 mL) 中 並 使 用 硼 氘 化 鈉 (51.6 mg , 1.363 mmol) 處 理 。 在 室 溫 下 16 小 時 後 , 使 用 水 及 飽 和 NaHCO₃ 水 溶 液 稀 釋 混 合 物 並 使 用 EtOAc 萃 取 。 乾 燥 並 濃 縮 有 機 層 , 並 藉 由 製 備 型 HPLC (方 法 F , 梯 度 50 至 72% B , 25 分 鐘) 純 化 殘 餘 物 以 提 供 1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H- 環 戊 [a] 萘 -3- 基)-3-(2- 羥 基 乙 基 -2,2-d₂) 脲 (5.6 mg , 4.8% 產 率) 。 LCMS m/z 603.1 (M+H)⁺ ; HPLC t_R 1.01 分 鐘 (方 法 A) 。 ¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 5H), 6.27 - 6.21 (m, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 2H)。

實例233

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-羥基-2-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯胺(非對映異構體之混合物)



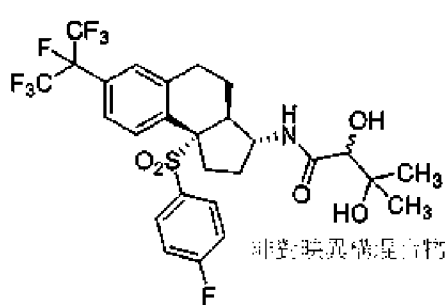
使用HATU (77 mg, 0.203 mmol)及TEA (65 μ L, 0.467 mmol)處理 (3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114; 80 mg, 0.156 mmol)及2-(四氫-4H-亞哌喃-4-基)乙酸(28.8 mg, 0.203 mmol)含於DMF (2 mL)之溶液並在室溫下攪拌3小時。使用水及飽和NaHCO₃水溶液稀釋混合物並使用EtOAc萃取。乾燥並濃縮有機層以獲得N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-(四氫-4H-亞哌喃-4-基)乙醯胺，其無需進一步純化即可使用。LCMS m/z 638.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.13分鐘(方法A)。

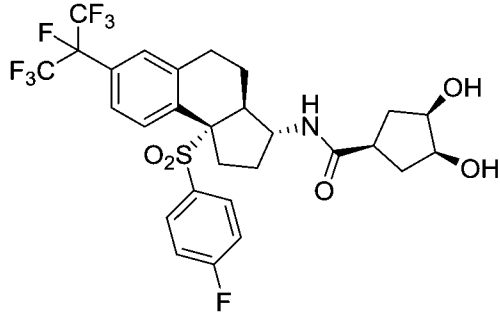
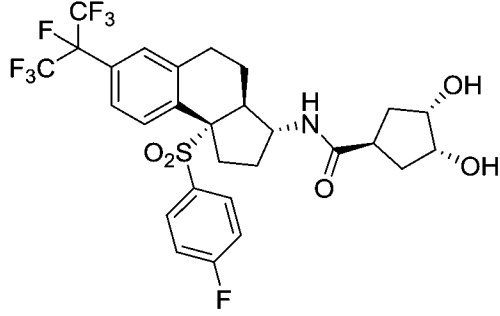
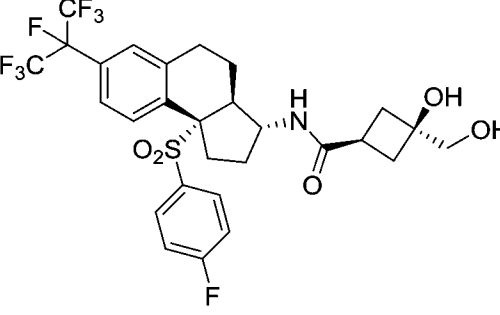
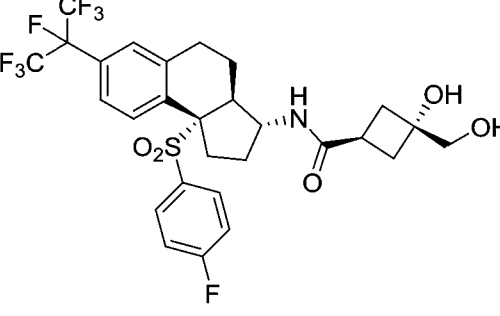
將此物質溶解於丙酮(4 mL)及水(0.4 mL)中並使用OsO₄ (2.5%含於第三丁醇, 196 μ L, 0.016 mmol)及4-甲基嗎啉4-氧化物(27.4 mg, 0.234 mmol)處理。在攪拌過夜後，使用飽和Na₂S₂O₃水溶液處理混合物，在室

溫下攪拌1小時。使用水稀釋混合物並使用EtOAc萃取。乾燥並濃縮有機層，並藉由製備型HPLC (方法E，梯度39至79% B，20分鐘)純化殘餘物以提供 N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H- 環 戊 [a] 萘 -3- 基)-2- 羥 基 -2-(4- 羥 基 四 氫 -2H- 嘓 喃 -4- 基) 乙 基 胺 之 非 對 映 異 構 體 之 混 合 物 (20.3 mg，19% 產 率)。LCMS m/z 673.1 (M+H)⁺；HPLC t_R 1.05分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 - 7.94 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.33 - 7.18 (m, 11H), 5.92 - 5.83 (m, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.71 - 3.54 (m, 6H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.08 - 1.65 (m, 14H), 1.43 - 1.20 (m, 7H)。

使用用於製備實例233之程序或類似程序製備表15中之實例。

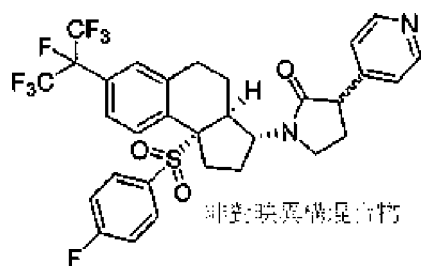
表15

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
234	 非對映異構混合物	630.1 (M+H) ⁺	1.02	A

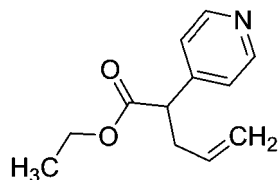
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
235		642.2 (M+H) ⁺	2.01	C
236		642.2 (M+H) ⁺	2.05	C
237		642.2 (M+H) ⁺	1.0	A
238		642.2 (M+H) ⁺	1.0	A

實例239

1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3-(吡啶-4-基)吡咯啉-2-酮(兩種非對映異構體之混合物)

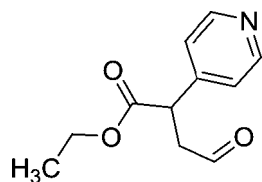


A部分：2-(吡啶-4-基)戊-4-烯酸乙酯(外消旋)



在乾冰-丙酮浴中冷卻2-(吡啶-4-基)乙酸乙酯(460 μL , 3.03 mmol)含於THF (10 mL)之溶液並使用3-溴丙-1-烯(290 μL , 3.3 mmol)及雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰(1.0M含於THF ; 6 mL , 6.00 mmol)處理。在 -78°C 下攪拌混合物2小時，隨後升溫至室溫。添加矽藻土並濃縮混合物。使殘餘物接受在矽膠上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫，以提供2-(吡啶-4-基)戊-4-烯酸乙酯(250 mg , 40%產率)。LCMS m/z 206.1 ($\text{M}+1$)⁺ ; HPLC t_{R} 0.57分鐘(方法A)。¹H NMR (499 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 7.34 - 7.16 (m, 2H), 5.86 - 5.63 (m, 1H), 5.14 - 4.91 (m, 2H), 4.27 - 4.06 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 2.88 - 2.70 (m, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 1.38 - 1.17 (m, 3H)。

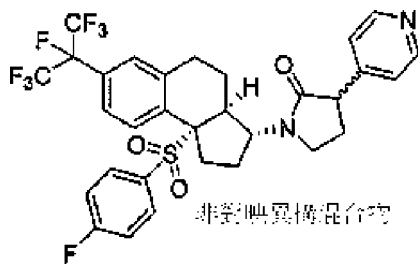
B部分：外消旋4-側氧基-2-(吡啶-4-基)丁酸乙酯



使用2,6-二甲基吡啶(280 μL , 2.4 mmol)、 OsO_4 (2.5%含於水，770 μL , 0.061 mmol)及過碘酸鈉(1.0 g , 4.9 mmol)處理2-(吡啶-4-基)戊-4-烯酸乙酯(250 mg , 1.2 mmol)含於1,4-二噁烷(9 mL)及水(3 mL)之溶液。在

室溫下攪拌混合物過夜，隨後使用EtOAc稀釋並用水洗滌3次。乾燥並濃縮有機層以提供無需進一步純化即可使用之外消旋4-側氧基-2-(吡啶-4-基)丁酸乙酯。LCMS m/z 208.1 ($M+1$)⁺；HPLC t_R 0.43分鐘(方法A)。

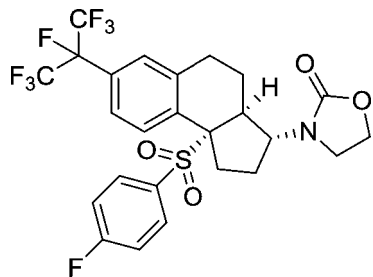
C部分：1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3-(吡啶-4-基)吡咯啉-2-酮(2種非對映異構體之混合物)



使用4-側氧基-2-(吡啶-4-基)丁酸乙酯(48 mg, 0.23 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(50 mg, 0.23 mmol)處理(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114；60 mg, 0.12 mmol)含於1,2-二氯乙烷(2.3 mL)之溶液。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後在60°C下2小時。使混合物冷卻至室溫並藉由製備型HPLC(方法E，梯度45至90% B，20分鐘)進行純化以提供1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3-(吡啶-4-基)吡咯啉-2-酮之非對映異構體之混合物(3.4 mg, 4%產率)。LCMS m/z 659.1 ($M+1$)⁺；HPLC t_R 0.92分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 - 8.51 (m, 2H), 7.75 - 7.42 (m, 4H), 7.42 - 7.17 (m, 5H), 4.47 - 4.26 (m, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 1H), 3.82 - 3.39 (m, 1H), 3.26 - 2.98 (m, 2H), 2.77 - 2.57 (m, 4H), 2.49 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.75 (m, 2H), 1.41 - 1.16 (m, 2H)。

實例240

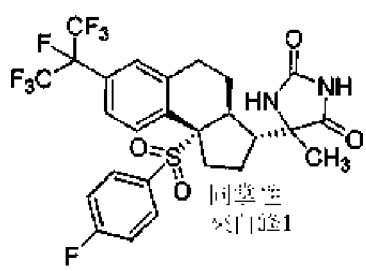
3-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)噁唑啉-2-酮



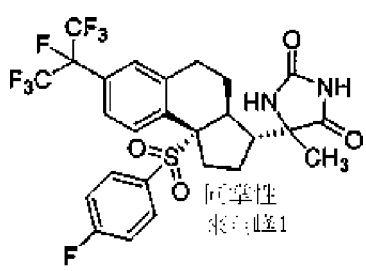
使用DIEA (31 μ L , 0.175 mmol)及氯甲酸2-氯乙酯(8.4 mg , 0.058 mmol) 處理 (3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114 ; 30 mg , 0.058 mmol)含於DCM (3mL)之溶液並在室溫下攪拌2小時。濃縮混合物並將殘餘物溶解於DMF (1 mL)中並使用NaH (礦物油分散液 ; 7.0 mg , 0.175 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物1.5小時，使用水處理並藉由製備型HPLC (方法E , 梯度40至80% B , 20分鐘)進行純化以提供3-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)噁唑啉-2-酮(12.2 mg , 36%產率)。LCMS m/z 584.0 ($M+H$)⁺ ; HPLC t_R 1.05分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.17 (m, 3H), 6.94 - 6.81 (m, 1H), 6.49 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.60 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.17 - 3.00 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.34 - 2.03 (m, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.30 - 1.13 (m, 1H)。

實例241及242

5-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-5-甲基咪唑啉-2,4-二酮(兩種單一非對映異構體)



實例241



實例242

在85℃氮氣氣氛下攪拌(NH₄)₂CO₃ (14.2 mg , 0.148 mmol)、氰化鈉 (3.6 mg , 0.074 mmol)、1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙-1-酮(實例225並226 , B部分 ; 20 mg , 0.037 mmol)、95%乙醇(0.6 mL)及水(0.2 mL)之混合物1天。冷卻混合物，使用EtOAc (3 mL)稀釋，乾燥並濃縮。藉由製備型對掌性SFC在Lux Cellulose-4管柱(30 x 250 mm , 5μm)上在50℃下，使用CO₂-MeOH (83:17)在160 mL/min及100巴下洗脫，分離殘餘物。峰1以t_R 2.40分鐘洗脫，及峰2以t_R 3.30分鐘洗脫

峰1 (實例241 , 12 mg , 52%產率) : LCMS m/z 628.1 (M+NH₄)⁺ ; HPLC t_R 1.27分鐘(方法D) 。 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.75 (dt, J=11.5, 7.2 Hz, 1H), 2.46 (dt, J=16.0, 3.6 Hz, 1H), 2.34 (dt, J=11.2, 7.7 Hz, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.23 - 1.08 (m, 1H) 。

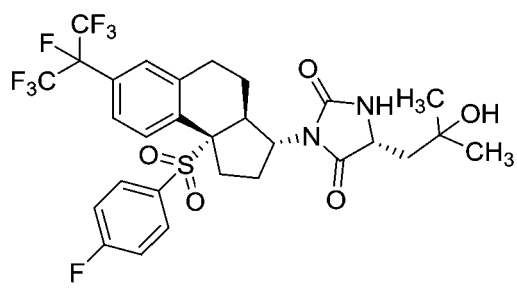
峰2 (實例242 , 6 mg , 26%產率) : LCMS m/z 628.2 (M+NH₄)⁺ ; HPLC t_R 1.28分鐘(方法D) 。 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.43 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (dd, J=8.6, 5.1 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.60 -

2.52 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.00 (m, 4H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 3H), 0.93 - 0.82 (m, 1H)。

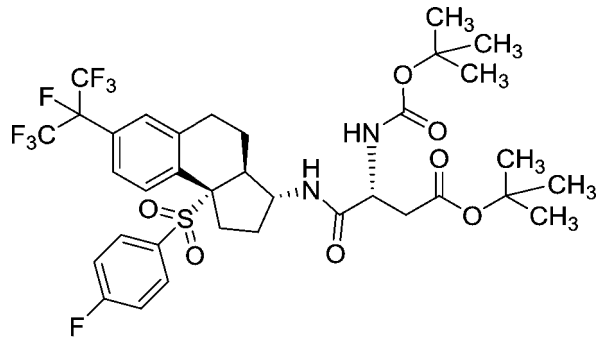
未測定咪唑啉二酮環之5-位置上的絕對構型。

實例243

(R)-3-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊[a]萘 -3-基)-5-(2-羥基-2-甲基丙基)咪唑啉-2,4-二酮



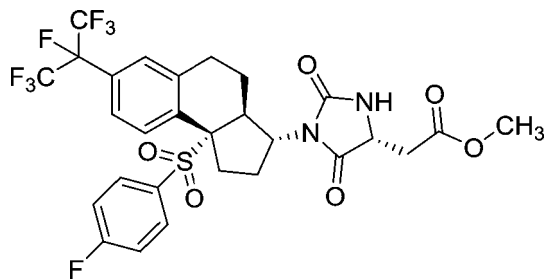
步驟A：(R)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊[a]萘 -3-基)胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯



使用HATU (222 mg，0.584 mmol)及TEA (217 μ L，1.56 mmol)處理(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114；200 mg，0.390 mmol)及(R)-4-(第三丁氧基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基丁酸(113 mg，0.390 mmol)含於DMF (2 mL)之溶液。在室溫下攪拌混合物過夜，隨後分配於EtOAc (40 mL)與水(30 mL)之間。依次使用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌有機

層，乾燥並濃縮。使殘餘物接受在矽膠上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至100%)以獲得呈白色固體之(R)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)-磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯(225 mg，74%產率)。LCMS m/z 785.4 (M+H)⁺；HPLC t_R 1.23分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.63 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.15 (br s, 3H), 6.92 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.71 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.47 (m, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 1H), 3.39 - 3.23 (m, 1H), 2.99 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 3H), 1.53 - 1.46 (m, 18H), 1.35 - 1.28 (m, 2H)。

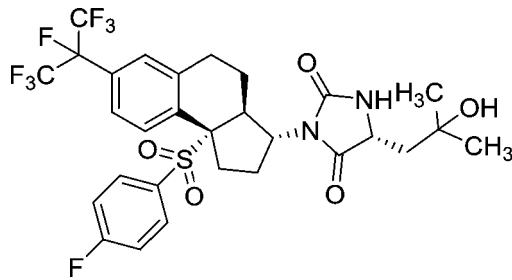
步驟B：2-((R)-1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2,5-二側氧基咪唑啉-4-基)乙酸甲酯



使用HCl (4M含於1,4-二噁烷；170 μ L，5.60 mmol)處理(R)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)-磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯(220 mg，0.280 mmol)含於DCM (5 mL)之溶液。在室溫下攪拌混合物4小時，隨後進行濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (5 mL)中並使用亞硫醯氯(250 μ L)處理並在室溫下攪拌混合物過夜。濃縮混合物，並將殘餘物溶解

於DCM (10 mL)中。在冰水浴中冷卻溶液並使用三光氣(40.6 mg, 0.137 mmol)及吡啶(457 μ L, 5.65 mmol)處理。讓混合物歷時30分鐘升溫至室溫，在室溫下再攪拌30分鐘，隨後在50℃下加熱過夜。濃縮混合物並藉由製備型HPLC (方法G, 梯度0-100% B, 10分鐘)純化殘餘物以提供呈白色固體之2-((R)-1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2,5-二側氧基咪唑啉-4-基)乙酸甲酯(60 mg, 26%產率)。LCMS m/z 669.2 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.08分鐘(方法A)。

步驟C：(R)-3-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-5-(2-羥基-2-甲基丙基)咪唑啉-2,4-二酮

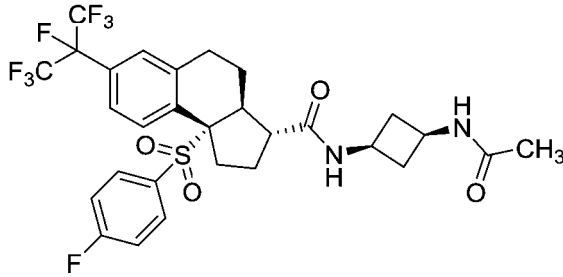


在冰水浴中冷卻2-((R)-1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2,5-二側氧基咪唑啉-4-基)乙酸甲酯(30 mg, 0.045 mmol)含於THF (1 mL)之溶液並使用甲基鋰(1.0M含於THF; 135 μ L, 0.135 mmol)處理。在0℃下攪拌混合物2小時，隨後使用數滴飽和NH₄Cl水溶液處理。將混合物分配於EtOAc (25 mL)與水(20 mL)之間。分離有機層，用鹽水(15 mL)洗滌，乾燥並濃縮。藉由製備型HPLC (方法E, 梯度42至82% B, 20分鐘)純化殘餘物以提供(R)-3-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-5-(2-羥基-2-甲基丙基)咪唑啉-

2,4-二酮(5.9 mg, 19%產率)。LCMS m/z 669.3 ($M+H$)⁺ ; HPLC t_R 2.24 分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 5H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.13 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.00 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 1.97 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.55 (dd, $J=14.2, 9.3$ Hz, 1H), 1.34 (br dd, $J=13.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.16 (s, 6H)。

實例244

(3R,3aS,9bS)-N-((1s,3S)-3-乙醯胺基環丁基)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺

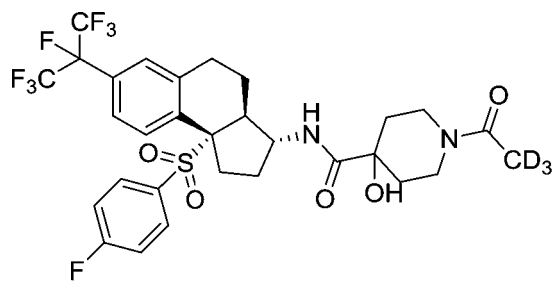


使用DIEA (29 μ L, 0.16 mmol)及乙醯氯(6 μ L, 0.082 mmol)處理 (3R,3aS,9bS)-N-((1s,3S)-3-胺基環丁基)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺(實例110; 25 mg, 0.041 mmol)含於DMF (410 μ L)之溶液。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後藉由製備型HPLC (方法E, 梯度45至90% B, 20分鐘)進行純化以提供 (3R,3aS,9bS)-N-((1s,3S)-3-乙醯胺基環丁基)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺(12 mg, 43%產率)。LCMS m/z 653.1 ($M+1$)⁺ ; HPLC t_R 1.00分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.09 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.20 (m, 4H), 3.84 (br s, 2H), 3.59 -

3.48 (m, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.32 - 2.11 (m, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 4H)。

實例245

1-(乙醯基-d₃)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基哌啶-4-甲醯胺

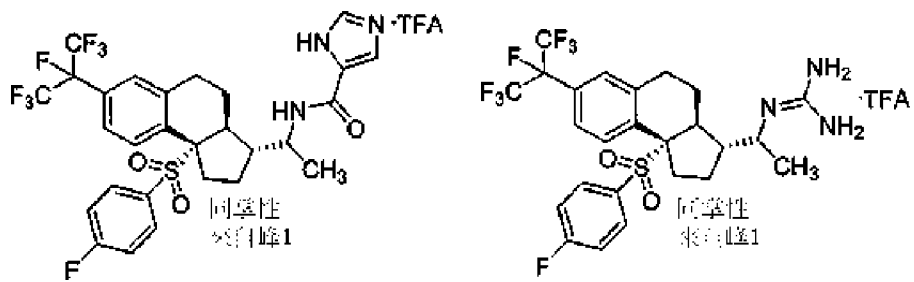


使用乙醯酐-d₆ (19.7 mg, 0.183 mmol)及DIEA (960 μL, 0.548 mmol)處理N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基哌啶-4-甲醯胺(實例195; 23.4 mg, 0.0365 mmol)含於DMF (1 mL)之溶液。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後藉由製備型HPLC (方法E, 梯度40至80% B, 20分鐘)進行純化以提供1-(乙醯基-d₃)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基哌啶-4-甲醯胺 (18.8 mg, 74%產率)。LCMS m/z 686.2 (M+1)⁺; HPLC t_R 2.02分鐘(方法B)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.32 (br s, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.21 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.67 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.38 - 3.22 (m, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.94 - 2.77 (m, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.30 (dt, J=14.5, 7.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 4H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.59 - 1.41 (m, 2H), 1.31 -

1.18 (m, 1H)。

實例246及247

三氟乙酸N-((S)-1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(單一非對映異構體)及三氟乙酸2-((S)-1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙基)胍(單一非對映異構體)



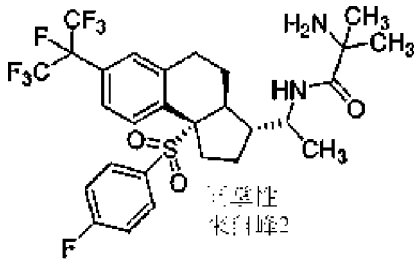
超音波處理1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙-1-胺之單一非對映異構體(實例225；16 mg，0.030 mmol)、1H-咪唑-4-甲酸(4.3 mg，0.038 mmol)、HATU (14.6 mg，0.038 mmol)、DIEA (210 μ L，0.118 mmol)及無水DMF (0.3 mL)之混合物並隨後在室溫下攪拌22小時。藉由製備型HPLC (方法F，梯度31-80% B，20分鐘)純化混合物以提供三氟乙酸N-(1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺之單一非對映異構體(實例246；3.4 mg，15%產率)。LCMS m/z 636.2 ($M+H$)⁺；HPLC t_R 1.95分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 - 7.95 (m, 2H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.10 (br dd, $J=14.2$, 5.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 2H),

2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.20 - 1.15 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 1H)。

亦單離的是三氟乙酸2-(1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙基)-1,1,3,3-四甲基胍之單一非對映異構體(實例247；2.3 mg，10%產率)。LCMS m/z 639.9 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.13分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.00 (m, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.95 - 2.91 (m, 12H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.38 - 1.13 (m, 5H)。

實例248

2-胺基-N-((S)-1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙基)-2-甲基丙醯胺(單一非對映異構體)

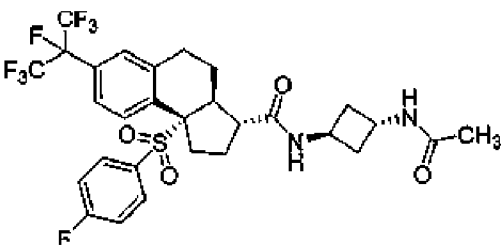
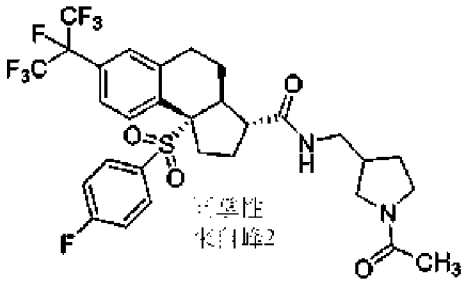


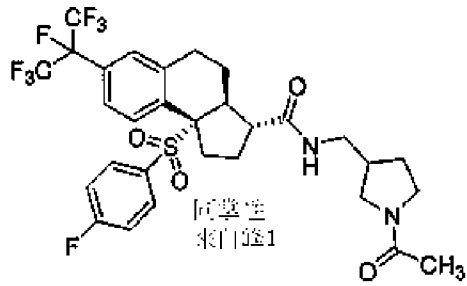
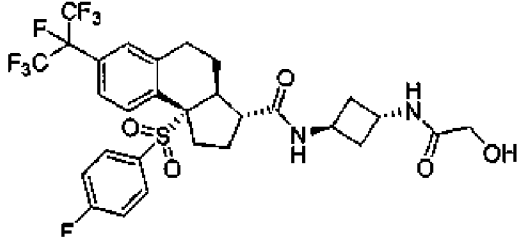
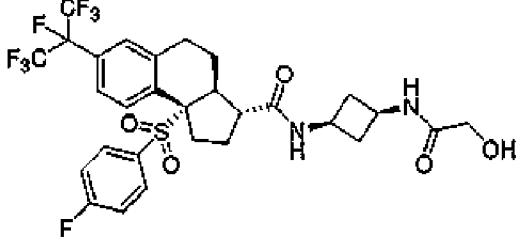
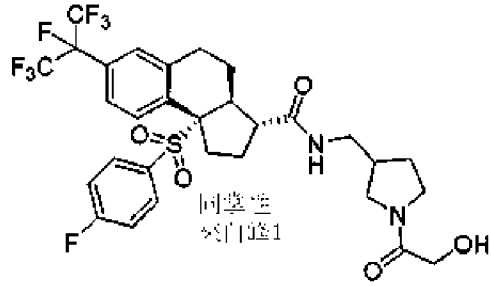
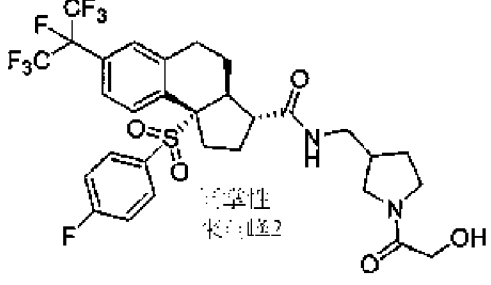
使用BOP (13.1 mg，0.030 mmol)及DIEA (10 μ L，0.059 mmol)處理經攪拌之1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙-1-胺之單一非對映異構體(實例226；8 mg，0.015 mmol)及2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(6.0 mg，0.030 mmol)含於DMF (0.3 mL)的溶液。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後使用10% LiCl水溶液(3 mL)處理並使用EtOAc萃取 (3 x 1 mL)。

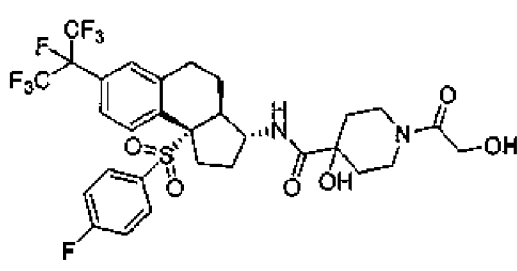
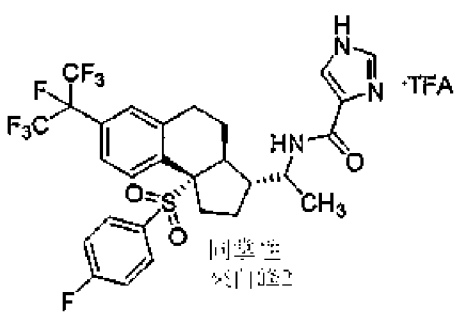
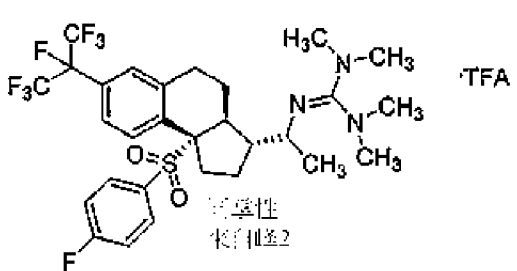
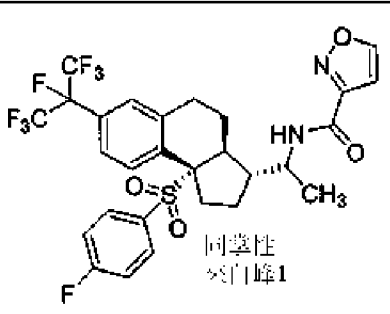
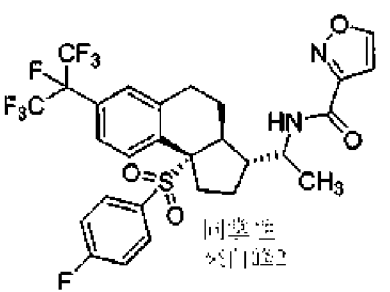
乾燥並濃縮經合併之有機相。將殘餘物溶解於1,2-二氯乙烷(1 mL)中並使用TFA (0.5 mL)處理。在室溫下攪拌混合物1小時，隨後進行濃縮。藉由製備型HPLC (方法E，梯度42至85% B，20分鐘)純化殘餘物以提供2-胺基 -N-(1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙基)-2-甲基丙醯胺之單一非對映異構體(7.8 mg，82%產率)。LCMS m/z 627.2 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.14分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 4H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 1.98 - 1.71 (m, 7H), 1.30 - 1.27 (m, 3H), 1.26 - 1.21 (m, 4H), 1.17 - 1.12 (m, 3H)。

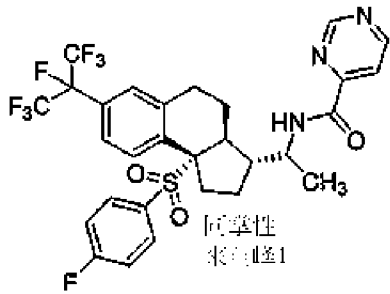
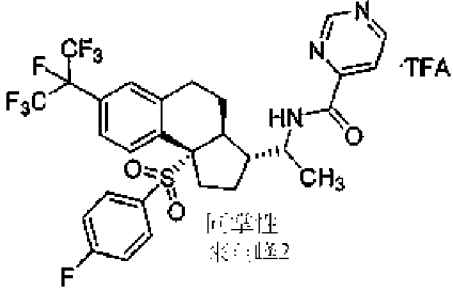
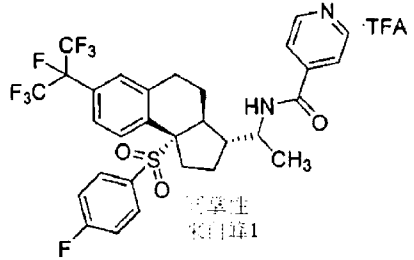
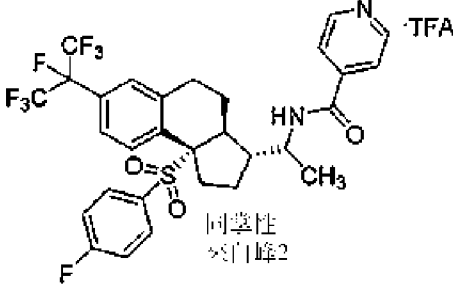
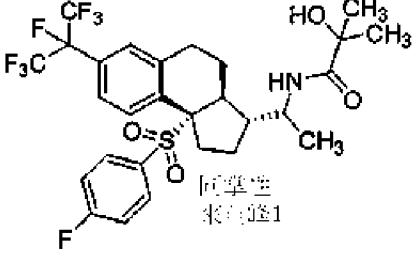
使用用於製備實例244至248之程序或類似程序，起始自適當實例胺及適當羧酸、醯氯或酸酐來製備表16中之實例。

表16

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
249		653.1 (M+H) ⁺	1.00	A
250		667.2 (M+H) ⁺	1.01	A

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
251	 同位性 來自峰1	667.2 (M+H) ⁺	1.01	A
252	 同位性 來自峰1	669.0 (M+H) ⁺	0.98	A
253	 同位性 來自峰1	669.1 (M+H) ⁺	0.97	A
254	 同位性 來自峰1	683.3 (M+H) ⁺	0.99	A
255	 同位性 來自峰2	683.2 (M+H) ⁺	0.99	A

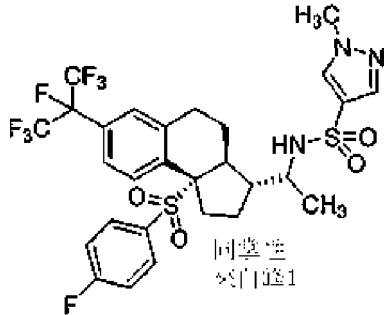
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
256		699.2 (M+H) ⁺	1.98	C
257		636.1 (M+H) ⁺	2.00	C
258		640.3 (M+H) ⁺	2.20	C
259		637.2 (M+H) ⁺	2.45	C
260		637.4 (M+H) ⁺	2.59	C

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
261	 同位性 來自峰1	648.2 (M+H) ⁺	2.57	C
262	 同位性 來自峰2	648.2 (M+H) ⁺	2.46	C
263	 同位性 來自峰1	647.3 (M+H) ⁺	2.05	C
264	 同位性 來自峰2	647.2 (M+H) ⁺	2.08	C
265	 同位性 來自峰1	628.2 (M+H) ⁺	2.33	C

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
266	同壘性 來自峰2	628.4 (M+H) ⁺	2.49	C
267	同壘性 來自峰1	671.1 (M+H) ⁺	2.32	C
268	同壘性 來自峰2	671.1 (M+H) ⁺	2.19	C
269	同壘性 來自峰2	614.3 (M+H) ⁺	2.28	C
270	同壘性 來自峰2	614.2 (M+H) ⁺	2.27	C
271	同壘性 來自峰2	613.2 (M+H) ⁺	1.98	C

實例272

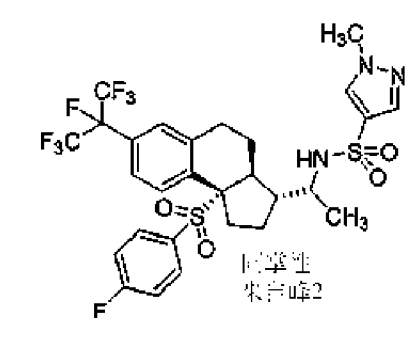
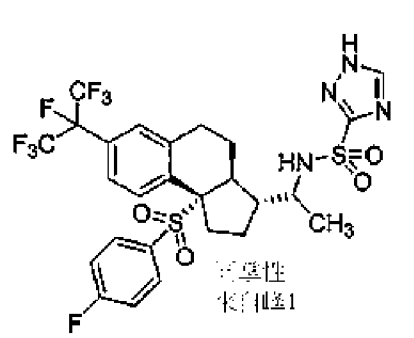
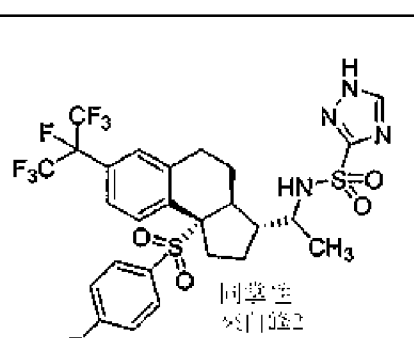
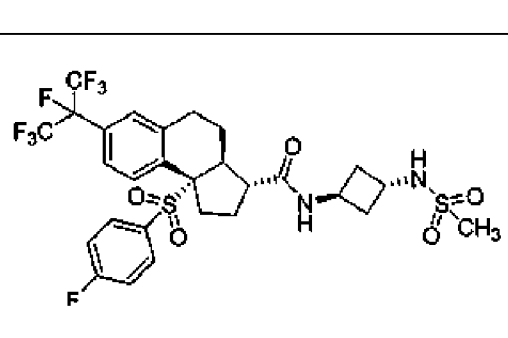
N-(1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺

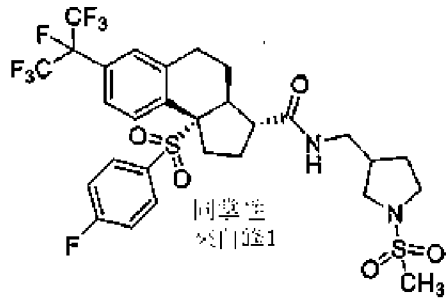
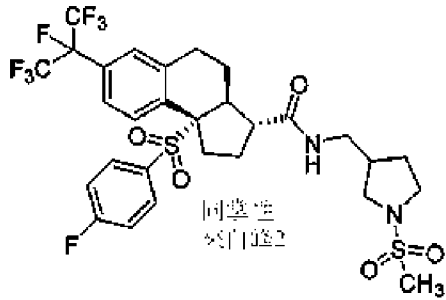
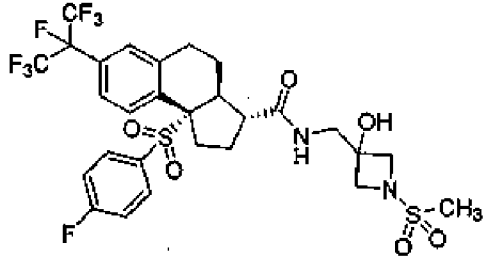


使用1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯氯(5.3 mg , 0.030 mmol)及DIEA (10 μ L , 0.059 mmol)處理經攪拌之1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙-1-胺之單一非對映異構體(實例225 ; 8 mg , 0.015 mmol)含於DMSO (0.3 mL)的溶液。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後藉由製備型HPLC (方法E，梯度43至83% B，20分鐘)進行純化以提供N-(1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)乙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(4.3 mg , 41% 產率)。LCMS m/z 686.2 ($M+H$)⁺ ; HPLC t_R 2.36分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 3H), 3.90 - 3.86 (m, 5H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 1.08 - 0.97 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 3H)。

使用用於製備實例272之程序或類似程序，起始自適當實例胺及適當磺醯氯來製備表17中之實例。

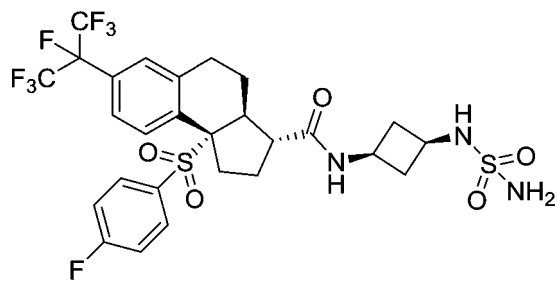
表17

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
273	 同筆性 來自峰2	686.2 (M+H) ⁺	2.38	C
274	 同筆性 來自峰1	673.1 (M+H) ⁺	2.24	C
275	 同筆性 來自峰2	673.1 (M+H) ⁺	2.24	C
276	 同筆性 來自峰2	689.1 (M+H) ⁺	1.03	A

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
277		703.2 (M+H) ⁺	1.04	A
278		703.2 (M+H) ⁺	1.05	A
279		705.1 (M+H) ⁺	2.13	C

實例280

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-N-((1s,3S)-3-(胺磺醯基胺基)環丁基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺

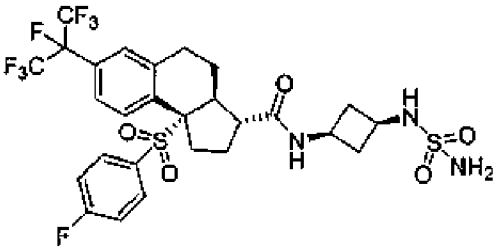
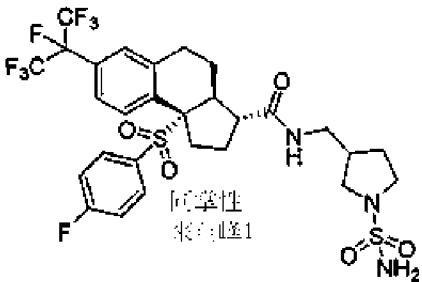


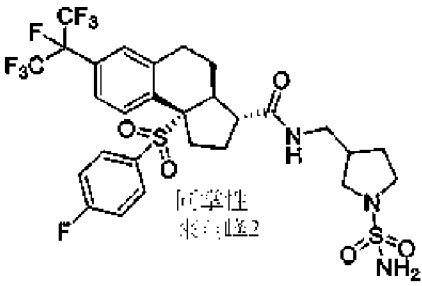
使用DIEA (29 μL , 0.16 mmol)及硫酸二醯胺(20 mg , 0.20 mmol)處理(3R,3aS,9bS)-N-((1s,3S)-3-胺基環丁基)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺鹽酸鹽(實例110 ;

25 mg，0.041 mmol)含於DMF (410 μL)之溶液。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後藉由製備型HPLC (方法E，梯度45至90% B，20分鐘)進行純化以提供 (3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-N-((1s,3S)-3-(胺磺基胺基)環丁基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲磺胺(3.8 mg，13%產率)。LCMS m/z 690.1 (M+1)⁺；HPLC t_R 1.02分鐘 (方法B)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.53 - 7.18 (m, 6H), 6.55 - 6.41 (m, 1H), 3.88 - 3.73 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.29 (m, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.50 - 2.34 (m, 2H), 2.34 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 4H), 1.32 - 1.15 (m, 1H)。

使用用於製備實例280之程序或類似程序，起始自適當實例胺來製備表18中之實例。

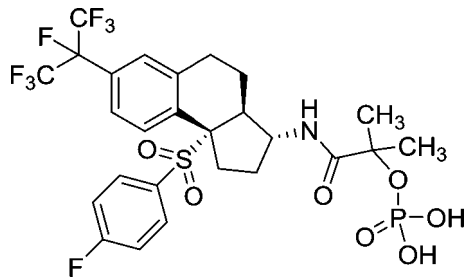
表18

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
281		690.1 (M+H) ⁺	1.00	A
282		704.2 (M+H) ⁺	1.02	A

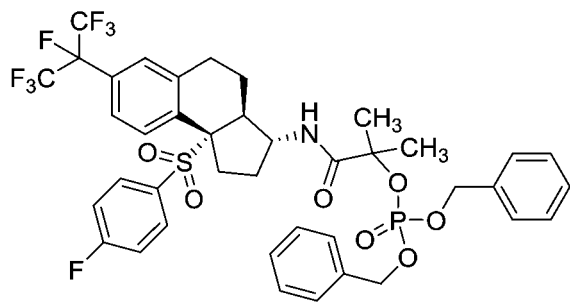
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
283		704.2 (M+H) ⁺	1.02	A

實例284

磷酸二氫1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-酯



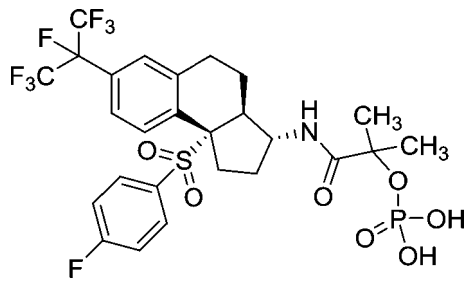
步驟A：磷酸二苄酯(1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-酯)



使用氮氣淨化N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺(實例137；400 mg，0.667 mmol)及5-甲基-1H-四唑(337 mg，4.00 mmol)含於DCM (13.3 mL)之溶液並在冰水浴中冷卻，隨後使用二異丙基胺基磷酸二苄酯(732 μL，2.00 mmol)處理並在0℃下攪拌混合物5分鐘，隨後在室溫

下攪拌2小時。再次在冰水浴中冷卻混合物並使用30%過氧化氫水溶液(750 μ L, 7.34 mmol)處理。1小時後，將混合物分配於DCM與飽和NaHCO₃水溶液之間。用鹽水洗滌有機相，乾燥並濃縮。使殘餘物接受在矽膠(24 g)上之管柱層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至100%)，以提供呈白色固體之磷酸二苄酯(1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-酯)(500 mg, 87%產率)。LCMS m/z 860.4 (M+H)⁺, HPLC t_R 1.24分鐘(方法A)。¹H NMR (499 MHz, MeOH-d₄) δ 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 10H), 7.26 (s, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.24 - 5.14 (m, 4H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.99 (ddd, J=11.9, 5.9, 4.0 Hz, 1H), 2.58 (dt, J=16.1, 3.7 Hz, 1H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.35 - 1.26 (m, 1H)。

步驟B：磷酸二氫1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-酯

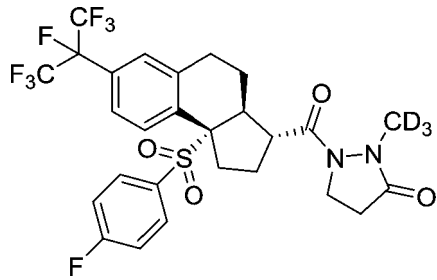


使用碳載鈀(195 mg)處理磷酸二苄酯(1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-酯)(450 mg, 0.523 mmol)含於MeOH-EtOAc

(2:1, 20.9 mL)之溶液並在氫氣氣氛(氣球壓力)下攪拌。3小時後，過濾混合物，用甲醇洗滌固體並濃縮濾液。在室溫下於MeCN中攪拌殘餘物過夜，並收集固體，用冷MeCN洗滌並乾燥以提供呈白色固體之磷酸二氫1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-酯(330 mg, 88%產率)。LCMS m/z 680.2 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 1.02分鐘(方法A)。¹H NMR (499 MHz, MeOH- d_4) δ 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.11 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.24 (ddd, $J=14.6, 7.3, 5.2$ Hz, 1H), 3.04 (dt, $J=10.9, 6.3$ Hz, 1H), 2.64 (dt, $J=16.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J=14.5, 9.3, 7.4$ Hz, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.40 - 1.30 (m, 1H)。

實例285

1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-羰基)-2-(甲基- d_3)吡啶啉-3-酮

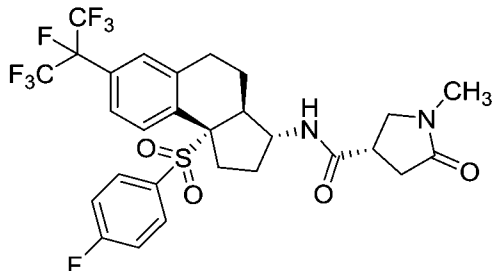
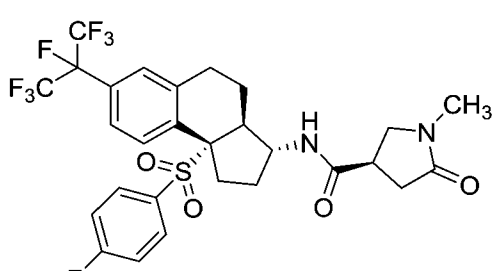
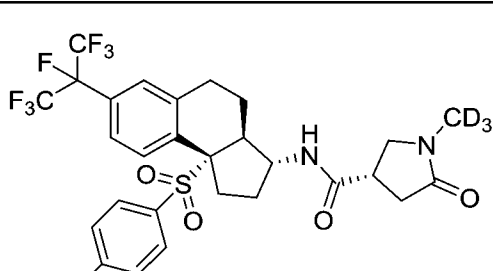


使用碘甲烷- d_3 (71 mg, 0.49 mmol)及Cs₂CO₃ (18 mg, 0.054 mmol)處理1-(((3R,3aS,9bR)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-羰基)吡啶啉-3-酮(實例75; 30 mg, 0.049 mmol)含於MeCN (1 mL)之溶液。在40℃下攪拌混合物2小時，隨後藉由製備型HPLC (方法E, 梯度45至90% B, 20分鐘)進行純化以提供

1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六
氫-1H-環戊[a]萘-3-羰基)-2-(甲基-d₃)吡唑啉-3-酮(2 mg , 5%產率)。
LCMS m/z 628.1 (M+1)⁺ ; HPLC t_R 2.26分鐘(方法C) 。 ¹H NMR (500
MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 - 7.13 (m, 7H), 4.02 - 3.80 (m, 2H), 3.26 - 3.12
(m, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 1H),
2.35 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 1.79 (m, 3H), 1.33 - 1.14 (m, 1H), 1.06 - 0.90
(m, 1H) 。

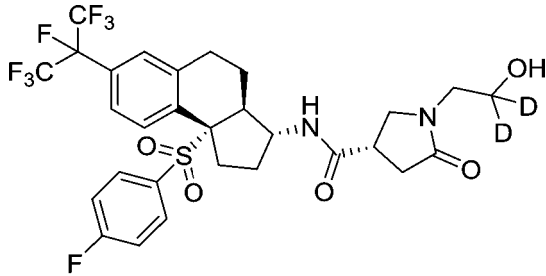
使用用於製備實例285之程序或類似程序，起始自適當實例起始物質
及適當烷基鹵來製備表19中之實例。

表19

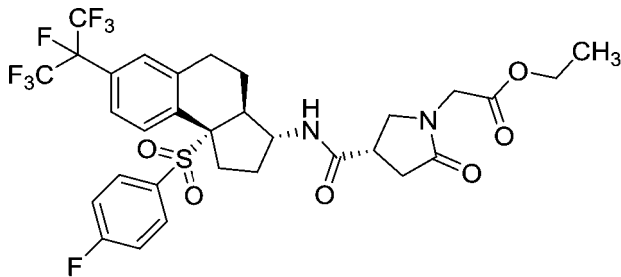
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
286		639.3 (M+H) ⁺	2.07	C
287		639.3 (M+H) ⁺	2.08	C
288		642.3 (M+H) ⁺	2.06	C

實例289

(S)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-1-(2-羥基乙基-2,2-d₂)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺



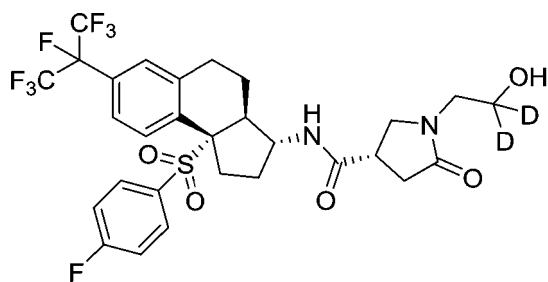
A部分：2-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基甲醯基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸乙酯



使用Cs₂CO₃ (47.0 mg, 0.144 mmol)及2-溴乙酸乙酯(16.0 mg, 0.096 mmol)處理(3S)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺(實例176; 30 mg, 0.048 mmol)含於DMF (0.5 mL)之溶液。在75℃下攪拌混合物3小時。冷卻至室溫，將混合物分配於EtOAc (30 mL)與水(20 mL)之間。依次使用水(3 x 10 mL)及鹽水(15 mL)洗滌有機層，乾燥並濃縮。使殘餘物接受矽膠層析法，使用EtOAc-己烷洗脫(梯度自0至100%)，以獲得呈米色固體之2-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基甲醯基)-2-側氧基吡

咯啉-1-基)乙酸乙酯(20 mg, 59%產率)。LCMS m/z 711.3 ($M+1$)⁺; HPLC t_R 1.05分鐘(方法A)。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.25 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.94 (br t, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.25 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.19 - 4.03 (m, 2H), 3.86 - 3.66 (m, 2H), 3.25 (dt, $J=15.1, 7.6$ Hz, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 3H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 1H), 1.32 (t, $J=7.2$ Hz, 4H)。

B部分：(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-1-(2-羥基乙基-2,2-d₂)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺

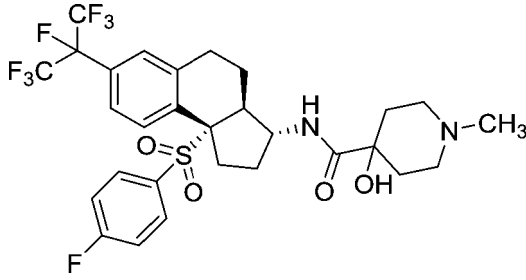


使用NaBD₄ (5.9 mg, 0.141 mmol)處理2-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基甲醯基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸乙酯(20 mg, 0.028 mmol)含於THF (0.5 mL)及DMF (0.5 mL)之溶液並在室溫下攪拌過夜。使用飽和NH₄Cl水溶液(1 mL)處理混合物並分配於EtOAc (30 mL)與水(20 mL)之間。用鹽水(15 mL)洗滌有機層，乾燥並濃縮。藉由製備型HPLC (方法F, 梯度34至74% B, 20分鐘)純化殘餘物以提供(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-1-(2-羥基乙基-2,2-d₂)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺(4.9 mg, 26%產

率)。LCMS m/z 671.3 ($M+1$)⁺ ; HPLC t_R 1.97分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 4H), 3.92 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.57 (br s, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.83 (br d, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.64 (br d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.83 (br s, 1H), 1.24 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H)。

實例290

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基-1-甲基哌啶-4-甲醯胺

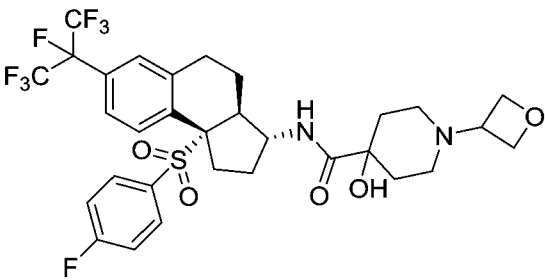


使用37%甲醛水溶液(41 μ L , 0.548 mmol)處理N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基哌啶-4-甲醯胺(實例195 ; 23.4 mg , 0.0365 mmol)含於DCM (1 mL)之溶液並在室溫下攪拌。1.5小時後，使用三乙醯氧基硼氫化鈉(30.9 mg , 0.146 mmol)處理混合物，並在室溫下攪拌混合物2小時。添加一滴飽和 Na_2CO_3 水溶液並濃縮混合物。藉由製備型HPLC (方法E，梯度30至70% B，20分鐘)純化殘餘物以提供N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基-1-甲基哌啶-4-甲醯胺(14.6 mg , 59%產率)。LCMS m/z 655.1 ($M+H$)⁺ ; HPLC t_R 1.85分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (br d,

J=8.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.32 (br s, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 7H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 1H)。

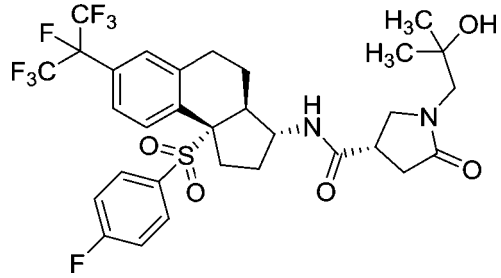
使用用於製備實例290之程序或類似程序自適當實例起始物質及適當羰基化合物製備表20中之實例。

表20

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
291		697.2 (M+H) ⁺	1.85	C

實例292

(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺酰基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-側氧基吡咯啉-3-甲酰胺

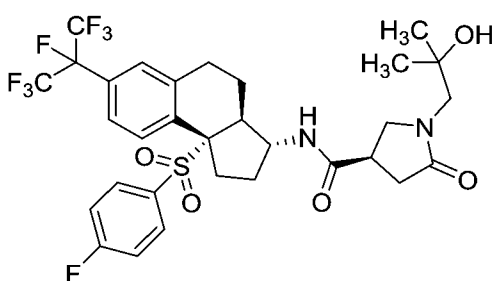


在100℃下於密閉小瓶中加熱(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺酰基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-5-側氧基

吡咯啉-3-甲醯胺(實例176；25 mg，0.040 mmol)、Cs₂CO₃ (13.0 mg，0.040 mmol)、IPA (0.8 mL)及2,2-二甲基環氧乙烷(28.9 mg，0.400 mmol)之混合物。1小時後，使混合物冷卻至室溫並藉由製備型HPLC (方法F，梯度37至77% B，20分鐘)進行純化以提供(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺(8.8 mg，30%產率)。LCMS m/z 697.1 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.05分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 - 9.70 (m, 1H), 8.38 - 8.21 (m, 1H), 7.46 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 4H), 4.60 (d, J=3.1 Hz, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.21 - 2.95 (m, 4H), 2.83 (br s, 1H), 2.66 (br s, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.23 (dt, J=6.7, 3.7 Hz, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 3H), 1.84 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 1.24 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 1.11 - 0.98 (m, 6H)。

使用用於製備實例292之程序或類似程序自適當實例起始物質製備表21中之實例。

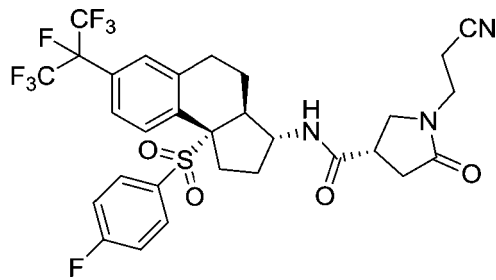
表21

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
293		697.3 (M+H) ⁺	2.04	C

實例294

(S)-1-(2-羥基乙基)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全

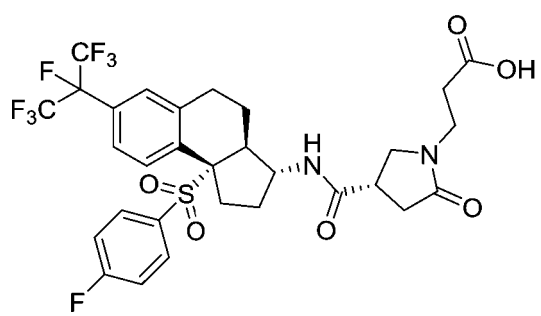
氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺



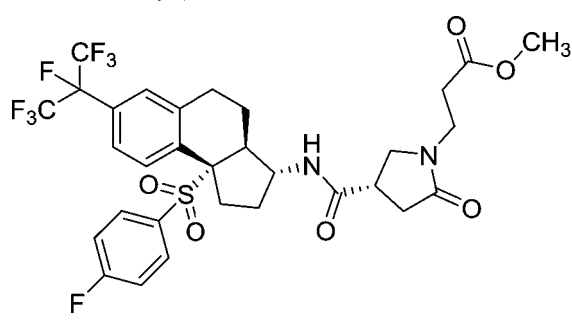
在60℃下於密閉小瓶中加熱(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺(實例176；15 mg，0.024 mmol)、Cs₂CO₃ (7.8 mg，0.024 mmol)、DMF (0.5 mL)及丙烯腈(2.6 mg，0.048 mmol)之混合物5小時。使混合物冷卻至室溫並藉由製備型HPLC (方法E，梯度37至77% B，20分鐘)進行純化以提供(S)-1-(2-氰基乙基)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺(6.9 mg，42%產率)。LCMS m/z 678.3 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.13分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (br d, J=7.0 Hz, 4H), 3.95 (br s, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.18 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.84 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 2.74 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.51 (br s, 5H), 2.24 (dt, J=6.7, 3.7 Hz, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.86 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 1.25 (br d, J=11.0 Hz, 1H)。

實例295

3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基甲醯基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)丙酸



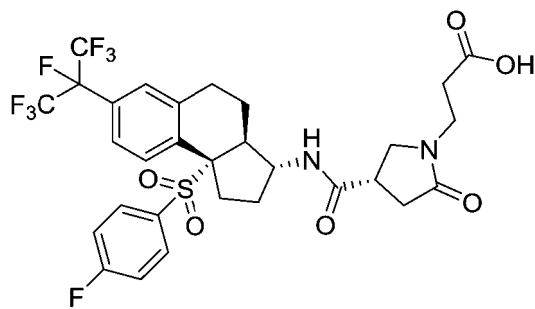
步驟A：3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基甲醯基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)丙酸甲酯



在85℃下於密閉小瓶中加熱(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺(實例176；20 mg，0.032 mmol)、Cs₂CO₃ (31.3 mg，0.096 mmol)、DMF (0.5 mL)及丙烯酸甲酯(5.5 mg，0.064 mmol)之混合物1小時。使混合物冷卻至室溫並分配於EtOAc (30 mL)與水(10 mL)之間。依次使用水(3 x 10 mL)及鹽水(15 mL)洗滌有機層，乾燥並濃縮。使殘餘物接受在矽膠上之管柱層析法，洗脫使用MeOH-DCM (梯度自0至10%)，以獲得呈黃色固體之3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基甲醯基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)丙酸甲酯(19 mg，83%產率)。LCMS m/z 711.3 (M+H)⁺；HPLC t_R 1.02分鐘(分析HPLC 方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.16 (s, 4H), 6.95 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 4.36 (br dd, J=7.9, 2.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.68 (d,

J=8.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.31 - 3.10 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 3H), 2.64 (br d, J=2.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.59 (br s, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H)。

步驟B：3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基甲醯基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)丙酸

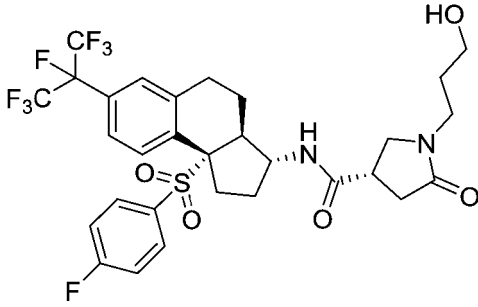


在室溫下攪拌3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基甲醯基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)丙酸酯(10 mg, 0.014 mmol)、THF (0.5 mL)、水(0.5 mL)及LiOH水合物(0.89 mg, 0.021 mmol)之混合物5小時。濃縮混合物並藉由製備型HPLC (方法F, 梯度35至75% B, 20分鐘)進行純化以提供3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基甲醯基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)丙酸(5.4 mg, 55%產率)。LCMS m/z 697.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.92分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 4H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 3.01 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 2.83 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 2.64 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 2.51 (br s, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 4H), 2.23 (br s, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 3H), 1.84 (br d,

$J=8.2$ Hz, 1H), 1.23 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H)。

實例296

(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫-1H-環 戊[a]萘-3-基)-1-(3-羥基丙基)-5-側 氧基吡咯啉-3-甲 醯 胺

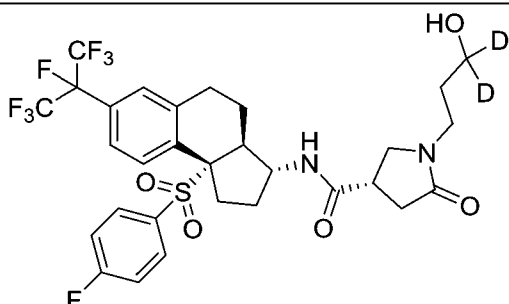


使用 LiBH_4 (2.0M 含於 THF ; 14 μL , 0.028 mmol) 處理 3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫-1H-環 戊[a]萘-3-基)胺基甲 醯 基)-2-側 氧基吡咯啉-1-基)丙酸甲酯(實例 295 , 步驟A ; 10 mg , 0.014 mmol) 含於 THF (0.5 mL) 之溶液。在室溫下攪拌混合物 2 小時。使用飽和 NH_4Cl 水溶液(1 mL)處理混合物並分配於 EtOAc (20 mL) 與水(15 mL)之間。依次使用水(10 mL)及鹽水(15 mL)洗滌有機層，乾燥並濃縮。藉由製備型 HPLC (方法E，梯度 35 至 75% B，20 分鐘)純化殘餘物以提供 (S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫-1H-環 戊[a]萘-3-基)-1-(3-羥基丙基)-5-側 氧基吡咯啉-3-甲 醯 胺(5.0 mg , 50% 產率)。LCMS m/z 683.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ ; HPLC t_R 2.92 分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (br d, $J=7.0$ Hz, 4H), 4.51 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 1H), 3.55 - 3.32 (m, 2H), 3.25 - 3.08 (m, 3H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.83 (br d, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.65

(br d, J=15.9 Hz, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 3H), 1.85 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 1.59 (br t, J=6.7 Hz, 2H), 1.25 (br d, J=10.7 Hz, 1H)。

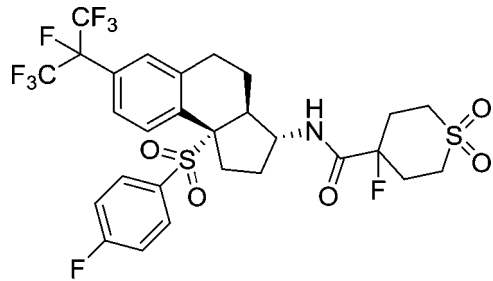
使用用於製備實例295及296之程序或類似程序自適當實例起始物質製備表22中之實例。

表22

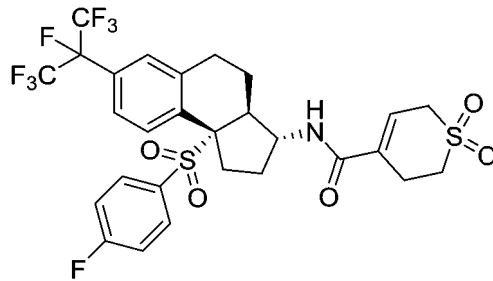
實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
297		685.4 (M+H) ⁺	2.04	C

實例298及299

4-氟-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)四氫-2H-噻喃-4-甲醯胺1,1-二氧化物及 N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3,6-二氫-2H-噻喃-4-甲醯胺1,1-二氧化物



實例298



實例299

遵循實例118之程序，將三氟乙酸(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-胺(實例114三氟

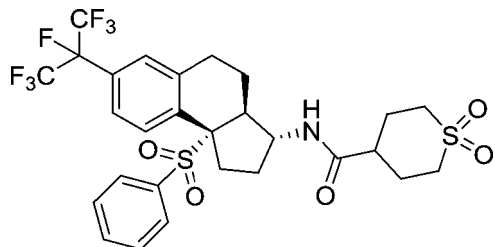
乙酸鹽；39.5 mg，0.063 mmol)轉化為N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基四氫-2H-噻喃-4-甲醯胺1,1-二氧化物(實例123)。無需進行純化即可將粗製物質溶解於DCM (3 mL)中並使用DAST (42 μ L，0.315 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後儲存於冷凍器中過夜。使用飽和NaHCO₃水溶液(1.5 mL)處理混合物並使用EtOAc萃取 (2 x 1 mL)。乾燥並濃縮經合併之有機相。藉由製備型HPLC (方法E，梯度53至78% B，25分鐘；隨後方法F，梯度40至80% B，19分鐘)純化殘餘物以提供4-氟-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)四氫-2H-噻喃-4-甲醯胺1,1-二氧化物(實例298；2.5 mg，6%產率)。LCMS m/z 692.1 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.24分鐘(方法B)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 5H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.20 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.65 (br d, J=15.3 Hz, 1H), 2.60 - 2.23 (m, J=19.5 Hz, 8H), 2.04 - 1.83 (m, 4H), 1.32 - 1.20 (m, 2H)。

亦獲得N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3,6-二氫-2H-噻喃-4-甲醯胺1,1-二氧化物(實例299；5.5 mg，13%產率)。LCMS m/z 672.1 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.09分鐘(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.39 - 7.22 (m, 5H), 6.44 (br s, 1H), 3.99 (quin, J=7.7 Hz, 1H), 3.91 (br s, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.87 (br s, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.10 -

1.93 (m, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 2H)。

實例300

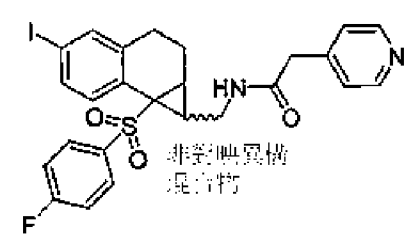
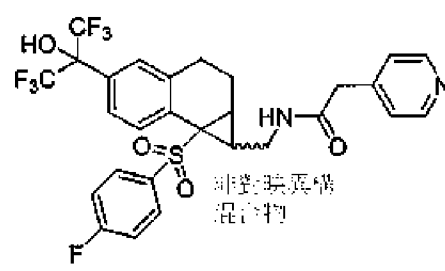
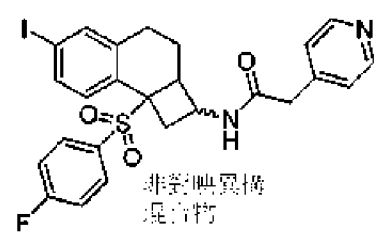
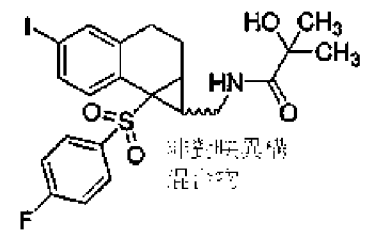
N-((3R,3aS,9bS)-7-(全氟丙-2-基)-9b-(苯基磺醯基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)四氫-2H-噻喃-4-甲醯胺1,1-二氧化物



在冰水浴中攪拌N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)四氫-2H-噻喃-4-甲醯胺1,1-二氧化物(實例149；60 mg，0.089 mmol)含於THF (3 mL)之溶液並使用雙(三環己基膦)氯化鎳(II) (6.2 mg，8.9 μmol)處理，隨後使用氫化鋰三-第三丁氧基鋁(1.0M含於THF；891 μL，0.891 mmol)處理。在65℃下伴隨攪拌加熱混合物16小時，隨後冷卻至室溫。過濾混合物，並使用1M HCl水溶液處理濾液並使用EtOAc萃取。乾燥並濃縮有機層，並藉由製備型HPLC (方法E，梯度54至78% B，20分鐘)純化殘餘物以提供N-((3R,3aS,9bS)-7-(全氟丙-2-基)-9b-(苯基磺醯基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)四氫-2H-噻喃-4-甲醯胺1,1-二氧化物(2.4 mg，4%產率)。LCMS m/z 556.1 (M+H)⁺；HPLC t_R 1.05分鐘(方法A)。

使用用於製備實例1之程序或類似程序自適當羧酸及胺起始物質製備表23中之實例。

表23

實例編號	結構式	LCMS m/z觀測值	HPLC t _R (min)	HPLC方法
301	 非對映異構混合物	577.0 (M+H) ⁺	0.80	A
302	 非對映異構混合物	617.1 (M+H) ⁺	0.79	A
303	 非對映異構混合物	576.9 (M+H) ⁺	0.80, 0.82	A
304	 非對映異構混合物	544.1 (M+H) ⁺	0.94	A

一般ROR γ Gal4報導子測定

藉由抑制在Jurkat細胞中之Gal4- 熒光素酶報導子測定中的發光來量測潛在配位體對ROR γ 之逆向促效劑活性。

將穩定過度表現ROR γ 受體之Jurkat細胞(Jurkat pEx/Gal/hROR γ CLBD/HYG pG5luc/胚)以10,000個細胞/孔之濃度塗鋪於384-孔實心白色細胞培養板(Perkin Elmer #6007899)中的檢定緩衝液RPMI 1640 (Gibco 11875-085 1L)，其含有0.1% BSA、100X HEPES (Gibco 15360-080)、

100 mM丙酮酸鈉(Gibco 11360-040)、50 mg/mL潮黴素B (Hygromycin B) (Invitrogen 10687-010) 及 10 mg/mL 殺 稻 瘟 菌 素 (blasticidin) (Invitrogen R210-01)。將以3倍連續稀釋之100 nL測試化合物(最終濃度範圍為40 μM至0.67 nM)添加至細胞中，隨後培養過夜。

第二天，用10 μL Steady-Glo 螢光素酶測定系統(Promega目錄號EZ550)溶解細胞，並立即分析。測定IC₅₀值。將IC₅₀值定義為將螢光素酶活性降低50%所需之測試化合物的濃度，且係使用四參數邏輯方程以擬合標準化數據進行計算。

下文提供本發明化合物在RORγ Gal4報導子測定中之IC₅₀值。

實例號	RORγ Gal4，IC ₅₀ (μm)
1	2.845
2	1.788
3	0.026
4	0.019
5	2.914
6	1.545
7	3.337
8	0.007
9	1.919
10	0.061
11	0.034
12	0.031
13	0.033
14	0.017
15	0.017
16	0.012

實例號	ROR γ Gal4 , IC ₅₀ (μm)
17	0.061
18	0.250
19	0.082
20	0.070
21	0.043
22	0.039
23	0.013
24	0.047
25	0.021
26	0.082
27	0.048
28	0.009
29	0.014
30	0.005
31	0.014
32	0.019
33	0.025
34	0.008
35	0.008
36	0.011
37	0.013
38	0.020
39	0.019
40	0.014
41	0.034
42	0.034
43	0.181

實例號	ROR γ Gal4 , IC ₅₀ (μm)
44	0.026
45	0.044
46	0.033
47	0.027
48	0.394
49	0.023
50	0.010
51	0.004
52	0.012
53	0.004
54	0.003
55	0.005
56	0.008
57	0.010
58	0.006
59	0.016
60	0.007
61	0.010
62	0.009
63	0.021
64	0.037
65	0.013
66	0.015
67	0.073
68	0.009
69	0.006
70	0.006

實例號	ROR γ Gal4 , IC ₅₀ (μm)
71	0.004
72	0.004
73	0.009
74	0.043
75	0.033
76	0.001
77	0.004
78	0.493
79	0.272
80	0.421
81	3.435
82	0.018
83	0.009
84	0.005
85	0.014
86	0.033
87	0.029
88	0.037
89	0.025
90	0.048
91	0.040
92	0.041
93	0.027
94	0.419
95	0.026
96	0.013
97	0.018

實例號	ROR γ Gal4 , IC ₅₀ (μm)
98	0.022
99	0.014
100	0.053
101	0.007
102	0.033
103	0.031
104	1.024
105	0.042
106	0.188
107	0.088
108	0.130
109	0.138
110	0.101
111	0.445
112	0.212
113	0.128
114	0.421
115	0.561
116	2.519
117	2.556
118	0.021
119	0.009
120	0.005
121	0.776
122	0.005
123	0.002
124	0.007

實例號	ROR γ Gal4 , IC ₅₀ (μm)
125	0.015
126	0.024
127	0.019
128	0.533
129	3.707
130	0.013
131	0.007
132	0.005
133	0.009
134	0.006
135	0.006
136	0.007
137	0.006
138	0.009
139	0.024
140	0.184
141	0.007
142	0.261
143	0.034
144	0.040
145	0.011
146	0.013
147	0.009
148	0.010
149	0.009
150	0.009
151	0.010

實例號	ROR γ Gal4 , IC ₅₀ (μm)
152	0.004
153	0.068
154	0.004
155	0.001
156	0.004
157	0.013
158	0.014
159	0.003
160	0.008
161	0.016
162	0.022
163	0.008
164	0.002
165	0.006
166	0.006
167	0.007
168	0.028
169	0.012
170	0.002
171	0.009
172	0.015
173	0.009
174	0.005
175	0.004
176	0.008
177	0.011
178	0.009

實例號	ROR γ Gal4 , IC ₅₀ (μm)
179	0.007
180	0.008
181	0.003
182	0.003
183	0.006
184	0.003
185	0.005
186	0.002
187	0.027
188	0.009
189	0.009
190	0.023
191	0.054
192	0.024
193	0.097
194	0.032
195	0.026
196	0.048
197	0.030
198	0.017
199	0.018
200	0.063
201	0.007
202	0.009
203	0.003
204	0.009
205	0.003

實例號	ROR γ Gal4 , IC ₅₀ (μm)
206	0.004
207	0.012
208	0.016
209	0.166
210	0.107
211	0.204
212	0.160
213	0.075
214	0.042
215	0.008
216	3.000
217	0.082
218	0.113
219	0.070
220	0.610
221	0.045
222	0.026
223	0.006
224	0.158
225	0.132
226	0.222
227	0.006
228	0.013
229	0.005
230	0.035
231	0.065
232	0.017

實例號	ROR γ Gal4 , IC ₅₀ (μm)
233	0.002
234	0.002
235	0.009
236	0.004
237	0.003
238	0.006
239	0.128
240	0.009
241	0.051
242	0.035
243	0.070
244	0.007
245	0.002
246	0.037
247	0.767
248	0.073
249	0.079
250	0.011
251	0.014
252	0.159
253	0.019
254	0.007
255	0.009
256	0.004
257	0.027
258	0.344
259	0.312

實例號	ROR γ Gal4 , IC ₅₀ (μm)
260	0.083
261	0.034
262	0.087
263	0.022
264	0.082
265	0.016
266	0.003
267	0.015
268	0.021
269	0.009
270	0.004
271	0.045
272	0.027
273	0.026
274	0.062
275	0.065
276	0.052
277	0.006
278	0.007
279	0.019
280	0.022
281	0.058
282	0.018
283	0.006
284	0.234
285	0.060
286	0.003

實例號	ROR γ Gal4 , IC ₅₀ (μm)
287	0.015
288	0.003
289	0.008
290	0.012
291	0.002
292	0.011
293	0.010
294	0.004
295	0.146
296	0.004
297	0.003
298	0.007
299	0.005
300	0.017
301	6.531
302	0.151
303	0.153
304	7.025



201821404

【發明摘要】

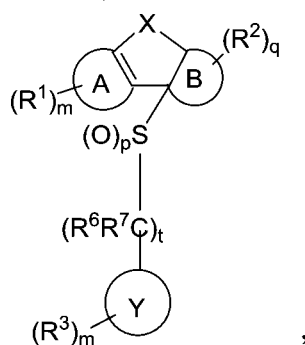
【中文發明名稱】

作為ROR γ 調節劑之三環磺

【英文發明名稱】

TRICYCLIC SULFONES AS ROR GAMMA MODULATORS

【中文】

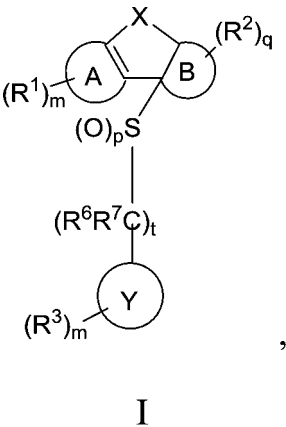
本發明係關於一種式(I)之ROR γ 調節劑，

I

或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中所有取代基係如本文所定義。本發明亦提供包含該調節劑之醫藥組合物。此等化合物及組合物適用於調節細胞中ROR γ 活性之方法及治療罹患其中在治療上受益於ROR γ 活性之調節的疾病或病症(例如自體免疫及/或發炎病症)之個體的方法。

【英文】

There are described ROR γ modulators of the formula (I),



or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein all substituents are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions comprising the same. Such compounds and compositions are useful in methods for modulating ROR γ activity in a cell and methods for treating a subject suffering from a disease or disorder in which the subject would therapeutically benefit from modulation of ROR γ activity, for example, autoimmune and/or inflammatory disorders.

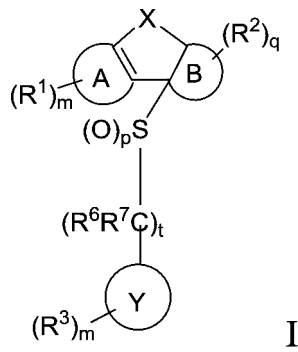
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

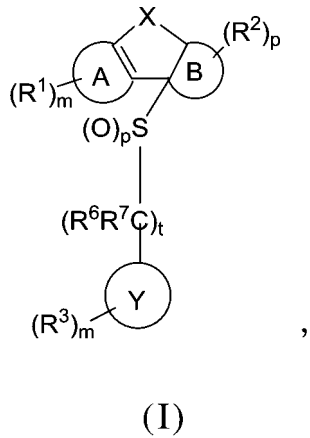
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物



或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽，其中

X 為 $-CR^4R^5-$ 、 $-(CR^4R^5)_2$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-S(O)_pCR^6R^7-$ 、 $-S(O)(NR^g)CR^6R^7-$ 或 $-NR^6CR^6R^7-$ ；

- A為單環5員或6員芳族或雜芳族環；
- B為單環3員、4員、5員、6員或7員碳環；
- Y為5員或6員芳族或雜芳族環；

R^1 在每次出現時係獨立地選自氫、 CD_3 、鹵基、 OCF_3 、 CN 、 $S(O)_p(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)(NR^g)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)_p(C_1-C_6)$ 烷基-OH、 $S(O)(NR^g)(C_1-C_6)$ 烷基-OH、-硫代烷氧基烷氧基、 $NR^{11}R^{11}$ 、經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^{1a} 取代之 $O-C_{1-6}$ 烷基、經0至3個 R^{1a} 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環及經0至3個 R^{1a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-$

$S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、
 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-$
 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-$
 $NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、
經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯
基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員
至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、
 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、
 $=CR^{2a}R^{2a}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烯基、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOR^{2b}$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)R^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)OR^{2b}$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)(NR^g)R^c$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{11}R^{11}$ 、
 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、經0至3個
 R^{2a} 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -3員至10員碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原
子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -4
員至10員雜環；或一個 R^2 與在相鄰碳上之 R^2 一起組合以形成經0至3
個 R^{2a} 取代之稠環，其中該稠環係選自經0至3個 R^{2a} 取代之3員至10員
碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $P(O)$ 、

$S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的3員至7員雜環；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -4至7員雜環；

R^{2b} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至7員雜環；

R^{2c} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a

取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^{2e} 及 R^{2f} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^3 在每次出現時係獨立地選自氫、鹵基、 N_3 、CN、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - OR^{3b} 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{3-10} 環烷基；及經0至3個 R^{3a} 取代之苯基或經0至3個 R^{3a} 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的4員至10員雜環，或位於相鄰碳原子上之兩個 R^3 鍵連以形成5員至7員碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的5員至7員雜環，二者均視情況經0至3個 R^{3a} 取代；

R^{3a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環；

R^{3b} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^{3d}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOC(O)R^b$ 、-

$(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、
 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^{3c}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、
 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、
 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、
經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之
包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的-
 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

- R^{3c} 及 R^{3d} 在每次出現時獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；
- R^4 及 R^5 獨立地為氫、鹵基、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基、
 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基，或
- R^4 及 R^5 在一起為 $=\text{O}$ ，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員
螺碳環基環或螺雜環基環；
- R^6 及 R^7 獨立地為氫、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基
或 C_{1-6} 鹵烷基；或
- R^6 及 R^7 在一起為 $=\text{O}$ ，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員
螺碳環基環或螺雜環基環；
- R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、
 CF_3 、經0至3個 R^f 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-C}_{3-10}$ 環烷基、經0至3個 R^d 取代
之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -苯基或經0至4個 R^d 取代之包含碳原子及1至4個選自
N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至7員雜環；
- 或連接至相同氮原子之一個 R^{11} 與第二個 R^{11} 組合以形成經0至4個
 R^d 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原
子的雜環；

R^a 在每次出現時獨立地為氫、=O、鹵基、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tP(O)(OR^b)_2$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tS(O)_2OR^b$ 、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^b 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環、或經0至3個 R^d 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -6員至10員碳環；

R^c 在每次出現時獨立地為經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-6}$ 環烷基或經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^d 在每次出現時獨立地為氫、=O、鹵基、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^c$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 、 $-NR^eSO_2R^c$ 、 SO_2R^c 、 $SO(NR^g)R^c$ 、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0

至3個 R^f 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^e 在每次出現時係獨立地選自氫、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、-5員至7員雜環或經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^f 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $SO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $SO(NR^g)(C_{1-6}$ 烷基)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 OH 、 C_{3-6} 環烷基、 CF_3 、 $O(C_{1-6}$ 烷基)；或視情況經取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環、苯基或 C_{3-6} 環烷基，各基團視情況經鹵基、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基或 $O(C_{1-6}$ 烷基)取代；

R^g 在每次出現時獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基經取代之0至3個 R^f 、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $P(O)$ 及 $S(O)_p$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

m 為0、1、2或3；

p 在每次出現時獨立地為0、1或2；

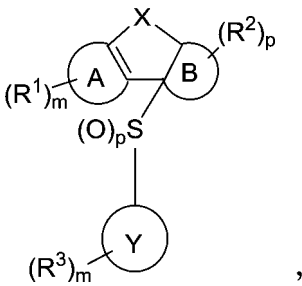
q 在每次出現時獨立地為2或3；

r 為0、1、2、3或4；且

t 為0或1。

【第2項】

如請求項1之化合物，其具有下式



其中

X 為 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{CR}^6\text{R}^7-$ 或 $-\text{NR}^6\text{CR}^6\text{R}^7-$ ；

A為單環5員或6員芳族或雜芳族環；

B為單環3員、4員、5員、6員或7員碳環；

Y為5員或6員芳族或雜芳族環；

R^1 在每次出現時係獨立地選自氫、 CD_3 、鹵基、 OCF_3 、 CN 、 $\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_1\text{至}\text{C}_6)$ 烷基、 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)(\text{C}_1\text{至}\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_1\text{至}\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)(\text{C}_1\text{至}\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{硫代烷氧基烷氧基}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^{1a} 取代之 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、經0至3個 R^{1a} 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -3員至14員碳環及經0至3個 R^{1a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至10員雜環；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=\text{O}$ 、鹵基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯

基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_{r-3}$ 員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_{r-5}$ 員至7員雜環；

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $=CR^{2a}R^{2a}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烯基、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)R^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)(NR^g)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_{r-3}$ 員至10員碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_{r-4}$ 員至10員雜環；或一個 R^2 與在相鄰碳上之 R^2 一起組合以形成經0至3個 R^{2a} 取代之稠環，其中該稠環係選自經0至3個 R^{2a} 取代之3員至10員碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $P(O)$ 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的3員至7員雜環；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-$

$\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-NR}^b\text{C(O)R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-NR}^b\text{C(O)OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S(O)}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S(O)}_p\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 S(O)_p 及 $\text{S(O)(NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -4至7員雜環；

R^{2b} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S(O)}_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S(O)(NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{OC(O)R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C(O)R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C(O)OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{S(O)}_2\text{R}^c$ 、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 S(O)_p 及 $\text{S(O)(NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -5員至7員雜環；

R^{2c} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 S(O)_p 及 $\text{S(O)(NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^{2e} 及 R^{2f} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^3 在每次出現時係獨立地選自氫、鹵基、 N_3 、 CN 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-OR}^{3b}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3

個 R^{3a} 取代之 C_{3-10} 環烷基；及經0至3個 R^{3a} 取代之苯基或經0至3個 R^{3a} 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的4員至10員雜環，或位於相鄰碳原子上之兩個 R^3 鍵連以形成5員至7員碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的5員至7員雜環，二者均視情況經0至3個 R^{3a} 取代；

R^{3a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環；

R^{3b} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^{3d}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)R^{3c}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之

包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至7員雜環；

R^{3c}及R^{3d}在每次出現時獨立地為氫或C₁₋₆烷基；

R⁴及R⁵獨立地為氫、鹵基、C(=O)C₁₋₄烷基、C(=O)OC₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆鹵烷基，或

R⁴及R⁵在一起為=O，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員螺碳環基環或螺雜環基環；

R⁶及R⁷獨立地為氫、C(=O)C₁₋₄烷基、C(=O)OC₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆鹵烷基；或

R⁶及R⁷在一起為=O，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員螺碳環基環或螺雜環基環；

R¹¹在每次出現時獨立地為氫、經0至3個R^f取代之C₁₋₆烷基、CF₃、經0至3個R^f取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-C₃₋₁₀環烷基、經0至3個R^d取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-苯基或經0至4個R^d取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至7員雜環；

或連接至相同氮原子之一個R¹¹與第二個R¹¹組合以形成經0至4個R^d取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的雜環；

R^a在每次出現時獨立地為氫、=O、鹵基、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c、-(CR^{1b}R^{1c})_r-

$\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、
 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{O}(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c}\text{O})_t\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)_2$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-$
 $\text{O}(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c}\text{O})_t\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^b$ 、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、
經0至3個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、
 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個
選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至7員雜
環；

R^b 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵
烷基、經0至3個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^f 取代之包含碳原子
及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員
至7員雜環、或經0至3個 R^d 取代之 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -6員至10員碳環；

R^c 在每次出現時獨立地為經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個
 R^f 取代之 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ - C_{3-6} 環烷基或經0至3個 R^f 取代之 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -苯
基；

R^d 在每次出現時獨立地為氫、 $=\text{O}$ 、鹵基、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、
 NO_2 、 $-\text{OR}^e$ 、 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^e$ 、
 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 、
 $-\text{NR}^e\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 SO_2R^c 、 $\text{SO}(\text{NR}^g)\text{R}^c$ 、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0
至3個 R^f 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至3個 R^f 取代之 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -苯基或經
0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$
之雜原子的 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^e 在每次出現時係獨立地選自氫、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環
烷基、-5員至7員雜環或經0至3個 R^f 取代之 $(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -苯基；

R^f 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 、 $SO_2(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $SO(NR^g)(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 OH 、 C_{3-6} 環烷基、 CF_3 、 $O(C_{1-6} \text{烷基})$ ；或視情況經取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_{r-5}$ 員至10員雜環、苯基或 C_{3-6} 環烷基，各基團視情況經鹵基、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基或 $O(C_{1-6} \text{烷基})$ 取代；

R^g 在每次出現時獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基經取代之0至3個 R^f 、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_{r-3}$ 員至14員碳環或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $P(O)$ 及 $S(O)_p$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_{r-5}$ 員至7員雜環；

m 為0、1、2或3；

p 在每次出現時獨立地為0、1或2；

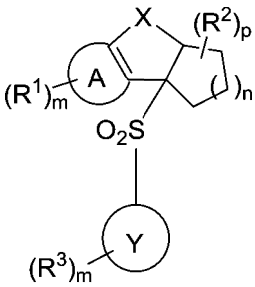
q 在每次出現時獨立地為2或3；且

r 為0、1、2、3或4；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項2之化合物，其具有下式



其中

X 為 $-CR^4R^5-$ 、 $-(CR^4R^5)_2$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-S(O)_pCR^6R^7-$ 、-

$S(O)(NR^g)CR^6R^7$ -或 $-NR^6CR^6R^7$ -;

A為單環5員或6員芳族或雜芳族環;

Y為5員或6員芳族或雜芳族環;

R^1 在每次出現時係獨立地選自氫、 CD_3 、鹵基、 OCF_3 、CN、 $S(O)_p(C_1至C_6)$ 烷基、 $S(O)(NR^g)(C_1至C_6)$ 烷基、 $-S(O)_p(C_1至C_6)$ 烷基、 $-OH$ 、 $S(O)(NR^g)(C_1至C_6)$ 烷基 $-OH$ 、-硫代烷氧基烷氧基、 $NR^{11}R^{11}$ 、經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^{1a} 取代之 $O-C_{1-6}$ 烷基、經0至3個 R^{1a} 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環及經0至3個 R^{1a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環;

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環;

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基;

R^2 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $=CR^{2a}R^{2a}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烯基、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOR^{2b}$ 、-

$(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2b}$ 、 -
 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 -
 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 -
 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^c$ 、 -
 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$ 、 -
 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2c}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 -
 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 經0至3個
 R^{2a} 取代之 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -3員至10員碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子
及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -4
員至10員雜環；或一個 R^2 與在相鄰碳上之 R^2 一起組合以形成經0至3
個 R^{2a} 取代之稠環，其中該稠環係選自經0至3個 R^{2a} 取代之3員至10員
碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{P}(\text{O})$ 、
 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的3員至7員雜環；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=\text{O}$ 、鹵基、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、-
 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、-
 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、-
 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-OC}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-}$
 $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、-
 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、-
 $\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a
取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之-
 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個
選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -4至7員雜環；

R^{2b} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至7員雜環；

R^{2c} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^{2e} 及 R^{2f} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^3 在每次出現時係獨立地選自氫、鹵基、 N_3 、 CN 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^{3b}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{3-10} 環烷基；及經0至3個 R^{3a} 取代之苯基或經0至3個 R^{3a} 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的4員至10員雜環，或位於相鄰碳原子上之兩個 R^3 鍵連以形成5員至7員碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的5員至7員雜環，二者均視情況經0至3個 R^{3a} 取代；

R^{3a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、

CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-S(O)}_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-S(O)}(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-C(O)}\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-C(O)}\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-OC(O)}\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-NR}^b\text{C(O)}\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-NR}^b\text{C(O)}\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S(O)}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S(O)}_p\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 S(O)_p 及 $\text{S(O)}(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至10員雜環；

R^{3b} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{S(O)}_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{S(O)}(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-C(O)}\text{R}^{3d}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-C(O)}\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{OC(O)}\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{-C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^b\text{C(O)}\text{R}^{3c}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^b\text{C(O)}\text{OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^b\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^b\text{S(O)}_2\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 S(O)_p 及 $\text{S(O)}(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^{3c} 及 R^{3d} 在每次出現時獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；
 R^4 及 R^5 獨立地為氫、鹵基、 $\text{C(=O)}\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C(=O)}\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基，或
 R^4 及 R^5 在一起為 $=\text{O}$ ，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員

螺碳環基環或螺雜環基環；

R^6 及 R^7 獨立地為氫、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；或

R^6 及 R^7 在一起為 $=O$ ，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員螺碳環基環或螺雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-10}$ 環烷基、經0至3個 R^d 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基或經0至4個 R^d 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

或連接至相同氮原子之一個 R^{11} 與第二個 R^{11} 組合以形成經0至4個 R^d 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的雜環；

R^a 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tP(O)(OR^b)_2$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tS(O)_2OR^b$ 、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜

環；

R^b 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環、或經0至3個 R^d 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -6員至10員碳環；

R^c 在每次出現時獨立地為經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - C_{3-6} 環烷基或經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^d 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^c$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 、 $-NR^eSO_2R^c$ 、 SO_2R^c 、 $SO(NR^g)R^c$ 、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^f 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^e 在每次出現時係獨立地選自氫、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、-5員至7員雜環或經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^f 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $SO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $SO(NR^g)(C_{1-6}烷基)$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 OH 、 C_{3-6} 環烷基、 CF_3 、 $O(C_{1-6}烷基)$ ；或視情況經取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環、苯基或 C_{3-6} 環烷基，各基團視情況經鹵基、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基或 $O(C_{1-6}烷基)$ 取代；

R^g 在每次出現時獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基經取代之0至3個 R^f 、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、P(O)及S(O)_p之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

m為0、1、2或3；

n為1或2；

p在每次出現時獨立地為0、1或2；

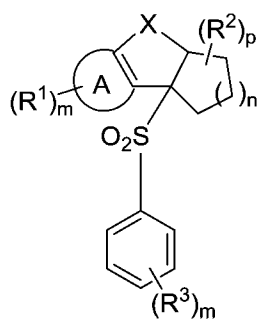
q在每次出現時獨立地為2或3；且

r為0、1、2、3或4；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項3之化合物，其具有下式



其中

X 為 $-CR^4R^5-$ 、 $-(CR^4R^5)_2$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-S(O)_pCR^6R^7-$ 、 $-S(O)(NR^g)CR^6R^7-$ 或 $-NR^6CR^6R^7-$ ；

A為單環5員或6員芳族或雜芳族環；

R^1 在每次出現時係獨立地選自氫、 CD_3 、鹵基、 OCF_3 、CN、 $S(O)_p(C_1至C_6)$ 烷基、 $S(O)(NR^g)(C_1至C_6)$ 烷基、 $-S(O)_p(C_1至C_6)$ 烷基

-OH、 $S(O)(NR^g)(C_1 \text{ 至 } C_6)$ 烷基 -OH、- 硫代烷氧基烷氧基、 $NR^{11}R^{11}$ 、經 0 至 3 個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經 0 至 3 個 R^{1a} 取代之 $O-C_{1-6}$ 烷基、經 0 至 3 個 R^{1a} 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3 員至 14 員碳環及經 0 至 3 個 R^{1a} 取代之包含碳原子及 1 至 4 個選自 N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5 員至 10 員雜環；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、=O、鹵基、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經 0 至 3 個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經 0 至 3 個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經 0 至 3 個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經 0 至 3 個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3 員至 14 員碳環或經 0 至 3 個 R^a 取代之包含碳原子及 1 至 4 個選自 N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5 員至 7 員雜環；

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地為氫、經 0 至 3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $=CR^{2a}R^{2a}$ 、經 0 至 3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烯基、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)R^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)(NR^g)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、

$(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2c}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 經0至3個 R^{2a} 取代之 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -3員至10員碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -4員至10員雜環；或一個 R^2 與在相鄰碳上之 R^2 一起組合以形成經0至3個 R^{2a} 取代之稠環，其中該稠環係選自經0至3個 R^{2a} 取代之3員至10員碳環或經0至3個 R^{2a} 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{P}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的3員至7員雜環；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=\text{O}$ 、鹵基、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-OC}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -4至7員雜環；

R^{2b} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{-C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、

$(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、
 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、
經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^a 取代之
包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的-
 $(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -5員至7員雜環；

R^{2c} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至
3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a
取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$
及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^{2e} 及 R^{2f} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^3 在每次出現時係獨立地選自氫、鹵基、 N_3 、 CN 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -
 OR^{3b} 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3
個 R^{3a} 取代之 C_{3-10} 環烷基；及經0至3個 R^{3a} 取代之苯基或經0至3個 R^{3a}
取代之含有1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的4員至
10員雜環，或位於相鄰碳原子上之兩個 R^3 鍵連以形成5員至7員碳環
或包含碳原子及1至4個選自N、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的5
員至7員雜環，二者均視情況經0至3個 R^{3a} 取代；

R^{3a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=\text{O}$ 、鹵基、 OCF_3 、 OCHF_2 、
 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、
 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -
 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、
 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -
 $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、

經0至3個R^a取代之C₁₋₆烷基、經0至3個R^a取代之C₂₋₆烯基、經0至3個R^a取代之C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、經0至3個R^a取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-3員至14員碳環或經0至3個R^a取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至10員雜環；

R^{3b}在每次出現時獨立地為氫、CF₃、-(CR^{1b}R^{1c})_qOR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_pR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)(NR^g)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^{3d}、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b、-(CR^{1b}R^{1c})_qOC(O)R^b、-(CR^{1b}R^{1c})_qNR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)R^{3c}、-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)OR^c、-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)₂NR¹¹R¹¹、-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bS(O)₂R^c、經0至3個R^a取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、經0至3個R^a取代之-(CR^{1b}R^{1c})_r-3員至14員碳環或經0至3個R^a取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{1b}R^{1c})_r-5員至7員雜環；

R^{3c}及R^{3d}在每次出現時獨立地為氫或C₁₋₆烷基；

R⁴及R⁵獨立地為氫、鹵基、C(=O)C₁₋₄烷基、C(=O)OC₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆鹵烷基，或

R⁴及R⁵在一起為=O，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員螺碳環基環或螺雜環基環；

R⁶及R⁷獨立地為氫、C(=O)C₁₋₄烷基、C(=O)OC₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆鹵烷基；或

R⁶及R⁷在一起為=O，或與其等所連接之碳原子一起形成3員至6員螺碳環基環或螺雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-10}$ 環烷基、經0至3個 R^d 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基或經0至4個 R^d 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

或連接至相同氮原子之一個 R^{11} 與第二個 R^{11} 組合以形成經0至4個 R^d 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的雜環；

R^a 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tP(O)(OR^b)_2$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tS(O)_2OR^b$ 、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^b 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環、或經0至3個 R^d 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -6員至10員碳環；

R^c 在每次出現時獨立地為經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-6}$ 環烷基或經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^d 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^c$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 、 $-NR^eSO_2R^c$ 、 SO_2R^c 、 $SO(NR^g)R^c$ 、經0至3個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^f 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

R^e 在每次出現時係獨立地選自氫、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、-5員至7員雜環或經0至3個 R^f 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^f 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $SO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $SO(NR^g)(C_{1-6}$ 烷基)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 OH 、 C_{3-6} 環烷基、 CF_3 、 $O(C_{1-6}$ 烷基)；或視情況經取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環、苯基或 C_{3-6} 環烷基，各基團視情況經鹵基、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基或 $O(C_{1-6}$ 烷基)取代；

R^g 在每次出現時獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基經取代之0至3個 R^f 、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至4個 R^f 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $P(O)$ 及 $S(O)_p$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至7員雜環；

m為0、1、2或3；

n為1或2；

p在每次出現時獨立地為0、1或2；

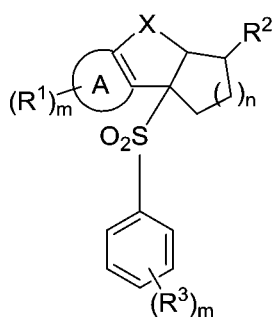
q在每次出現時獨立地為2或3；且

r為0、1、2、3或4；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第5項】

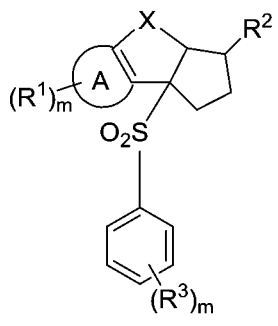
如請求項4之化合物，其具有下式



或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第6項】

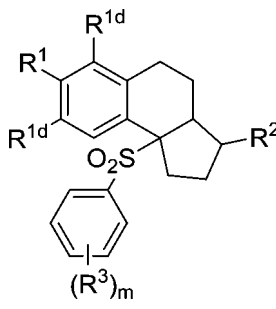
如請求項5之化合物，其具有下式



或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第7項】

如請求項6之化合物，其具有下式

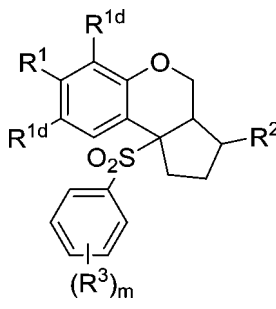


其中 R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、 CD_3 、鹵基、 CF_3 、CN或 C_{1-4} 烷基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第8項】

如請求項6之化合物，其具有下式

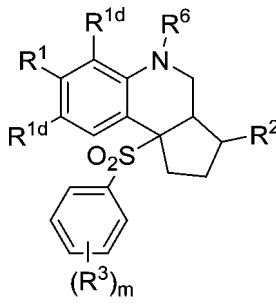


其中 R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、 CD_3 、鹵基、 CF_3 、CN或 C_{1-4} 烷基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第9項】

如請求項6之化合物，其具有下式



其中 R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、 CD_3 、鹵基、 CF_3 、CN或 C_{1-4} 烷基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第10項】

如請求項7之化合物，其中

R^1 為鹵基、經0至3個 R^{1a} 取代之苯基、經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^{1a} 取代之 $O-C_{1-6}$ 烷基；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、鹵基、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 或經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、 CD_3 、鹵基、 CF_3 、 CN 或 C_1 至 C_4 烷基；

R^2 為氫、 $-S(O)_2R^{2c}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $P(O)$ 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的5員至7員雜環；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{2b} 為氫、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至7員雜環或經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -苯基；

R^{2c} 為經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的-

$(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^3 在每次出現時獨立地為氫、鹵基、 N_3 、 CN 、 OR^{3b} 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{3-10} 環烷基；

R^{3a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=\text{O}$ 、鹵基、 OCF_3 、 OCHF_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ 之雜原子的 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -5員至10員雜環；且

R^{3b} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^a 取代之苯基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第11項】

如請求項8之化合物，其中

R^1 為鹵基、經0至3個 R^{1a} 取代之苯基、經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^{1a} 取代之 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、鹵基、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OR}^b$ 或經0至3個 R^a 取代之 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r$ -苯基；

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、 CD_3 、鹵基、 CF_3 、 CN 或 C_1 至 C_4 烷基；

R^2 為氫、 $-S(O)_2R^{2c}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $P(O)$ 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的5員至7員雜環；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{2b} 為氫、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至7員雜環或經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -苯基；

R^{2c} 為經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自 N 、 O 、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^3 在每次出現時獨立地為氫、鹵基、 N_3 、 CN 、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{3-10} 環烷基；

R^{3a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-$

$C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環；且

R^{3b} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^a 取代之苯基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第12項】

如請求項9之化合物，其中

R^1 為鹵基、經0至3個 R^{1a} 取代之苯基、經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^{1a} 取代之 $O-C_{1-6}$ 烷基；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、鹵基、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 或經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -苯基；

R^{1b} 及 R^{1c} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、 CD_3 、鹵基、 CF_3 、 CN 或 C_1 至 C_4 烷基；

R^2 為氫、 $-S(O)_2R^{2c}$ 、經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $-NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 或經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $P(O)$ 、 $S(O)_p$ 及

$S(O)(NR^g)$ 之雜原子的5員至7員雜環；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{2b} 為氫、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至7員雜環或經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -苯基；

R^{2c} 為經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

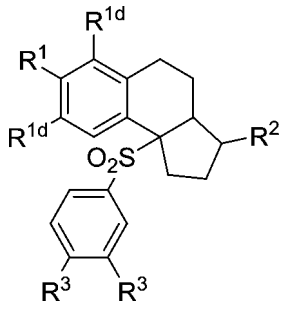
R^3 在每次出現時獨立地為氫、鹵基、 N_3 、CN、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^{3a} 取代之 C_{3-10} 環烷基；

R^{3a} 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3員至14員碳環或經0至3個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5員至10員雜環；且

R^{3b} 在每次出現時獨立地為氫、經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^a 取代之苯基；
或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第13項】

如請求項10之化合物，其具有下式



其中
 R^1 為經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^{1a} 取代之 $O-C_{1-6}$ 烷基；
 R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、鹵基或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；
 R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、鹵基或CN；
 R^2 為經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 或 $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ；
 R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；
 R^{2b} 為氫、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至7員雜環或經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -苯基；

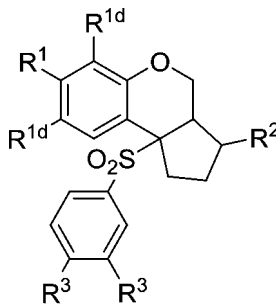
R^{2c} 為經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的- $(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^3 在每次出現時獨立地為氫、鹵基、環丙基或 C_{1-6} 烷基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第14項】

如請求項11之化合物，其具有下式



其中

R^1 為經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫、 CF_3 、鹵基或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{1d} 在每次出現時獨立地為氫、鹵基或CN；

R^2 為經0至3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 或 $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ；

R^{2a} 在每次出現時獨立地為氫或經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{2b} 為氫、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及

S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{2e}R^{2f})_r-5員至7員雜環或經0至3個R^a取代之-(CR^{2e}R^{2f})_r-苯基；

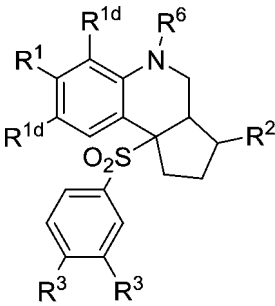
R^{2c}為經0至3個R^a取代之C₁₋₆烷基、經0至3個R^a取代之C₂₋₆烯基、經0至3個R^a取代之C₃₋₁₀環烷基、經0至3個R^a取代之C₆₋₁₀芳基或經0至4個R^a取代之含有1至4個選自N、O、S(O)_p及S(O)(NR^g)之雜原子的-(CR^{2e}R^{2f})_r-5員至10員雜環；

R³在每次出現時獨立地為氫、鹵基、環丙基或C₁₋₆烷基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第15項】

如請求項12之化合物，其具有下式



其中

R¹為經0至3個R^{1a}取代之C₁₋₆烷基；

R^{1a}在每次出現時獨立地為氫、CF₃、鹵基或經0至3個R^a取代之C₁₋₆烷基；

R^{1d}在每次出現時獨立地為氫、鹵基或CN；

R²為經0至3個R^{2a}取代之C₁₋₆烷基、-C(O)OR^{2b}、-C(O)R^{2b}、-C(O)NR¹¹R¹¹、-NR^{2b}C(O)NR¹¹R¹¹、-NR^{2b}C(O)R^{2c}、NR^{2b}C(O)OR^{2c}、NR¹¹R¹¹、-NR^{2b}S(O)_pR^c或NR^{2b}S(O)_pNR¹¹R¹¹；

R^{2a}在每次出現時獨立地為氫或經0至3個R^a取代之C₁₋₆烷基；

R^{2b} 為氫、經0至2個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至4個 R^a 取代之包含碳原子及1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至7員雜環或經0至3個 R^a 取代之 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -苯基；

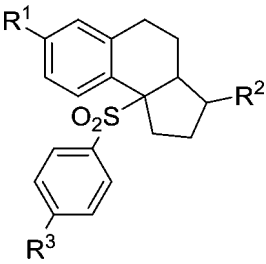
R^{2c} 為經0至3個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-10} 環烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{6-10} 芳基或經0至4個 R^a 取代之含有1至4個選自N、O、 $S(O)_p$ 及 $S(O)(NR^g)$ 之雜原子的 $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -5員至10員雜環；

R^3 為氫、鹵基、環丙基或 C_{1-6} 烷基；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第16項】

如請求項10之化合物，其具有下式



其中

R^1 為經0至3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基或經0至3個 R^{1a} 取代之 $O-C_{1-6}$ 烷基；

R^2 為 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)NR^{11}R^{11}$ 或 $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2c}$ ；

R^{2c} 為經0至3個 R^a 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至3個 R^a 取代之 C_{3-6} 環烷基或經0至3個 R^a 取代之含有1至2個選自N、O及 $S(O)_2$ 之雜原子的5員至10員雜環；

R^3 在每次出現時獨立地為氫或鹵基；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、經0至2個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至2個 R^f 取代之 C_{4-6} 環烷基、經0至2個 R^f 取代之 $-CH_2-C_{4-6}$ 環烷基、經0至1個 R^d 取代之包含碳原子及1至2個選自N、O及 $S(O)_2$ 之雜原子的5員至6員雜環、經0至2個 R^d 取代之包含碳原子及1至2個選自N、O及 $S(O)_2$ 之雜原子的 $-CH_2$ -5員至6員雜環；

或連接至相同氮原子之一個 R^{11} 與第二個 R^{11} 組合以形成經0至2個 R^d 取代之包含碳原子及1至2個選自N、O及 $S(O)_2$ 之雜原子的雜環；

R^a 在每次出現時獨立地為氫、 $=O$ 、鹵基、 CF_3 、 OH 、 CH_2OH 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、經0至1個 R^f 取代之 C_{1-2} 烷基或吡啶基；

R^d 在每次出現時獨立地為氫、 $-OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 或 SO_2R^c ；

R^f 在每次出現時獨立地為氫、 CO_2H 、 CN 或 OH ；

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第17項】

一種化合物，其選自以下各者：

1-(4-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-羰基)哌嗪-1-基)乙-1-酮、

(3R,3aS,9bS)-N-((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)甲基)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺(非對映異構混合物)、

4-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-

2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺基)四氫-2H-噻喃-4-甲酸甲酯1,1-二氧化物、

(3R,3aS,9bS)-N-(2,3-二羥基-3-甲基丁基)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺、

(1,1-二氧硫嗎啉)((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)甲酮、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-((R)-2-羥基丙基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-((1-羥基環戊基)甲基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-((1-羥基環丁基)甲基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-((1-羥基環丙基)甲基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-((4-羥基四氫-2H-噻喃-4-基)甲基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺、

3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊[a]萘-3-甲 醯 胺 基) 甲 基) 環 丁 烷 -1-甲 酸 (同 掌 性 , 來 自 峰 1) 、

3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊[a]萘-3-甲 醯 胺 基) 甲 基) 環 丁 烷 -1-甲 酸 (同 掌 性 , 來 自 峰 2) 、

(1S,3R)-3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊[a]萘-3-甲 醯 胺 基) 環 戊 烷 -1-甲 酸 、

3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊[a]萘-3-甲 醯 胺 基) 環 己 烷 -1-甲 酸 (同 掌 性 , 來 自 峰 2) 、

1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊[a]萘-3-羰 基) 哌 啶 -4-甲 酸 、

(S)-1-(2- 氟 基 乙 基)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊[a]萘-3-基)-5-側 氧 基 吡 咯 啶 -2-甲 醯 胺 、

N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊[a]萘-3-基) 乙 醯 胺 -2,2,2-d₃ 、

N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊[a]萘-3-基)-2-(吡 啶 -4-基) 乙 醯 胺 、

N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊[a]萘-3-基)-4-羥 基 四 氫 -2H-噻 喃 -4-甲 醯 胺 1,1-二 氧 化 物 、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-甲醯胺、

1-乙醯基-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)哌啶-4-甲醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基四氫-2H-嘓喃-4-甲醯胺、

(2S,4R)-4- 氟 -N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-1-(甲基-d₃)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-甲基四氫-2H-嘓喃-4-甲醯胺1,1-二氧化物(同掌性，來自峰1)、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-甲基四氫-2H-嘓喃-4-甲醯胺1,1-二氧化物(同掌性，來自峰3)、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺、

(R)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-羥基丙醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)四氫-2H-嘓喃-4-甲醯胺1,1-

二氧化物、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b- 六 氫 -1H-環 戊[a]萘-3-基)-3-甲基氧雜環丁烷-3-甲醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-1-羥基環丙烷-1-甲醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-甲醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-1-羥基環己烷-1-甲醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-羥基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯胺、

(S)-3,3,3-三氟-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-羥基丙醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-羥基-3-(吡啶-4-基)丙醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3-羥基-3-甲基丁醯胺、

(R)-4,4,4-三氟-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3-羥基丁醯胺、

2-乙醯胺基-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3-羥基丙醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-甲基-2-嗎啉丙醯胺、

(1s,3S)-N-((3R,3aS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3-羥基-3-甲基環丁烷-1-甲醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-2-側氧基哌啉-4-甲醯胺(同掌性，來自峰2)、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-6-側氧基哌啉-3-甲醯胺(同掌性，來自峰1)、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-6-側氧基哌啉-3-甲醯胺(同掌性，來自峰2)、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啉-4-甲醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊[a]萘 -3-基)-2-(3-羥基-1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)乙醯胺、

2-乙醯胺基-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊[a]萘 -3-基)乙醯胺、

2-乙醯胺基-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊[a]萘 -3-基)-2-甲基丙醯胺、

1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊[a]萘 -3-基)-3-(2-羥基-2-甲基丙基)脲、

1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊[a]萘 -3-基)-3-(2-羥基乙基)脲、

(3S,4R)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊[a]萘 -3-基)-3,4-二羥基吡咯啉-1-甲醯胺、

三氟乙酸N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊[a]萘 -3-基)甲基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺、

1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊[a]萘 -3-基)-3-(2-羥基乙基-2,2-d₂)脲、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-2,3,3a,4,5,9b-六 氫 -1H-環 戊[a]萘 -3-基)-2-羥基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺、

(1r,3R,4S)-N-((3R,3aS)-9b-((4- 氟 苯 基) 磺 醯 基)-7-(全 氟 丙 -2- 基)-

2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3,4-二羥基環戊烷-1-甲醯胺、

(1r,3R,4S)-N-((3R,3aS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3,4-二羥基環戊烷-1-甲醯胺、

(1s,3S)-N-((3R,3aS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3-羥基-3-(羥基甲基)環丁烷-1-甲醯胺、

(1r,3R)-N-((3R,3aS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-3-羥基-3-(羥基甲基)環丁烷-1-甲醯胺、

1-(乙醯基-d₃)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基哌啶-4-甲醯胺、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基-1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-甲醯胺、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)甲基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺(同掌性，來自峰1)、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-N-((1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)甲基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-甲醯胺(同掌性，來自峰2)、

磷酸二氫 1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-酯、

(S)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-1-(甲基-d₃)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺、

N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-4-羥基-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲醯胺、

(S)-1-(2-氰基乙基)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺、

4-氟-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-氟苯基)磺醯基)-7-(全氟丙-2-基)-2,3,3a,4,5,9b-六氫-1H-環戊[a]萘-3-基)四氫-2H-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物、

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

【第18項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至17中任一項之化合物或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

【第19項】

一種如請求項1至17中任一項之化合物或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備治療個體中選自自體免疫疾病或病症、哮喘、過敏性疾病或病症、代謝疾病或病症及癌症之疾病或病症的藥劑。

【第20項】

如請求項19之用途，其中該自體免疫疾病或病症係選自牛皮癬、類風濕性關節炎、發炎性腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、急性移植物抗宿主病、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎及多發性硬化。