



(21)申請案號：103118681

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D211/90 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D409/04 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D417/04 (2006.01)

A61K31/4418(2006.01)

A61K31/4436(2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2013/05/29 美國

61/828,219

2014/04/22 美國

61/982,574

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

(72)發明人：阿曼德 賽林 AHMAD, SALEEM (US)；尼賈許 利德特 A NEGASH, LIDET A.
(US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 112 頁

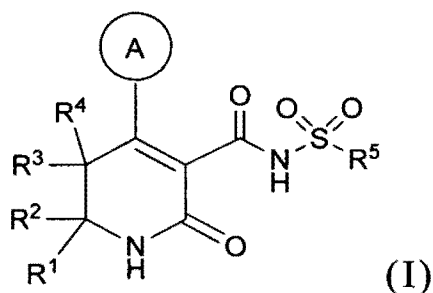
(54)名稱

二氫吡啶酮MGAT2抑制劑

DIHYDROPYRIDINONE MGAT2 INHIBITORS

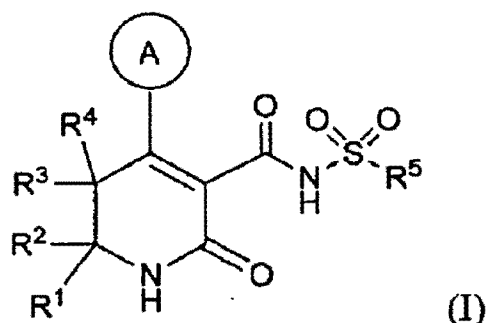
(57)摘要

本發明提供式(I)之化合物：

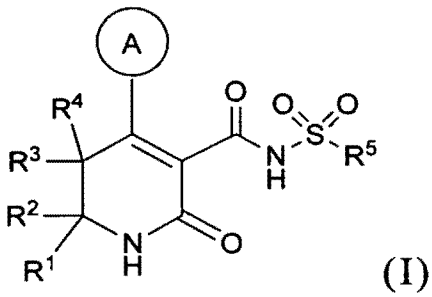


或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中所有變數係如本文所定義。此等化合物為 2 型單醯基甘油醯基轉移酶(MGAT2)抑制劑，其可用作藥劑。

The present invention provides compounds of Formula (I):



or a stereoisomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein all of the variables are as defined herein. These compounds are monoacylglycerol acyltransferase type 2 (MGAT2) inhibitors which may be used as medicaments.



發明摘要

※ 申請案號：103118681

※ 申請日：103.5.28

※IPC 分類：

C07D 211/90 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

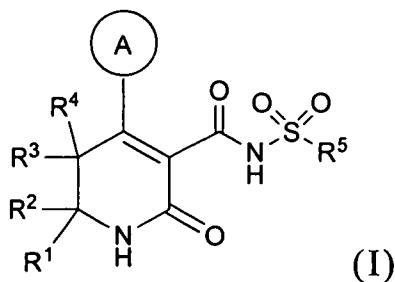
【發明名稱】

二氫吡啶酮MGAT2抑制劑

DIHYDROPYRIDINONE MGAT2 INHIBITORS

【中文】

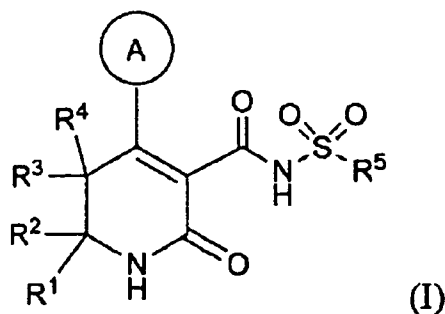
本發明提供式(I)之化合物：



或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中所有變數係如本文所定義。此等化合物為2型單醯基甘油醯基轉移酶(MGAT2)抑制劑，其可用作藥劑。

【英文】

The present invention provides compounds of Formula (I):



or a stereoisomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein all of the variables are as defined herein. These compounds are monoacylglycerol acyltransferase type 2 (MGAT2) inhibitors which may be used as medicaments.

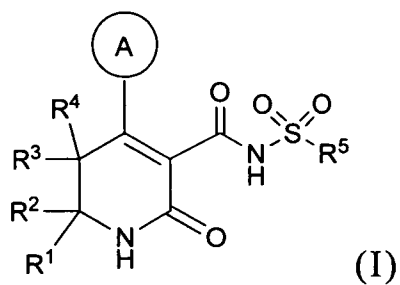
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

二氫吡啶酮MGAT2抑制劑

DIHYDROPYRIDINONE MGAT2 INHIBITORS

【技術領域】

本發明提供新穎芳基及雜芳基二氫吡啶酮化合物及其類似物(其為MGAT2抑制劑)、含有其之組合物及其使用方法，例如用於治療糖尿病、肥胖症、血脂異常及相關病狀。

【先前技術】

肥胖症及糖尿病之發病率以驚人的速度不斷增長。根據WHO，在2008年，70%之美國成年人口超重，且其中33%為肥胖。與爆增量之人超重且肥胖相同，在2008年，估計12.3%之美國人口血糖升高[<http://www.who.int/diabetes/facts/en/>]。肥胖症/糖尿病流行病並非美國所獨有的。根據WHO(情況說明書第312號，2012年9月)，全世界34700萬人患有糖尿病。有效且安全地治療肥胖症及改良血糖控制對於現代醫學仍為重大挑戰。

單醯基甘油醯基轉移酶2 (MGAT2)已作為治療肥胖症及II型糖尿病之引人注目的標靶出現[Yen, C.L.等人, *Nat. Med.*, 15(4):442-446 (2009)]。MGAT2高度且有選擇性地表現於小腸中，其中其在吸收膳食脂肪之單醯基甘油路徑中發揮關鍵作用。當攝取膳食脂肪時，胰脂肪酶將三酸甘油酯消化成游離脂肪酸及2-單醯基甘油，其藉由腸上皮細胞吸收。一旦進入腸上皮細胞內，則游離脂肪酸及2-單醯基甘油會作為構築嵌段用以藉由兩個連續醯化步驟再合成三酸甘油酯；首先藉由MGAT且接著藉由DGAT酶反應。接著將三酸甘油酯併入乳糜微粒

中且分泌至淋巴中用作身體之能量供應。MGAT2基因剔除小鼠展示健康代謝表型且展示對高脂肪飲食誘發之肥胖症之抗性、胰島素敏感性之改良及降低之肝臟及脂肪組織中脂肪積聚。另外，MGAT2之基因缺失會產生GLP1含量增加之小鼠[Yen, C.L.等人, *Nat. Med.*, 15(4):442-446 (2009)]。當一起考量時，此等資料展示MGAT2抑制劑有希望治療代謝病症，諸如肥胖症、II型糖尿病及血脂異常。

【發明內容】

本發明提供芳基及雜芳基二氫吡啶酮化合物及其類似物(其適用作MGAT2抑制劑)，包括其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物。

本發明亦提供製造本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物之方法及中間物。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物。

本發明化合物可用於治療與MGAT2有關之多種疾病或病症，諸如糖尿病、肥胖症、血脂異常及相關病狀，諸如與糖尿病有關之微血管及大血管併發症、心臟血管疾病、新陳代謝症候群及其組成狀況、葡萄糖及脂質代謝病症及其他疾病。

本發明化合物可用於療法中。

本發明化合物可用以製造用於治療與MGAT2有關之多種疾病或病症之藥劑。

本發明化合物可單獨、與本發明之其他化合物組合或與一或多種其他藥劑組合使用。

本發明之其他特徵及優勢將自以下實施方式及申請專利範圍變得顯而易見。



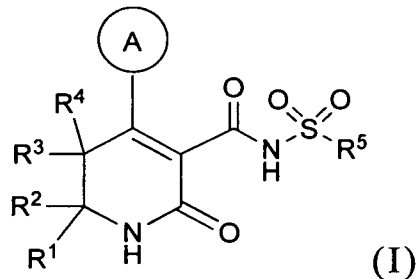
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

I. 本發明化合物

在第一態樣中，本發明尤其提供一種式(I)之化合物：



或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物，其中：

環A獨立地為苯基或包含碳原子及1至4個選自N、NR^e、O及S之雜原子的5至6員雜芳基；其中該苯基及雜芳基經0至1個R⁶及0至2個R⁷取代；

R¹係獨立地選自：-(CH₂)_m-(經0至2個R^b及0至2個R^s取代之C₃₋₆碳環)、-(CH₂)_m-(包含碳原子及1至4個選自N、NR^e、O及S之雜原子的5至6員雜芳基；其中該雜芳基經0至1個R^b及0至2個R^s取代)、及經0至3個R^a取代之C₁₋₁₂烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；

R²係獨立地選自：C₁₋₄烷基、C₃₋₄環烷基及C₁₋₄鹵烷基；

R³係獨立地選自：H、F、C₁₋₄烷基及CN；

R⁴係獨立地選自：H、F及C₁₋₄烷基；

R³及R⁴可與其所連接之碳原子組合形成3至6員碳環；

R⁵係獨立地選自：C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、N(C₁₋₄烷基)₂、-(CH₂)_m-C₃₋₆碳環及-(CH₂)_m-(包含碳原子及1至4個選自N、NR^e、O及S之雜原子的4至6員雜環)；

R^6 在每次出現時獨立地選自：鹵素、經0至2個 R^h 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 $-(CH_2)_m-C_{3-6}$ 碳環、 $-(CH_2)_m-NR^fR^i$ 、 CN 、 OR^i 、 SR^i 及包含碳原子及1至4個選自 N 、 NR^e 、 O 及 S 之雜原子的4至6員雜環；

R^7 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或者， R^6 及 R^7 連同其所連接之碳原子一起組合形成5至6員碳環或包含碳原子及1至3個選自 N 、 NR^e 、 O 及 S 之雜原子的5至6員雜環；其中該雜環經0至2個 R^g 取代；

R^a 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 OH 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $COOH$ 及 $-(CH_2)_n-R^c$ ；

R^b 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 OH 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 鹵烷基、 C_{1-10} 鹵烷氧基、 C_{1-10} 烷基硫基、 C_{1-10} 鹵烷基硫基、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CONH(C_{4-20} \text{ 烷基})$ 、 $-CONH(C_{4-20} \text{ 鹵烷基})$ 、 $-O(CH_2)_sO(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-O(CH_2)_sO(C_{1-6} \text{ 鹵烷基})$ 、 R^c 及 $-(CH_2)_n-(O)_t-(CH_2)_mR^c$ ；

R^c 在每次出現時獨立地選自：經0至2個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至2個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烯基、 $-(CH_2)_m-(\text{經0至3個}R^d\text{取代之苯基})$ 及包含碳原子及1至4個選自 N 、 NR^e 、 O 及 S 之雜原子的5至6員雜環；其中該雜環經0至2個 R^d 取代；

R^d 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 OH 、 CN 、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、四唑基、 OBn 及苯基；

R^e 在每次出現時獨立地選自： H 、 C_{1-8} 鹵烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳環、 $CO(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $COBn$ 及經0至1個 C_{1-4} 鹵烷基取代之 C_{1-12} 烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；

R^f 在每次出現時獨立地選自： H 及 C_{1-4} 烷基；



R^g 及 R^h 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^i 在每次出現時獨立地選自： C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基及苯基；

n 在每次出現時獨立地為0、1或2；

m 在每次出現時獨立地為0、1、2、3或4；

s 在每次出現時獨立地為1、2或3；及

R^2 係獨立地選自： C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵烷基；

R^3 係獨立地選自：H及F；

R^4 係獨立地選自：H及F；

R^6 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 $N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 及 $-(CH_2)_m-C_{3-6}$ 環烷基；

R^4 係獨立地選自：H及F；

R^6 係獨立地選自：鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 $N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 及 $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-6}$ 環烷基；

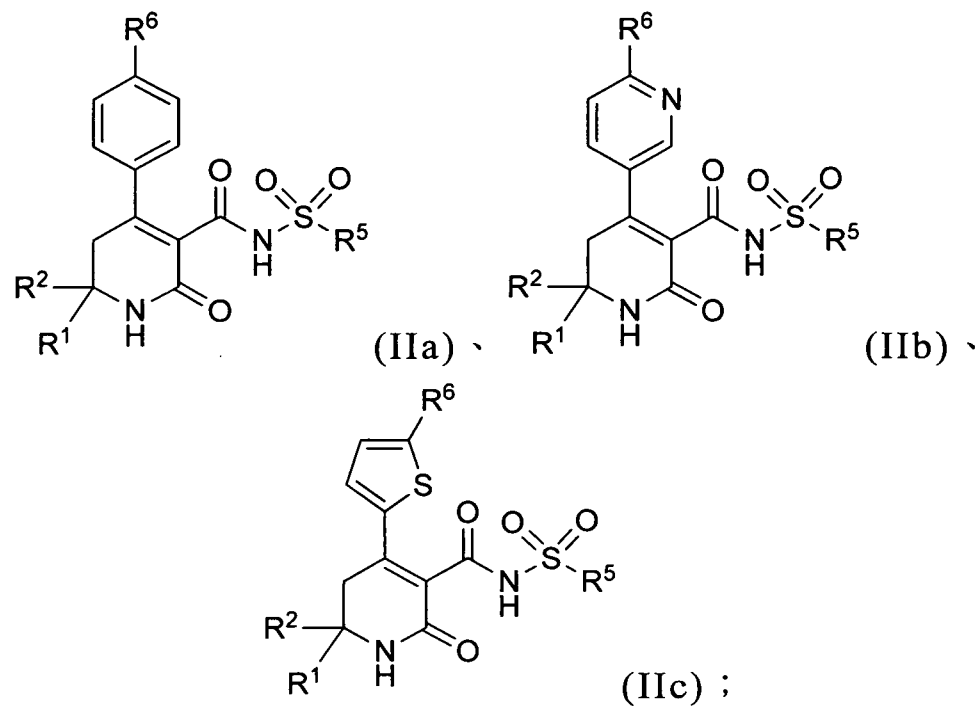
R^7 係獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

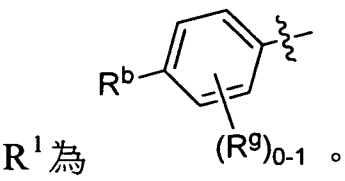
烷基及經0至1個C₁₋₄鹵烷基取代之C₁₋₁₂烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；

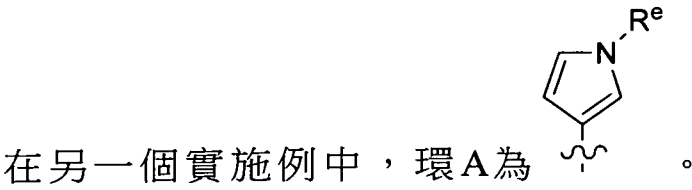
R²係獨立地選自：CF₃及CH₃；

R⁵係獨立地選自：C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、N(C₁₋₄烷基)₂、C₃₋₆環烷基及Ph；</

物：







R^6 係獨立地選自：鹵素、經0至2個 R^h 取代之 C_{1-6

之群；

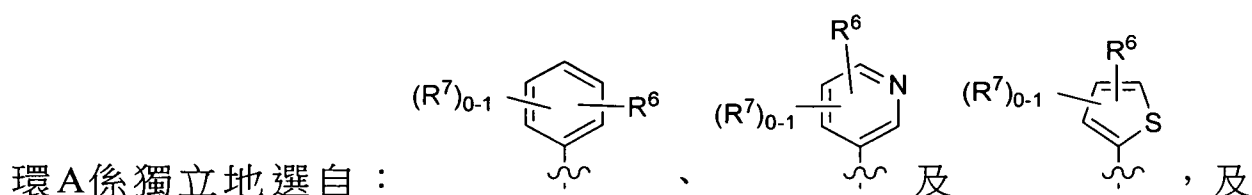
n在每次出現時獨立地為0或1；

m在每次出現時獨立地為0、1、2、3或4；

s在每次出現時獨立地為1、2或3；及

t在每次出現時獨立地為0或1。

在另一個態樣中，本發明包括一種式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係在以上態樣中之任一者之範疇內，其中：



R^1 係獨立地選自： $-(CH_2)_m-$ (經1個 R^b 及0至2個 R^g 取代之苯基)及經0至1個 R^a 取代之 C_{1-12} 烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；

R^2 係獨立地選自： C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵烷基；

R^3 係獨立地選自：H及F；

R^4 係獨立地選自：H及F；

R^6 係獨立地選自：鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 及 C_{3-6} 環烷基；

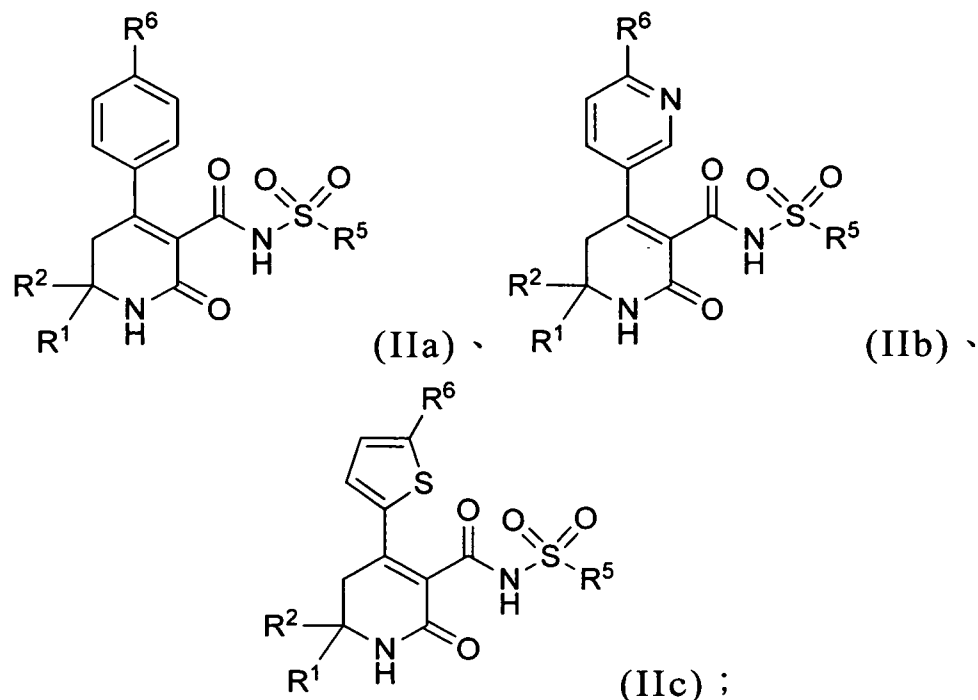
R^7 係獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

R^a 在每次出現時獨立地選自：鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

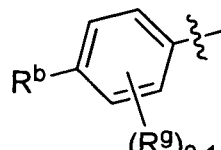
R^b 在每次出現時獨立地選自：鹵基、OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-10} 鹵烷氧基及苯甲醯氧基；及

R^g 在每次出現時獨立地選自：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基。

在另一個態樣中，本發明提供一種式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)之化合物：



或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其係在以上態樣中之任一者之範疇內，其中：



R^1 係獨立地選自： $(R^9)_{0-1}$ 及 C_{1-12} 烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；

R^2 係獨立地選自： CF_3 及 CH_3 ；

R^6 係獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 $N(C_{1-4}烷基)_2$ ；

R^b 係獨立地選自： $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ 及 $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$ ；及

R^g 獨立地為鹵素。

在另一個實施例中，使用MGAT2 LCMS分析，本發明化合物之hMGAT2 IC_{50} 值 $\leq 10 \mu M$ 。

在另一個實施例中，使用MGAT2 LCMS分析，本發明化合物之hMGAT2 IC_{50} 值 $\leq 5 \mu M$ 。

在另一個實施例中，使用MGAT2 LCMS分析，本發明化合物之hMGAT2 IC₅₀值 $\leq 2.5 \mu\text{M}$ 。

在另一個實施例中，使用MGAT2 LCMS分析，本發明化合物之hMGAT2 IC₅₀值 $\leq 1 \mu\text{M}$ 。

在另一個實施例中，使用MGAT2 LCMS分析，本發明化合物之hMGAT2 IC₅₀值 $\leq 0.5 \mu\text{M}$ 。

在另一個實施例中，使用MGAT2 LCMS分析，本發明化合物之hMGAT2 IC₅₀值 $\leq 0.1 \mu\text{M}$ 。

II. 本發明之其他實施例

在另一個實施例中，本發明提供一種組合物，其包含至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物。

在另一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物。

在另一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物。

在另一個實施例中，本發明提供一種製造本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物之方法。

在另一個實施例中，本發明提供一種製造本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物之中間物。

在另一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其進一步包含其他治療劑。在一較佳實施例中，本發明提供醫藥組合物，其中該

其他治療劑為例如二肽基肽酶-IV (DPP4)抑制劑(例如選自沙格列汀(saxagliptin)、西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)及阿格列汀(alogliptin)之成員)。

在另一個實施例中，本發明提供一種治療與MGAT2有關之多種疾病或病症之方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之至少一種本發明化合物，單獨或視情況與另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑組合。

可根據本發明治療之與MGAT2之活性有關之疾病或病症之實例包括(但不限於)糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐受性異常、妊娠期糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、包括非酒精性脂肪肝(NASH)之非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、視網膜病、神經病變、腎病、創口癒合延遲、動脈粥樣硬化及其後遺症、心臟功能異常、心肌缺血、中風、新陳代謝症候群、高血壓、肥胖症、血脂異常、血脂異常、高脂質血症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、低量高密度脂蛋白(HDL)、高量低密度脂蛋白(LDL)、非心源性缺血、脂質失調及青光眼。

在另一個實施例中，本發明提供一種治療糖尿病、高血糖症、妊娠期糖尿病、肥胖症、血脂異常及高血壓之方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之至少一種本發明化合物，單獨或視情況與另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑組合。

在另一個實施例中，本發明提供一種治療糖尿病之方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之至少一種本發明化合物，單獨或視情況與另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑組合。

在另一個實施例中，本發明提供一種治療高血糖症之方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之至少一種本發明化合物，單獨或視情況與另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療



劑組合。

在另一個實施例中，本發明提供一種治療肥胖症之方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之至少一種本發明化合物，單獨或視情況與另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑組合。

在另一個實施例中，本發明提供一種治療血脂異常之方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之至少一種本發明化合物，單獨或視情況與另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑組合。

在另一個實施例中，本發明提供一種治療高血壓之方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之至少一種本發明化合物，單獨或視情況與另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑組合。

在另一個實施例中，本發明提供一種用於療法中之本發明化合物。

在另一個實施例中，本發明提供一種本發明化合物，其係用於治療與MGAT2有關之多種疾病或病症之療法中。

在另一個實施例中，本發明亦提供本發明化合物之用途，其係用於製造用以治療與MGAT2有關之多種疾病或病症之藥劑。

在另一個實施例中，本發明提供一種治療與MGAT2有關之多種疾病或病症之方法，其包含向有需要個體投與治療有效量之第一及第二治療劑，其中該第一治療劑為本發明化合物。較佳地，第二治療劑為例如二肽基肽酶-IV (DPP4)抑制劑(例如選自沙格列汀、西他列汀、維格列汀、利拉利汀(linagliptin)及阿格列汀之成員)。

在另一個實施例中，本發明提供本發明化合物與其他治療劑之組合製劑，其係同時、各別或相繼用於療法中。

在另一個實施例中，本發明提供本發明化合物與其他治療劑之組合製劑，其係同時、各別或相繼用於治療與MGAT2有關之多種疾病或病症。

需要時，本發明化合物可與一或多種其他類型之抗糖尿病劑及/或一或多種其他類型之治療劑組合使用，其可經口以同一劑型、以各別口服劑型或藉由注射投與。可視情況與本發明之MGAT2抑制劑組合使用之其他類型之抗糖尿病劑可為一種、二種、三種或三種以上抗糖尿病劑或抗高血糖劑，其可經口以同一劑型、以各別口服劑型或藉由注射投與以產生其他藥理學益處。

與本發明之MGAT2抑制劑組合使用之抗糖尿病劑包括(但不限於)胰島素促泌素或胰島素增感劑、其他MGAT2抑制劑或其他抗糖尿病劑。此等藥劑包括(但不限於)二肽基肽酶IV (DPP4)抑制劑(例如西他列汀、沙格列汀、阿格列汀、利拉利汀及維格列汀)、雙胍(例如二甲雙胍及苯乙雙胍)、磺醯脲(例如格列苯脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)及格列吡嗪(glipizide))、葡萄糖苷酶抑制劑(例如醣祿、米格列醇(miglitol))、PPAR γ 促效劑(諸如噻唑啉二酮，例如羅格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone))、PPAR α/γ 雙重促效劑(例如莫格列紮(muraglitazar)、替格列紮(tesaglitazar)及阿格列紮(aleglitazar))、葡萄糖激酶活化劑、GPR40受體調節劑(例如TAK-875)、GPR119受體調節劑(例如MBX-2952、PSN821、及APD597)、鈉-葡萄糖轉運體-2 (SGLT2)抑制劑(例如達格列淨(dapagliflozin)、坎格列淨(canagliflozin)及瑞格列淨(remagliflozin))、11 β -HSD-1抑制劑(例如MK-0736、BI35585、BMS-823778及LY2523199)、澱粉素類似物(諸如普蘭林肽(pramlintide))、瘦體素信號調節劑(例如美曲普汀(metreleptin))及/或胰島素。

本發明之MGAT2抑制劑亦可視情況與一或多種諸如以下之厭食



及/或體重減輕劑組合使用：安非拉酮(diethylpropion)、苯甲曲秦(phendimetrazine)、苯丁胺、奧利司他(orlistat)、諾美婷(sibutramine)、氯卡色林(lorcaserin)、普蘭林肽(pramlintide)、托吡酯(topiramate)、MCHR1受體拮抗劑、胃酸調節素、納曲酮(naltrexone)、澱粉素肽、NPY Y5受體調節劑、NPY Y2受體調節劑、NPY Y4受體調節劑、西替利司他(cetilistat)、5HT2c受體調節劑及其類似物。本發明化合物亦可與諸如以下之升糖素樣肽-1受體(GLP-1R)之促效劑組合使用：艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)、GPR-1 (1-36)醯胺、GLP-1 (7-36)醯胺、GLP-1 (7-37)，其可經由注射、鼻內或藉由經皮或經頰裝置投與。

本發明之MGAT2抑制劑亦可視情況與一或多種諸如以下之其他類型之治療劑組合使用：DGAT抑制劑、降LDL劑(諸如司他汀(statin)(HMG CoA還原酶之抑制劑)或膽固醇吸收之抑制劑)、PCSK9之調節劑、增加HDL之藥劑(諸如CETP抑制劑)。

本發明可以其他特定形式體現而不悖離其精神或基本屬性。本發明涵蓋本文中所列之本發明之較佳態樣的所有組合。應瞭解本發明之任何及所有實施例均可結合任何其他實施例來描述其他實施例。亦應瞭解，實施例之各個別要素均為其自身獨立實施例。此外，一實施例之任何要素意欲與來自任何實施例之任何及所有其他要素組合以描述其他實施例。

III. 化學

在整個說明書及隨附申請專利範圍中，既定化學式或名稱應涵蓋所有立體異構體及光學異構體及存在此類異構體之其外消旋體。術語「立體異構體」係指具有相同化學組成，但關於原子或基團之空間排列不同之化合物。除非另外指出，否則所有對掌性(對映異構及非對映異構)及外消旋形成均在本發明之範疇內。術語「對掌性」係指

具有鏡像搭配物之不重疊性特性之分子，而術語「非對掌性」係指可重疊於其鏡像搭配物上之分子。術語「外消旋混合物」及「外消旋體」係指兩種對映異構物質之等莫耳混合物，無旋光性。

化合物中亦可存在C=C雙鍵、C=N雙鍵、環系統及其類似物之許多幾何異構體，且本發明涵蓋所有此類穩定異構體。對本發明化合物之順式及反式(或*E*-及*Z*-)幾何異構體加以描述且可以異構體之混合物或以各別異構形式分離。

本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。光學活性形成可藉由解析外消旋形成或藉由自光學活性起始物質合成來製備。認為製備本發明之化合物所使用之所有方法及其中所製備之中間物為本發明之一部分。當製備對映異構或非對映異構產物時，其可由例如層析或分步結晶之習知方法分離。

視製程條件而定，獲得游離(中性)或鹽形式之本發明之最終產物。此等最終產物之游離形式與鹽皆在本發明之範疇內。需要時，可將一種形式之化合物轉化為另一種形式。可將游離鹼或酸轉化成鹽；可將鹽轉化成游離化合物或另一種鹽；可將本發明之異構化合物之混合物分離成個別異構體。本發明之化合物、其游離形式及鹽可以多種互變異構形式存在，其中氫原子换位至分子之其他部分且介於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可存在即包括於本發明中。

除非另有所述，否則假定任何具有不飽和價數之雜原子具有足以滿足該等價數之氫原子。

如本文所用，術語「烷基」或「伸烷基」意欲包括具有指定數目之碳原子的分支鏈與直鏈飽和脂族烴基。舉例而言，「C₁至C₁₂烷基」或「C₁₋₁₂烷基」(或伸烷基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁及C₁₂烷基；「C₄至C₁₈烷基」或「C₄₋₁₈烷基」(或

伸烷基)意欲包括C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇及C₁₈烷基。另外，舉例而言，「C₁至C₆烷基」或「C₁₋₆烷基」表示具有1至6個碳原子之烷基。烷基可未經取代或經取代，其中至少一個氫經另一化學基團置換。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)及戊基(例如正戊基、異戊基、新戊基)。當使用「C₀烷基」或「C₀伸烷基」時，意欲表示一直接鍵。

「烯基」或「伸烯基」意欲包括具有指定數目之碳原子及一或多個、較佳一至兩個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈組態之烴鏈，該等雙鍵可存在於沿鏈之任何穩定點。舉例而言，「C₂至C₆烯基」或「C₂₋₆烯基」(或伸烯基)意欲包括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-丙烯基及4-甲基-3-戊烯基。

「炔基」或「伸炔基」意欲包括具有一或多個、較佳一至三個碳參鍵之直鏈或分支鏈組態之烴鏈，該等參鍵可存在於沿鏈之任何穩定點。舉例而言，「C₂至C₆炔基」或「C₂₋₆炔基」(或伸炔基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆炔基；諸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

當使用術語「烴鏈」時，除非另作說明，否則其意欲包括「烷基」、「烯基」及「炔基」。

術語「烷氧基」或「烷基氧基」係指-O-烷基。舉例而言，「C₁至C₆烷氧基」或「C₁₋₆烷氧基」(或烷基氧基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷氧基。實例烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)及第三丁氧基。類似地，「烷硫基」或「硫烷氧基」表示具有指定數目之碳原子之經由硫橋連接的如上文

所定義之烷基；例如甲基-S-及乙基-S-。

「鹵素」或「鹵基」包括氟、氯、溴及碘。「鹵烷基」意欲包括具有指定數目之碳原子之經一或多個鹵素取代的分支鏈與直鏈飽和脂族烴基。鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。鹵烷基之實例亦包括「氟烷基」，其意欲包括具有指定數目之碳原子之經一或多個氟原子取代的分支鏈與直鏈飽和脂族烴基。

「鹵烷氧基」或「鹵烷基氧基」表示具有指示數目之碳原子之經氧橋連接的如上文所定義之鹵烷基。舉例而言，「C₁₋₆鹵烷氧基」意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆鹵烷氧基。鹵烷氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。類似地，「鹵烷硫基」或「硫鹵烷氧基」表示具有指定數目之碳原子之經由硫橋連接之如上文所定義之鹵烷基；例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

術語「環烷基」係指經環化之烷基，其包括單環、雙環或多環狀環系統。舉例而言，「C₃至C₆環烷基」或「C₃₋₆環烷基」意欲包括C₃、C₄、C₅及C₆環烷基。實例環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及降冰片烷基。分支鏈環烷基(諸如1-甲基環丙基及2-甲基環丙基)包括於「環烷基」之定義中。術語「環烯基」係指環化之烯基。C₄₋₆環烯基意欲包括C₄、C₅及C₆環烯基。實例環烯基包括(但不限於)環丁烯基、環戊烯基及環己烯基。

如本文所用，「碳環」、「碳環基」或「碳環殘基」意欲意謂任何穩定之3、4、5、6、7或8員單環或雙環或7、8、9、10、11、12或13員雙環或三環，其中任一者可為飽和、部不飽和、不飽和或芳族的。此類碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、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(十氫萘)、[2.2.2]雙環辛烷、萸基、苯基、萘基、二氫萸基、金剛烷基、蒽基及四氫萘基(萘滿)。如上文所示，橋連環亦包括於碳環之定義中(例如[2.2.2]雙環辛烷)。除非另作說明，否則較佳碳環為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基、二氫萸基及四氫萘基。當使用術語「碳環」時，其意欲包括「芳基」。當一或多個、較佳一至三個碳原子連接兩個不相鄰碳原子時，存在橋連環。較佳橋為一或兩個碳原子。應注意，橋總是將單環狀環轉變成三環狀環。當環經橋接時，對於該環所列舉之取代基亦可存在於橋上。

如本文中所用，術語「雙環狀碳環」或「雙環狀碳環基」意欲意謂含有兩個經稠合之環且由碳原子組成之穩定之9或10員碳環系統。在該兩個經稠合環中，一個環為與第二環稠合之苯并環；且該第二環為飽和、部分不飽和或不飽和之5或6員碳環。雙環狀碳環基可連接於其側基之產生穩定結構之任何碳原子上。若所得化合物穩定，則本文中所述之雙環狀碳環基可在任何碳上經取代。雙環狀碳環基之實例為(但不限於)萘基、1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基及二氫萸基。

「芳基」係指單環狀或雙環狀芳族烴，包括例如苯基及萘基。芳基部分熟知且描述於例如Lewis, R.J.等人, *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 第15版, J. Wiley & Sons, Inc., New York (2007)。「C₆₋₁₀芳基」係指苯基及萘基。

如本文所用，術語「苯甲基」係指上面一個氫原子經苯基置換之甲基。

如本文所用，術語「雜環」、「雜環基(heterocycle/heterocyclic group)」意欲意謂飽和、部分不飽和或完全不飽和且含有碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子之穩定之3、4、5、6或7員單環狀或雙環狀、或7、8、9、10、11、12、13或14員多環狀雜環基；且包括任何多環狀基團，其中任一以上定義之雜環狀

基團與苯環稠合。氮及硫雜原子可視情況氧化(亦即 $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$ ，其中 p 為0、1或2)。氮原子可經取代或未經取代(亦即 N 或 NR ，其中 R 為 H 或另一取代基(若經定義))。雜環可在能產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處連接於其側基。若所得化合物為穩定的，則本文中所述之雜環可在碳或氮原子上取代。雜環中之氮可視情況經四級銨化。較佳為當雜環中 S 及 O 原子之總數超過1時，則此等雜原子彼此不相鄰。較佳地，雜環中 S 及 O 原子之總數不大於1。當使用術語「雜環」時，其意欲包括雜芳基。

雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、氮雜環丁烷基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、吡烷基、吡烯基、吡啉基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、呋咕基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、伸吡啉基(indolenyl)、吡啉基、吡啉噻基、吡啉基、3H-吡啉基、靛紅醯基、異苯并呋喃基、異吡烷基、異吡唑基、異吡啉基、異吡啉基、異噻啉基、異噻唑基、異噻唑并吡啶基、異噁唑基、異噁唑并吡啶基、亞甲基二氧基苯基、嗎啉基、噻啉基、八氫異噻啉、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啉基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑啉基噁啉基、羥吡啉基、噻啉基、啡啉基、啡啉基、啡噻啉基、啡噁噻基、啡噁噻基、酞噻基、哌噻基、哌啉基、哌啉酮基、4-哌啉酮基、向日葵基、喋啉基、嘌呤基、哌喃基、吡噻基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、噻噻基、吡啉并噁唑基、吡啉并咪唑基、吡啉并噻唑基、吡啉基、噻啉基、吡咯啉基、吡咯基、2-吡咯啉酮基、2H-吡咯基、吡咯基、噻



唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喏啉基、吡啶基、四唑基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、6H-1,2,5-噁二嗪基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁噁基、噁唑基、噁吩基、噁唑并吡啶基、噁吩并噁唑基、噁吩并噁唑基、噁吩并咪唑基、噁吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及吡基。亦包括含有例如以上雜環之稠合環及螺環化合物。

5至10員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噁吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑啶基、吡啶基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、四氫呋喃基、噁二嗪基、噁二唑基、噁唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、羧吡啶基、苯并噁唑啉基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、噻紅醯基、異喹啉基、八氫異喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、異噁唑并吡啶基、喹啉基、喹啉基、異噁唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基及吡唑并吡啶基。

5至6員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噁吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑啶基、吡啶基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、四氫呋喃基、噁二嗪基、噁二唑基、噁唑基、三嗪基及三唑基。亦包括含有例如以上雜環之稠合環及螺環化合物。

如本文所用，術語「雙環狀雜環」或「雙環狀雜環基」意欲意謂含有兩個稠合環且由碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子組成之穩定之9或10員雜環系統。在該兩個稠合環中，一個環為包含各與第二環稠合之5員雜芳環、6員雜芳環或苯并環

之5或6員單環狀芳環。該第二環為飽和、部分不飽和或不飽和且包含5員雜環、6員雜環或碳環之5或6員單環狀環(其限制條件為當第二環為碳環時，第一環不為苯并環)。

雙環狀雜環基可連接於其側基之產生穩定結構之任何雜原子或碳原子上。若所得化合物穩定，則本文中所述之雙環狀雜環基可在碳上或在氮原子上經取代。較佳為當雜環中S及O原子之總數超過1時，則此等雜原子彼此不相鄰。較佳地，雜環上之S及O原子之總數量不超過1。

雙環狀雜環基之實例為(但不限於)喹啉基、異喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-喹啉、2,3-二氫-苯并呋喃基、吡嗪基、1,2,3,4-四氫-喹啉及1,2,3,4-四氫-喹唑啉。

如本文所用，術語「芳族雜環基」或「雜芳基」意欲意謂包括至少一個雜原子環成員(諸如硫、氧或氮)之穩定之單環及多環狀芳族烴。雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基、苯并二氧雜環戊烷基及苯并二噁烷。雜芳基可經取代或未經取代。氮原子經取代或未經取代(亦即N或NR，其中R為H或另一取代基(若經定義))。氮及硫雜原子可視情況氧化(亦即N→O及S(O)_p，其中p為0、1或2)。

5至6員雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、咪唑基、咪唑啉基、四唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啉基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪



基及三唑基。

橋連環亦包括於雜環之定義中。當一或多個、較佳一至三個原子(亦即C、O、N或S)連接兩個不相鄰碳或氮原子時，存在橋連環。橋連環之實例包括(但不限於)一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子及碳-氮基團。應注意，橋總是將單環狀環轉變成三環狀環。當環經橋接時，對於該環所列舉之取代基亦可存在於橋上。

術語「相對離子」用以表示帶負電荷之物質，諸如氯離子、溴離子、氫氧根、乙酸根及硫酸根，或帶正電荷之物質，諸如鈉(Na^+)、鉀(K^+)、銨(R_nNH_m^+ ，其中 $n = 0 - 4$ 且 $m = 0 - 4$)及其類似物。

當在環結構中使用點劃環時，其指示該環結構可為飽和、部分飽和或不飽和。

如本文所用，術語「胺保護基」意謂此項關於有機合成之技術中已知用於保護胺基之任何基團，其對於酯還原劑、雙取代肼、R4-M及R7-M、親核基團、肼還原劑、活化劑、強鹼、位阻胺鹼及環化劑為穩定的。符合此等準則之此類胺保護基包括以下中所列之彼等胺保護基：Wuts, P.G.M.等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007)及*The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, 第3卷, Academic Press, New York (1981)，其揭示內容以引用的方式併入本文中。胺保護基之實例包括(但不限於)以下：(1)醯基類，諸如甲醯基、三氟乙醯基、苯二甲醯基及對甲苯磺醯基；(2)芳族胺基甲酸酯類，諸如苯甲氧羰基(Cbz)及經取代之苯甲氧羰基、1-(對聯二苯)-1-甲基乙氧羰基及9-芴基甲氧羰基(Fmoc)；(3)脂族胺基甲酸酯類，諸如第三丁氧羰基(Boc)、乙氧羰基、二異丙基甲氧羰基及烯丙氧羰基；(4)環狀胺基甲酸烷基酯類，諸如環戊氧羰基及金剛烷氧羰基；(5)烷基類，諸如三苯甲基及苯甲基；(6)三烷基矽烷，諸如三甲基矽烷；(7)含有氫硫基之類，諸如苯基硫羰基及二硫雜丁二醯基；及(8)烷基

類，諸如三苯甲基、甲基及苯甲基；及經取代之烷基類，諸如2,2,2-三氯乙基、2-苯乙基及第三丁基；及三烷基矽烷類，諸如三甲基矽烷。

如本文所提及，術語「經取代」意謂至少一個氫原子經非氫基團置換，其限制條件為維持正常原子價且取代產生穩定化合物。如本文所用，環雙鍵為在兩個相鄰環原子之間所形成之雙鍵(例如C=C、C=N或N=N)。

在本發明化合物上存在氮原子(例如胺)之狀況下，此等氮原子可藉由用氧化劑(例如mCPBA及/或過氧化氫)處理而轉化成N-氧化物以得到本發明之其他化合物。因此，認為所展示及主張之氮原子涵蓋所展示之氮與其N-氧化物(N→O)衍生物。

當任何變數在化合物之任何組分或式出現一次以上時，其在每次出現時之定義獨立於其在所有其他情況下出現時之定義。因此，舉例而言，若基團示為經0至3個R取代，則該基團可視情況經至多三個R基團取代，且R在每次出現時獨立地選自R之定義。

當展示一環中結合一取代基之一鍵橫跨連接兩個原子之一鍵時，則此類取代基可結合於該環上之任何原子。當列出一取代基而未指明此類取代基結合於給定式之化合物之其餘部分所經由的原子時，則此類取代基可經由此類取代基中之任何原子結合。

僅若取代基及/或變數之組合產生穩定化合物，則可許可此類組合。

本文所用之片語「醫藥學上可接受」係指彼等在合理醫學判斷之範疇內適於接觸人類及動物組織而無過度毒性、刺激、變態反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比率相當之化合物、物質、組合物及/或劑型。

本發明化合物可形成亦在本發明範疇內之鹽。除非另外指出，



否則提及本發明化合物應理解為包括提及其一或多種鹽。醫藥學上可接受之鹽較佳。然而，其他鹽可適用於例如製備期間可採用之分離或純化步驟，且因此涵蓋在本發明範疇內。

如本文所用之「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物藉由製成其酸性鹽或鹼性鹽而改質。醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼性基團(諸如胺)之無機或有機酸鹽，及酸性基團(諸如羧酸)之鹼金屬鹽或有機鹽。醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒性無機或有機酸形成之母體化合物之習知無毒性鹽或四級銨鹽。舉例而言，此類習知無毒性鹽包括衍生自無機酸之彼等鹽，該等無機酸為諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸及硝酸；及自有機酸所製備之鹽，該等有機酸為諸如乙酸、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、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、柳酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羥乙磺酸及其類似物。

本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法由含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸或游離鹼形式與化學計量之量的適當鹼或酸於水或有機溶劑中或於兩者之混合物中反應來製備；一般而言，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈之非水性介質為較佳的。適合鹽之清單見於 Allen, L.V., Jr.編, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第22版, Pharmaceutical Press, London, UK (2012)，其揭示內容以引用的方式併入本文中。

另外，式I化合物可具有前藥形式。將活體內轉化以提供生物活性劑(亦即式I化合物)之任何化合物為在本發明範疇及精神內之前藥。各種形式之前藥為此項技術所熟知。對於此類前藥衍生物之實例，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 113-191 頁, Harwood Academic Publishers (1991)；

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

d) Bundgaard, H.等人, *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988)；

e) Kakeya, N.等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)；及

f) Rautio, J.編, *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, 第47卷, Wiley-VCH (2011)。

含有羧基之化合物可形成充當在體內水解以產生式I化合物本身之前藥的生理學上可水解之酯。由於水解在許多情況下主要在消化酶的影響下發生，因此此類前藥較佳經口投與。當酯本身有活性時，或水解在血液中發生之彼等情況下，可使用非經腸投藥。式I化合物之生理學上可水解之酯的實例包括C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基苯甲基、4-甲氧基苯甲基、二氫茛基、苯二甲醯基、甲氧基甲基、C₁₋₆烷醯基氧基-C₁₋₆烷基(例如乙醯氧基甲基、特戊醯氧基甲基或丙醯氧基甲基)、C₁₋₆烷氧基羰氧基-C₁₋₆烷基(例如甲氧基羰氧基甲基或乙氧基羰氧基甲基、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-間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基)及用於例如青黴素及頭孢菌素物品之其他熟知生理學上可水解之酯。此類酯可由此項技術中已知之習知技術來製備。

前藥之製備在此項技術中為熟知的且描述於例如King, F.D.編,



Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (第2版, 再版, 2006); Testa, B.等人, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G. 編, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第3版, Academic Press, San Diego, CA (2008)。

本發明意欲包括存在於本發明化合物中之原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子數、但不同質量數之彼等原子。舉一般實例且不加以限制, 氫同位素包括氕及氘。碳同位素包括 ^{13}C 及 ^{14}C 。經同位素標記之本發明化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文所述之方法使用適當經同位素標記之試劑替代另外使用之未經標記之試劑來製備。

術語「溶劑合物」意謂本發明化合物與一或多個溶劑分子(有機或無機)之物理締合。此物理締合包括氫鍵結。在某些情況下, 例如當將一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時, 溶劑合物將能夠分離。溶劑合物中之溶劑分子可以有序排列及/或無序排列而存在。溶劑合物可包含化學計算量或非化學計算量之量的溶劑分子。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離之溶劑合物。例示性溶劑合物包括(但不限於)水合物、乙醇合物、甲醇化物及異丙醇化物。溶合方法在此技術內一般已知。

如本文所用, 「多晶型物」係指具有相同化學結構/組成但形成晶體之分子及/或離子之空間排列不同之結晶形式。可提供呈非晶形固體或結晶固體形式之本發明化合物。可採用冷凍乾燥以提供呈固體形式之本發明化合物。

如本文所用之縮寫如下定義: 「1×」為一次, 「2×」為兩次, 「3×」為三次, 「°C」為攝氏度, 「eq」為當量, 「g」為公克, 「mg」

為毫克，「L」為公升，「mL」為毫升，「 μ L」為微升，「N」為當量濃度，「M」為莫耳濃度，「mmol」為毫莫耳，「min」為分鐘，「h」為小時，「rt」為室溫，「RT」為滯留時間，「atm」為大氣壓力，「psi」為磅/平方吋，「conc.」為濃縮，「aq」為「水性」，「sat」或「saturated」為飽和，「MW」為分子量，「mp」為熔點，「MS」或「Mass Spec」為質譜分析，「ESI」為電噴霧電離質譜分析，「HR」為高解析度，「HRMS」為高解析度質譜分析，「LCMS」為液相層析質譜分析，「HPLC」為高壓液相層析，「RP HPLC」為逆相HPLC，「TLC」或「tlc」為薄層層析法，「NMR」為核磁共振光譜法，「nOe」為核奧弗豪澤效應光譜法，「 ^1H 」為質子，「 δ 」為德耳塔(delta)，「s」為單峰，「d」為二重峰，「t」為三重態，「q」為四重峰，「m」為多重峰，「br」為寬的，「Hz」為赫茲且「 α 」、「 β 」、「R」、「S」、「E」、「Z」及「ee」為熟習此項技術者熟悉之立體化學命名。

Me	甲基
Et	乙基
Pr	丙基
<i>i</i> -Pr	異丙基
Bu	丁基
<i>i</i> -Bu	異丁基
<i>t</i> -Bu	第三丁基
Ph	苯基
Bn	苄基
Hex	己烷
MeOH	甲醇
EtOH	乙醇



i-PrOH或IPA	異丙醇
AcOH或HOAc	乙酸
Ag ₂ CO ₃	碳酸銀
AgOAc	乙酸銀
CDCl ₃	氘代氯仿
CHCl ₃	氯仿
cDNA	互補DNA
DCC	<i>N,N'</i> -二環己基碳化二亞胺
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DMA	二甲胺
DME	二甲基醚
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
EDTA	乙二胺四乙酸
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	乙醚
AlCl ₃	氯化鋁
Boc	第三丁氧羰基
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CH ₃ CN或ACN	乙腈
Cs ₂ CO ₃	碳酸銫
HCl	鹽酸
H ₂ SO ₄	硫酸
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
KCN	氰化鉀

mCPBA或	間氯過苯甲酸
m-CPBA	
Pd/C	鈀/碳
PhSO ₂ Cl	苯磺醯氯
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	二異丙基乙胺
PS	聚苯乙烯
SFC	超臨界流體層析
SiO ₂	二氧化矽
SnCl ₂	氯化錫(II)
TBAT	三苯基二氟矽酸四丁基銨
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
KOAc	乙酸鉀
MgSO ₄	硫酸鎂
NaCl	氯化鈉
NaH	氫化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na ₂ SO ₃	亞硫酸鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NH ₃	氨
NH ₄ Cl	氯化銨
NH ₄ OH	氫氧化銨
LG	離去基
Pd ₂ dba ₃	參(二亞苺基丙酮)二鈀(0)



selectFluor *N*-氟-*N'*-甲基-三仲乙基二胺雙(四氟硼酸酯)

本發明化合物可依熟習有機合成技術者所知之多種方式製備。本發明化合物可使用下文所述之方法，以及合成有機化學之技術中已知之合成方法，或如熟習此項技術者所瞭解之其變化形式來合成。較佳方法包括(但不限於)下文所述之彼等方法。該等反應係在適合於所用之試劑及物質且適合進行轉化反應之溶劑或溶劑混合物中進行。熟習有機合成技術者應瞭解分子上存在之官能基應配合所提出之轉化反應。因此有時將需要判斷如何修改合成步驟之順序或相對於另一製程流程來選擇另一特定製程流程，以獲得本發明之所需化合物。

本發明之新穎化合物可使用本節中所述之反應及技術來製備。此外，在以下所述合成方法之描述中，應瞭解選有提出之反應條件，包括選擇溶劑、反應氣體氛圍、反應溫度、實驗之持續期間及操作程序均係彼等反應之標準條件，該等條件係熟習此項技術很容易辨別者。該等與反應條件相容之取代基的限制係熟習此項技術者咸了解者且因而必須使用替代方法。

合成

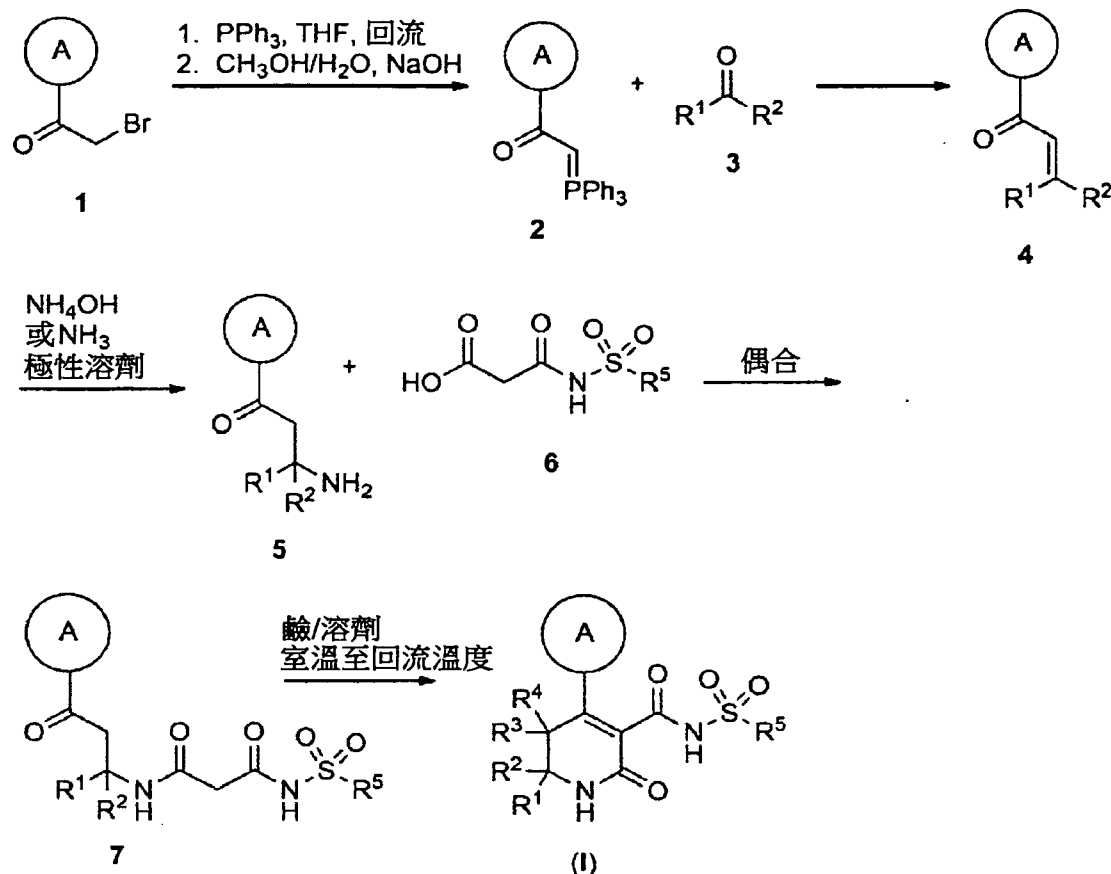
式(I)化合物可藉由以下流程及實施例、及熟習此項技術者所用之相關公開文獻程序中所述之例示性方法來製備。此等反應之例示性試劑及程序呈現於下文及實施例中。以下方法中之保護及脫除保護基可藉由此項技術中一般已知之程序進行(參見例如 Wuts, P.G.M.等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007))。有機合成及官能基轉化之通用方法見於：Trost, B.M.等人編, *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991)；Smith, M.B.等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 第6版, Wiley & Sons, New York, NY (2007)；Katritzky, A.R.

等人編, *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, 第2版, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999), 及其中之參考文獻。

舉例而言, 式(I)化合物可根據流程1來製備, 其中 $R^3 = R^4 = H$ 且 $R^5 = Me$ 、 Et 、環丙基、苯基等。在室溫與回流溫度之間的溫度下使 α -溴酮**1**與三苯基磷於諸如THF、二氯甲烷或1,4-二噁烷之溶劑中組合。在諸如甲醇及水之溶劑中用諸如NaOH之鹼處理中間物溴化三苯基磷形成磷亞烷**2**。在諸如THF或DMSO之適合溶劑中加熱(約60°C至80°C)磷亞烷**2**與酮**3**, 得到 α,β -不飽和酮**4**, 其可以E/Z異構體之混合物形式存在。可採用微波輻射使反應時間變短。於密封容器中在諸如DMSO之溶劑中用濃NH₄OH水溶液處理 α,β -不飽和酮**4**得到胺**5**。或者, 可於密封容器中在諸如DMSO或DMSO及甲醇之溶劑中用NH₃處理烯烴**4**得到胺**5**。可使用多種醯胺鍵形成反應物(例如含DCC之THF或DMF)使胺**5**與酸**6**偶合得到醯胺**7**。在室溫與回流溫度之間的溫度下, 在諸如EtOH之適合溶劑中, 在諸如吡啶、氫氧化鈉或乙醇鈉之鹼存在下, 醯胺**7**可經由環化作用轉化成式(I)化合物。中間物**5**或**7**可使用熟習此項技術者已知之對掌性分離方法(諸如對掌性HPLC、對掌性SFC、結晶等)視情況分成個別對映異構體且經進一步加工獲得式(I)之單一對映異構體。式(I)之單一對映異構體或者可藉由使用上文所述之對掌性分離方法分離外消旋式(I)來獲得。

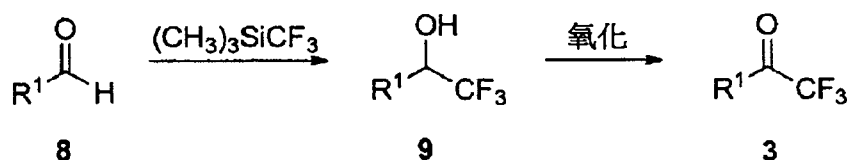


流程 1



非商業性 α,α,α -三氟酮3(其中 $\text{R}^2=\text{CF}_3$)可如流程2中所示由對應醛8來製備。在室溫下，在諸如二甲氧基乙烷之適合溶劑中，在諸如氟化銫之氟來源存在下，使醛8與三甲基-(三氟甲基)矽烷反應。亦可採用諸如氟氫化鉀或二氟三苯基矽酸四丁基銨之其他氟來源及諸如THF或乙腈及甲醇之其他溶劑。例如藉由在諸如二氯甲烷或二氯乙烷之適合溶劑中使用戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)或 MnO_2 將三氟甲基醇9氧化得到酮3($\text{R}^2 = \text{CF}_3$)。

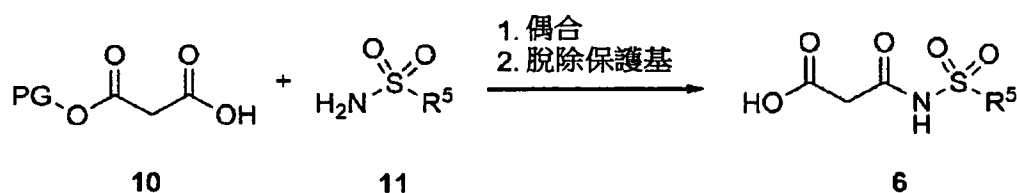
流程 2



甲酸6可根據流程3來製備。使用某些醯胺鍵形成反應物使丙二酸之單酯10(其中PG = 第三丁基、苯甲基、乙基等)與磺醯胺11偶合在

一起。舉例而言，在二氯甲烷及催化DMF中用乙二醯氯處理甲酸**10** (其中PG =第三丁基)得到對應酸氯化物。或者，酸**10**可藉由在二氯甲烷中用三氯乙腈及三丁基膦處理轉化成對應酸氯化物。接著在諸如THF之溶劑中使酸氯化物與磺醯胺**11**與鹼(諸如DBU)之混合物組合得到對應醯基磺醯胺。亦可採用熟習此項技術者已知之其他醯基鹵以及其他醯胺鍵形成反應物。接著在二氯甲烷中使用酸(例如TFA)移除第三丁基保護基得到**6**。可採用熟習此項技術者已知之其他PG部分及其移除方法。

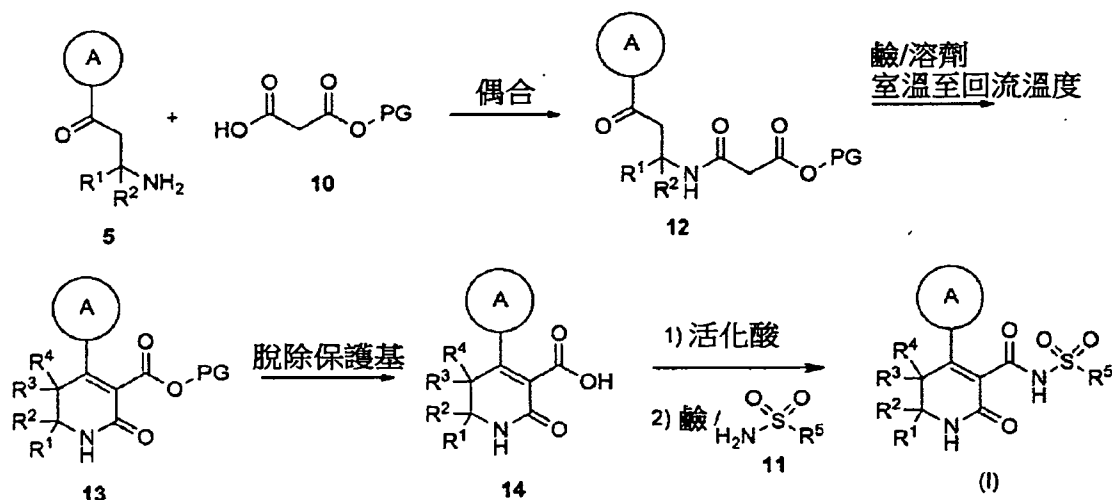
流程3



式(I)化合物亦可如流程4中所示來製備。可如流程1中**5**與酸**6**之偶合所述使胺**5**與酸**10**偶合。在室溫與回流溫度之間的溫度下，在諸如EtOH或MeOH之適合溶劑中，在諸如哌啶、氫氧化鈉或乙醇鈉之鹼存在下，醯胺**12**可經由環化作用轉化成**13**。**13** (其中PG=第三丁基)中之保護基可藉由在諸如二氯甲烷之溶劑中用諸如三氟乙酸之酸處理來移除。所得酸**14**在與磺醯胺**11**偶合之前的活化可經由在諸如二氯甲烷之適合溶劑中分別使用三苯基膦/三氯乙腈或三聚氟化氰轉化成對應酸氯化物來實現。使由此形成之酸氯化物或酸氟化物與磺醯胺**11**與鹼(諸如DBU)之混合物在諸如THF之適合溶劑中組合得到式(I)化合物。

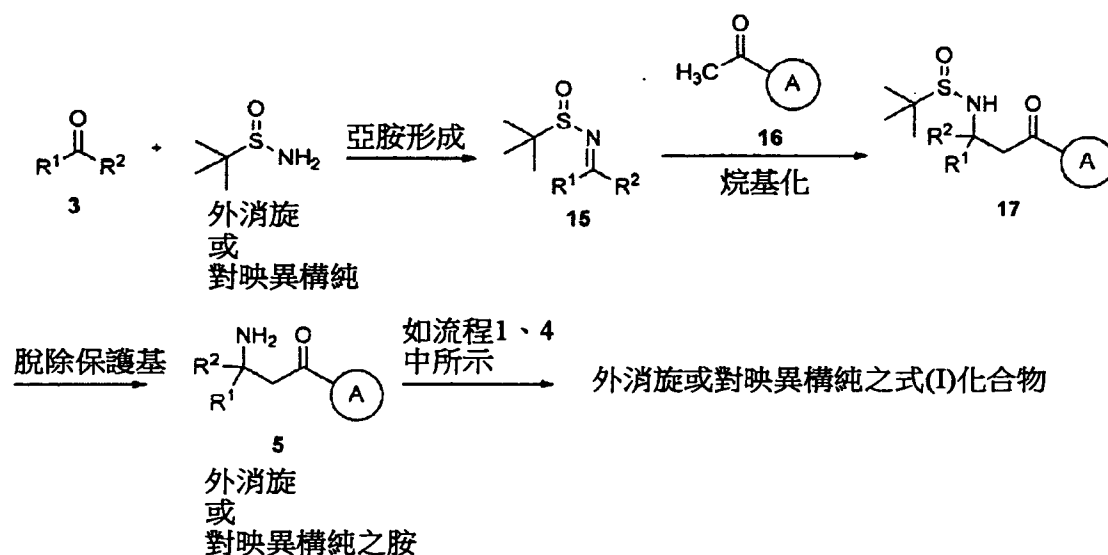


流程4



式(I)化合物(其中 $R^3 = R^4 = H$)亦可根據流程5來製造。在回流溫度下，在諸如THF之溶劑中，在諸如 $Ti(OEt)_4$ 或 $Ti(OiPr)_4$ 之適合路易斯酸存在下使酮3與2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺一起攪拌得到亞胺**15**。可如熟習此項技術者所確定使用其他路易斯酸、溶劑及溫度。在 $-78^\circ C$ 至環境溫度範圍內之溫度下，在諸如THF或乙醚之非質子性溶劑中，在諸如LiHMDS、KHMDS、NaHMDS或LDA之鹼存在下用酮**16**將亞胺**15**烷基化得到酮**17**。酮**17**可例如藉由層析純化並解析成個別異構體，之後移除亞磺醯基。可如熟習此項技術者所確定使用其他金屬烯醇鹽(諸如烯醇鈦)、溶劑及溫度(Tang, T.P.等人, *J. Org. Chem.*, 64:12-13 (1999), *J. Org. Chem.*, 67:7819-7832 (2002))。對掌性S-或R-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺可視情況用以產生亞胺**15**之各光學純對映異構體，其可允許對掌性誘導以製備對映異構性增濃之酮**17**。在此等情況下，產物混合物可藉由層析進一步純化以獲得>97%之非對映異構過量之所需產物。在諸如MeOH之適合溶劑中使用(諸如HCl)使由此形成之酮**17**脫除保護基以得到 β -胺基酮**5**。可如熟習此項技術者所確定採用移出第三丁基亞磺醯基之其他條件。因此使用流程1及4所述之方案由對應外消旋或對映異構純之 β -胺基酮**5**製備外消旋或對映異構純之式(I)化合物。

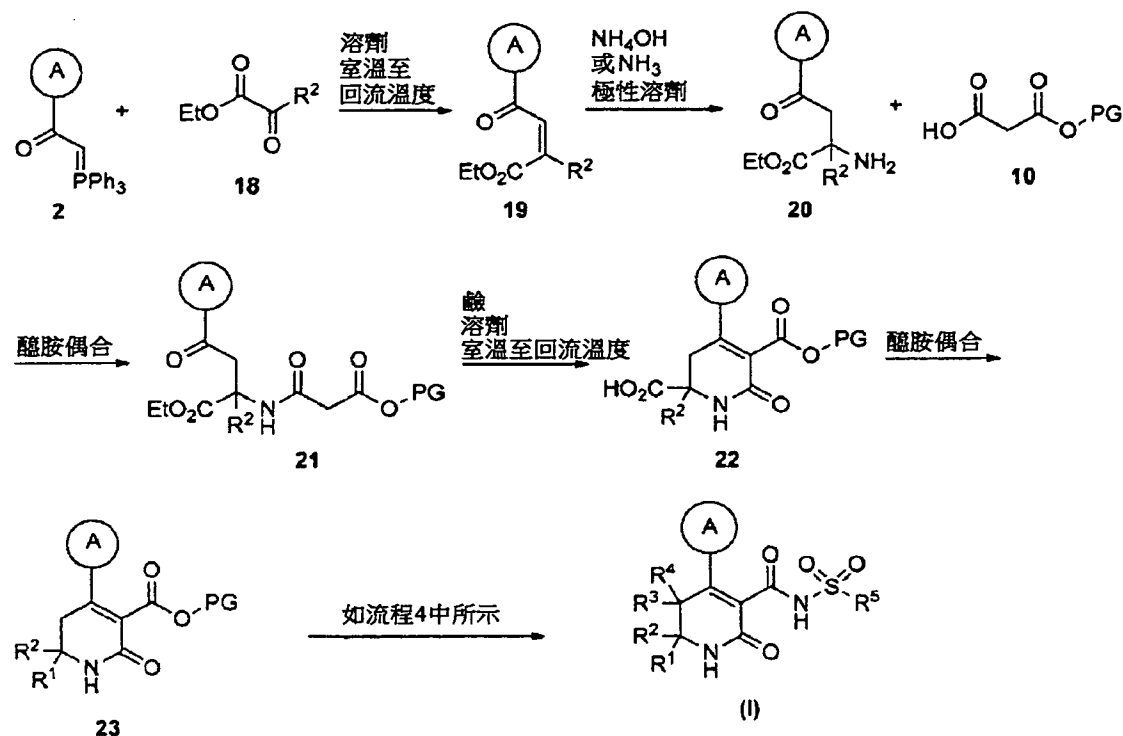
流程 5



式(I)化合物(其中 $R^3=R^4=H$ 及 $R^1=-CONHC_{4-18}$ 烷基、 $-CONHC_{2-8}$ 鹵烷基或 $-CONH(CH_2)_{1-8}Ph$)可根據流程6來製造。在諸如THF或DMSO之適合溶劑中可使磷亞烷2與 α -酮酯**18**一起加熱(約 $60^\circ C$ 至 $80^\circ C$)得到 α,β -不飽和酮**19**。可採用微波輻射使反應時間變短。於密封容器中在諸如DMSO之溶劑中用濃 NH_4OH 水溶液處理 α,β -不飽和酮**19**得到胺**20**。或者，可於密封容器中在諸如DMSO或DMSO及甲醇之溶劑中用 NH_3 處理烯烴**19**得到胺**20**。可如流程4所述使胺**20**與甲酸**10**偶合得到醯胺**21**。醯胺**21**之環化及乙酯後續水解得到**22**可藉由在室溫與回流溫度之間的溫度下，在諸如EtOH之適合溶劑中，在諸如哌啶之弱鹼存在下攪拌醯胺**21**發生。藉由在室溫下，在諸如THF及水之適合溶劑中用諸如氫氧化鋰之鹼進行皂化反應可使所得環化產物轉化成酸**22**。可使用標準醯胺鍵形成條件使甲酸**22**與適當胺偶合在一起。舉例而言，在室溫下，在諸如DCM之適合溶劑中，在吡啶存在下用HOBt、EDC及DIEA處理甲酸**22**及胺可得到醯胺**23**。可採用熟習此項技術者已知之其他醯胺鍵形成反應物。遵循流程4所述之方案可使化合物**23**轉化成式(I)化合物。

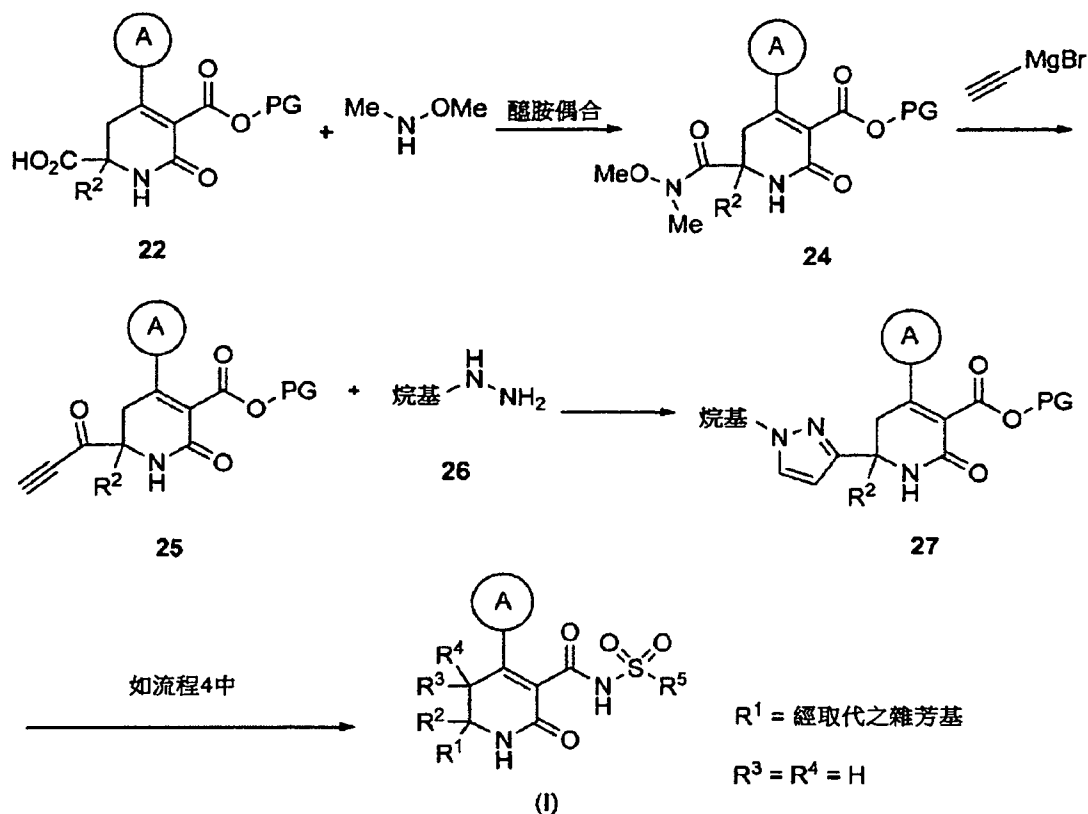


流程6



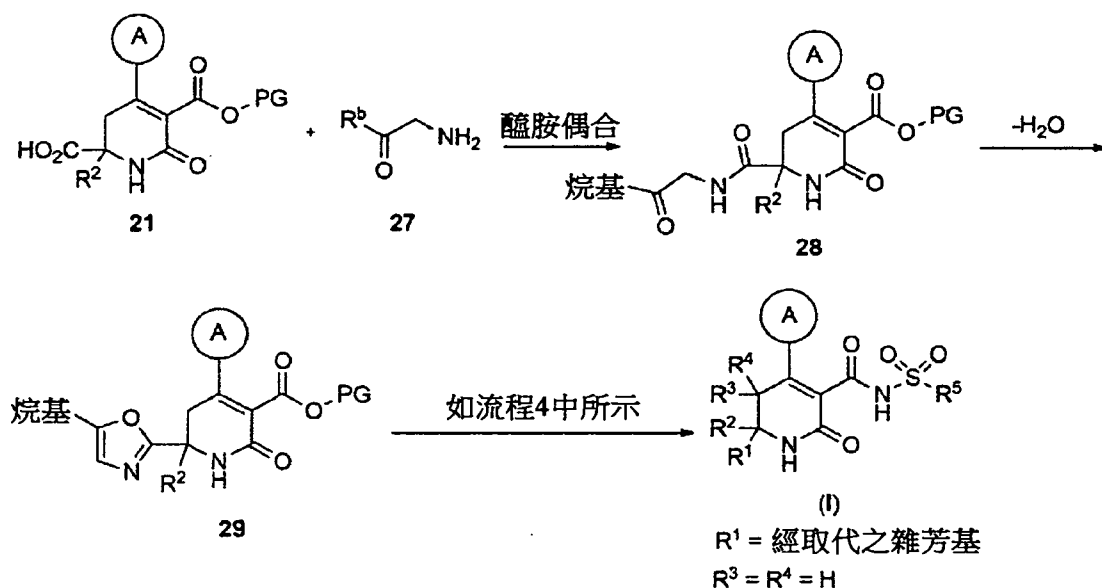
式(I)化合物(其中 R^1 為經取代之吡唑)可如流程7中所述製備。使用典型醯胺鍵形成反應物(例如EDC, 在鹼、較佳N-甲基嗎啉存在下, 在諸如二氯甲烷之適合溶劑中)使酸**22**與N,O-二甲基羥胺偶合可得到魏因勒葡醯胺(Weinreb amide)**24**。亦可採用熟習此項技術者已知之其他醯胺鍵形成反應物。在 0°C 至 35°C 下在諸如THF之非質子性溶劑中可使中間物**24**與溴化乙炔基鎂反應得到醯基乙炔化物中間物**25**。在諸如EtOH之適合溶劑中在諸如TEA之鹼存在下使**25**與各種肼**26**反應可得到吡唑**27**, 其可如流程4所述轉化成式(I)化合物。

流程 7



式(I)化合物(其中 R^1 為經取代之噁唑)可如流程8中所述來製備。使用典型醯胺鍵形成反應物(例如EDC及HOBt，在鹼、較佳DIEA存在下，在諸如二氯甲烷之適合溶劑中)使21與 α 胺基酮27反應可得到酮醯胺28。亦可採用熟習此項技術者已知之其他醯胺鍵形成反應物。噁唑29可經由在50℃-120℃之溫度下，在諸如二氯乙烷之適合溶劑中，在諸如DIEA之適合鹼存在下，使用脫水劑、較佳POCl₃脫水環化獲得。

流程 8



IV. 生物學

在哺乳動物中，存在兩種三酸甘油酯合成路徑：甘油-3-磷酸酯路徑及單醯基甘油路徑。前者主要負責諸如脂肪、肝臟、骨骼肌之周邊組織中之能量儲存；後者對於小腸中發生之膳食脂肪吸收是必要的。當攝取膳食脂肪時，胰脂肪酶將三酸甘油酯消化成游離脂肪酸及2-單醯基甘油，其藉由腸上皮細胞吸收。一旦進入腸上皮細胞內，則游離脂肪酸及2-單醯基甘油會作為構築嵌段用以藉由兩個連續醯化步驟再合成三酸甘油酯；首先藉由MGAT且接著藉由DGAT酶反應。接著將三酸甘油酯併入乳糜微粒中且分泌至淋巴中用作身體之能量供應。

單醯基甘油醯基轉移酶2 (MGAT2)為屬於二醯基甘油醯基轉移酶2 (DGAT2)基因家族之膜結合醯基轉移酶。其高度且選擇性地表現於小腸中。小鼠中MGAT2之基因缺失會使經口攝取之三酸甘油酯之吸收率降低，從而指示MGAT2對於腸MGAT/DGAT路徑起重要作用[Yen, C.L.等人, *Nat. Med.*, 15(4):442-446 (2009); Okawa, M.等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 390(3):377-381 (2009)]。當長期受高脂肪飲食攻擊時，與肥胖之野生型小鼠相反，MGAT2基因剔除小鼠抵抗高脂

肪飼餵之影響且具有較低體重、較不肥胖且具有較少肝臟脂肪積聚。與高胰島素血野生型小鼠相反，在高脂肪攻擊之後，MGAT2缺失會校正胰島素含量且使空腹葡萄糖降低。在葡萄糖耐受性測試中，其亦改良葡萄糖偏移。與其改良之血糖分佈概況一致，MGAT2基因剔除小鼠GLP1含量亦增加，該GLP1為深切影響葡萄糖代謝之腸促胰島素腸激素[Yen, C.L.等人, *Nat. Med.*, 15(4):442-446 (2009)]。當一起考量時，預期經由藥理學干預抑制MGAT2將得到與基因剔除小鼠中所示相同之益處，例如抵抗體重增加，或反之使脂肪體質量降低。另外，MGAT2抑制將產生改良之胰島素敏感性及葡萄糖代謝，由此致使II型糖尿病之發病率降低或糖尿病性病狀得以治療。

亦需要且較佳發現在以下種類中之一或多者中具有與已知抗糖尿病劑相比有利且改良之特徵的化合物，該等種類以實例給出但不欲加以限制：(a)藥物動力學特性，包括口服生物可用性、半衰期及清除率；(b)藥物特性；(c)劑量要求；(d)降低血藥濃度峰谷特徵之因素；(e)增加受體處活性藥物濃度之因素；(f)降低臨床藥物間相互作用之不利影響之因素；(g)降低產生不利副作用之可能性之因素，包括對其他生物標靶之選擇性；及(h)較不傾向於低血糖症之改良之治療指數。

如本文所用，術語「患者」涵蓋所有哺乳動物物種。

如本文所用，術語「個體」係指可受益於用MGAT2抑制劑處理之任何人類或非人類生物體。例示性個體包括具有任何代謝疾病風險因素之任何年齡之人類。常見風險因素包括(但不限於)年齡、性別、體重、家族病史或關於胰島素抗性之病徵，諸如黑棘皮病、高血壓、血脂異常或多囊性卵巢症候群(PCOS)。

如本文所用，「治療(treating/treatment)」涵蓋治療哺乳動物、尤其人類之疾病病況，且包括：(a)抑制該疾病病況，亦即使其顯現停

滯；(b)減輕該疾病病況，亦即致使該疾病病況消退及/或(c)預防哺乳動物發生該疾病病況，尤其在此類哺乳動物易感染該疾病病況但尚未診斷為患有該疾病病況時。

如本文所用，「預防(preventing/prevention)」涵蓋哺乳動物、尤其人類之無症狀性疾病病況之預防性治療(亦即預防及/或風險降低)，旨在降低臨床疾病病況出現出現概率。基於已知與母體相比會增加遭受臨床疾病病況風險之因素選擇用於預防性療法之患者。「預防」療法可分成(a)一級預防及(b)二級預防。一級預防定義為治療尚未顯示臨床疾病病況之個體，然而二級預防定義為預防相同或類似臨床疾病病況第二次出現。

如本文所用，「風險降低」涵蓋降低顯現臨床疾病病況之發生率之療法。因而，一級及二級預防療法為風險降低之實例。

「治療有效量」意欲包括單獨或組合投與時有效抑制MGAT2及/或預防或治療此處所列舉之病症的本發明化合物之量。當應用於組合時，該術語係指無論連續或同時以組合方式投與均會產生預防或治療效應之活性成分之組合量。

分析方法

MGAT LCMS分析

在Corning FALCON® 96孔聚丙烯培養盤中，在總體積為60 μ L之50 mM磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)中進行MGAT酶反應，該緩衝液含有最終濃度為100 μ M之2-油醯甘油、15 μ M油醯基-輔酶A及Sf9細胞膜表現之0.0013 μ g/ μ L人類或小鼠MGAT-2或0.0026 μ g/ μ L大鼠重組MGAT-2。分析培養盤穿過全自動機器人系統且每分鐘震盪5秒總共持續10分鐘。接著用120 μ L含有1 μ g/mL 1,2-二硬脂醯基-外消旋甘油作為內部標準物之冰冷甲醇淬滅反應物。震盪培養盤2分鐘且短暫離心以移除蛋白質沈澱。在離心旋轉之後，將樣品轉移至LC/MS相容性PCR培養盤

中。對於LC/MS分析而言，使用ThermoFisher Surveyor泵利用Waters Symmetry C8，50×2.1 mm管柱層析酶產物。緩衝系統由含0.1%甲酸之水組成，移動相由含0.1%甲酸之甲醇組成。平緩梯度為90-100%移動相0.2 min，總運行時間為2.3 min。將各次注射之前0.5分鐘轉移至廢料以消除酶促反應中磷酸鹽緩衝液之存在。管柱以0.6 mL/min及65℃之溫度運作。經ThermoFisher Quantum Triple quad利用APCI (+)作為電離模式進行樣品之質譜分析。用單離子監測(SIM)模式獲得資料，從而分析二油精 = m/z 603.6 (產物)及1,2-二硬脂醯基-外消旋甘油 (IS) = m/z 607.6。利用二油精與內部標準物之比(峰面積比)計算IC₅₀值。

下文所揭示揭示之例示實例在上文所述之MGAT2活體外分析中進行測試且發現具有MGAT2抑制活性。以下表1列對以下實例所量測之人類MGAT2 IC₅₀值。

表1

實例編號	h-MGAT LCMS IC ₅₀ (nM)
1	17
2	20
3	9
4	17
5	38
6	4
7	12
8	33
9	16
10	5
11	12
12	24
13	6
14	54
15	4
16	18
17	26
18	52
19	17
20	4
21	7
22	3



實例編號	h-MGAT LCMS IC ₅₀ (nM)
23	4
24	114
25	24
26	19
27	8
28	348
29	84
30	5
31	38
32	25
33	11
34	295
35	353
36	52
37	6
38	43
39	23
40	2
41	235
42	8
43	20
44	7
45	17
46	81
47	16
48	47
49	35
50	16
51	3
52	10
53	89
54	59
55	62
56	13
57	37
58	13
59	4
60	34
61	45
62	8
63	5
64	6
65	4
66	22
67	1
68	1
69	9
70	2
71	12

實例編號	h-MGAT LCMS IC ₅₀ (nM)
72	4
73	2
74	17
75	23
76	72
77	29
78	25
79	3
80	40
81	43
82	2
83	6
84	119
85	27
86	166
87	98
88	67
89	6
90	8
91	23
92	6
93	179
94	4
95	88
96	7
97	42
98	22
99	4

本發明化合物具有作為MGAT2之抑制劑的活性，且因此可用於治療與MGAT2活性有關之疾病。經由調節MGAT2，本發明化合物較佳可用以調節，即增強或降低胰島素及/或腸激素(諸如GLP1、GIP、CCK、PYY、PP、澱粉素)之生產/分泌。

因此，可將本發明化合物投與哺乳動物、較佳人類，用於治療多種病狀及病症，其包括(但不限於)治療、預防或減緩糖尿病及相關病狀、與糖尿病相關之微血管併發症、與糖尿病相關之大血管併發症、心臟血管疾病、新陳代謝症候群及其組成病狀、炎症性疾病及其他疾病之進展。因此，咸信本發明化合物可用於預防、抑制或治療糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐受性異常、妊娠期糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、視網膜病、神經病變、腎病、創口癒合、動脈粥樣硬化

及其後遺症(急性冠狀動脈症候群、心肌梗塞、心絞痛、周邊血管疾病、間歇性跛行、心肌缺血、中風、心臟衰竭)、新陳代謝症候群、高血壓、肥胖症、血脂異常、血脂異常、高脂質血症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、低HDL、高LDL、脂質失調、PCOS及青光眼。

新陳代謝症候群或「X症候群」描述於Ford等人, *J. Am. Med. Assoc.*, 287:356-359 (2002)及Arbeeney等人, *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents*, 1:1-24 (2001)。

V. 醫藥組合物、調配物及組合

本發明化合物可藉由任何適合方式投與以用於本文所述用途，例如經口，諸如錠劑、膠囊(各包括持續釋放或延時釋放調配物)、丸劑、散劑、顆粒劑、酏劑、酹劑、懸浮液(包括奈米懸浮液、微米懸浮液、噴霧乾燥分散液)、糖漿及乳液；舌下；經頰；非經腸，諸如藉由皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射，或輸注技術(例如以無菌可注射水性或非水性溶液或懸浮液形式)；經鼻，包括投與鼻膜，諸如藉由吸入噴霧；局部，諸如以乳膏或軟膏形式；或經直腸，諸如以栓劑形式。其可單獨投與，但一般將連同基於所挑選之投藥途徑及標準醫藥規範所選擇之醫藥載劑一起投與。

術語「醫藥組合物」意謂包含本發明化合物與至少一種其他醫藥學上可接受之載劑組合之組合物。「醫藥學上可接受之載劑」係指用於將生物活性劑遞送至動物、尤其哺乳動物之此項技術中公認之介質，其包括(亦即)佐劑、賦形劑或媒劑，諸如稀釋劑、防腐劑、填充劑、流量調節劑、崩解劑、濕潤劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分散劑，其視投藥模式及劑型之性質而定。

醫藥學上可接受之載劑係根據多種因素來調配，此完全在一般

技術者之能力範圍內。此等因素包括(但不限於)：所調配活性劑之類型及性質；待投與含藥劑組合物之個體；組合物之所欲投藥途徑；及所靶向之治療適應症。醫藥學上可接受之載劑包括水性與非水性液體介質，以及多種固體及半固體劑型。此類載劑除活性劑之外可包括許多不同成分及添加劑，此類其他成分因一般熟習此項技術者熟知之多種原因包括在調配物中，例如使活性劑、黏合劑等穩定。適合之醫藥學上可接受之載劑的描述及其選擇所涉及之因素見於多種容易獲得之來源中，諸如Allen, L.V., Jr.等人, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (第2卷), 第22版, Pharmaceutical Press (2012)。

當然，本發明化合物之給藥方案將視已知因素而改變，該等因素為諸如特定藥劑之藥效學特徵及其投藥模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學病狀及體重；症狀之性質及程度；並行治療之種類；治療頻率；投藥途徑；患者之腎臟及肝臟功能；及所需效應。

經由通用指導，當用於指示效應時，各活性成分之日口服劑量將在每日約0.001至約5000 mg之間、較佳每日約0.01至約1000 mg之間且最佳每日約0.1至約250 mg之間的範圍內。靜脈內投藥時，在恆定速率輸注期間最佳劑量將在每分鐘約0.01至約10 mg/kg之範圍內。本發明化合物可以單一日劑量投與，或總日劑量可以每日兩次、三次或四次之分次劑量投與。

化合物通常與關於所欲投藥形式(例如口服錠劑、膠囊、酏劑及糖漿)所適當選擇且符合習知醫藥規範之適合醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(總而言之本文稱為醫藥載劑)混合投與。

適於投與之劑型(醫藥組合物)每劑量單位可含有約1毫克至約2000毫克之活性成分。在此等醫藥組合物中，活性成分一般以按組合物之總重量計約0.1重量%至95重量%之量存在。

經口投與之典型膠囊含有至少一種本發明化合物(250 mg)、乳糖(75 mg)及硬脂酸鎂(15 mg)。使混合物穿過60目篩且將其裝入1號明膠膠囊中。

典型可注射製劑藉由將至少一種本發明化合物(250 mg)無菌置於小瓶中、無菌冰凍乾燥且密封來產生。為了使用，使小瓶之內容物與2 mL生理鹽水混合以產生可注射製劑。

本發明在其範疇內包括包含治療有效量之至少一種本發明化合物，單獨或與醫藥載劑組合作為活性成分之醫藥組合物。視情況，本發明化合物可單獨、與本發明之其他化合物組合或與一或多種例如抗糖尿病劑或其他醫藥活性物質之其他治療劑組合使用。

本發明化合物可與其他MGAT2抑制劑或一或多種適用於治療前述病症之其他適合治療劑組合使用，該等適合治療劑包括：抗糖尿病劑、抗高血糖劑、抗高胰島素血症劑、抗視網膜病變劑、抗神經病劑、抗腎病劑、抗動脈粥樣硬化劑、抗缺血劑、抗高血壓劑、抗肥胖劑、抗血脂異常劑、抗高脂質血症劑、抗高三酸甘油酯血症劑、抗高膽固醇血症劑、抗再狹窄藥劑、降脂劑、減食慾劑及食慾抑制劑。

需要時，本發明化合物可與一或多種其他類型之抗糖尿病劑及/或一或多種其他類型之治療劑組合使用，其可經口以同一劑型、以各別口服劑型或藉由注射投與。可視情況與本發明之MGAT2抑制劑組合使用之其他類型之抗糖尿病劑可為一種、二種、三種或三種以上抗糖尿病劑或抗高血糖劑，其可經口以同一劑型、以各別口服劑型或藉由注射投與以產生其他藥理學益處。

與本發明化合物化合物組合使用之抗糖尿病劑包括(但不限於)胰島素促泌素或胰島素增感劑、其他MGAT2抑制劑或其他抗糖尿病劑。此等藥劑包括(但不限於)二肽基肽酶IV (DPP4)抑制劑(例如西他列汀、沙格列汀、阿格列汀、維格列汀及其類似物)、雙胍(例如二甲

雙胍、苯乙雙胍及其類似物)、磺醯脲(例如格列苯脲、格列美脲、格列吡嗪及其類似物)、葡萄糖苷酶抑制劑(例如醣祿、米格列醇及其類似物)、PPAR γ 促效劑(諸如噻唑啉二酮，例如羅格列酮、吡格列酮及其類似物)、PPAR α/γ 雙重促效劑(例如莫格列紮、替格列紮、阿格列紮及其類似物)、葡萄糖激酶活化劑(如Fyfe, M.C.T.等人, *Drugs of the Future*, 34(8):641-653 (2009)中所述且以引用的方式併入本文中)、GPR40受體調節劑、GPR119受體調節劑(MBX-2952、PSN821、APD597及其類似物)、SGLT2抑制劑(達格列淨、坎格列淨、瑞格列淨及其類似物)、澱粉素類似物(諸如普蘭林肽)及/或胰島素。對治療糖尿病之當前及新興療法之評述可見於：Mohler, M.L.等人, *Medicinal Research Reviews*, 29(1):125-195 (2009)及Mizuno, C.S.等人, *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008)。

本發明化合物亦可視情況與治療糖尿病併發症之藥劑組合使用。此等藥劑包括PKC抑制劑及/或AGE抑制劑。

本發明化合物亦可視情況與一或多種諸如以下之厭食劑組合使用：安非拉酮、苯甲曲秦、苯丁胺、奧利司他、諾美婷、氯卡色林、普蘭林肽、托吡酯、MCHR1受體拮抗劑、胃泌酸調節素、納曲酮、澱粉素肽、NPY Y5受體調節劑、NPY Y2受體調節劑、NPY Y4受體調節劑、西替利司他、5HT2c受體調節劑及其類似物。結構I之化合物亦可與諸如以下之升糖素樣肽-1受體(GLP-1R)之促效劑組合使用：艾塞那肽、利拉魯肽、GPR-1 (1-36)醯胺、GLP-1 (7-36)醯胺、GLP-1 (7-37)(如Habener之美國專利第5,614,492號中所揭示，其揭示內容以引用的方式併入本文中)，其可經由注射、鼻內或藉由經皮或經頰裝置投與。對治療肥胖症之當前及新興療法之評述可見於：Melnikova, I.等人, *Nature Reviews Drug Discovery*, 5:369-370 (2006)；Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8:833-834 (2009)；Obici, S.,

Endocrinology, 150(6):2512-2517 (2009) ; 及 Elangbam, C.S., *Vet. Pathol.*, 46(1):10-24 (2009) 。

本發明化合物亦可視情況與一或多種諸如以下之其他類型之治療劑組合使用：DGAT化合物、降LDL劑(諸如司他汀(HMG CoA還原酶之化合物)或膽固醇吸收之化合物)、PCSK9之調節劑、增加HDL之藥物(諸如CETP化合物)。

上述其他治療劑在與本發明化合物組合使用時可例如以醫師桌上參考手冊(*Physicians' Desk Reference*)中所指示、如上述專利中所述或如由一般技術者以其他方式所確定之彼等量使用。

特定言之，當以單一劑量單位的形式提供時，在經組合之活性成分之間存在化學相互作用之可能性。出於此原因，當將本發明化合物及第二治療劑組合為單一劑量單位時，其經調配以使得儘管將活性成分組合為單一劑量單位，但使活性成分之間的物理接觸減至最小(亦即，減少)。舉例而言，一種活性成分可包覆腸溶包衣。藉由使活性成分中之一者包覆腸溶包衣，不僅可使經組合之活性成分之間的接觸減至最小，而且可控制此等組分中之一者在胃腸道中之釋放以使得此等組分中之一者並不在胃中釋放而是在腸中釋放。活性成分中之一者亦可經影響整個胃腸道中之持續釋放的物質包覆且亦用來使經組合之活性成分之間的物理接觸減至最小。此外，持續釋放之組分可另外包覆腸溶包衣以使得此組分之釋放僅在腸中發生。又一方法將涉及調配組合產物，其中一種組分包覆有持續及/或腸釋放之聚合物，且另一種組分亦包覆聚合物(諸如低黏度等級之羥丙基甲基纖維素(HPMC)或此項技術中已知之其他適當物質以進一步分隔活性組分。聚合物包覆用來形成與其他組分相互作用之另一障壁。

使本發明之組合產物之組分(無論是以單一劑型投與或以獨立形式但以相同方式同時投與)之間的接觸減至最小之此等以及其他方式

一旦本揭示案提供即為對熟習此項技術者而言顯而易見的。

本發明化合物可單獨或與一或多種其他治療劑組合投與。「組合投與」或「組合療法」意謂將本發明化合物與一或多種其他治療劑共同投與所治療之哺乳動物中。當組合投與時，各組分可同時投與或以任何次序在不同時間點依序投與。因此，各組分可單獨但在時間上充分接近地投與以提供所需治療作用。

在與MGAT2酶有關之測試或分析中，本發明化合物亦適用作標準物或參比化合物，例如用作品質標準物或對照。此類化合物可以商業套組提供，例如用於與MGAT2或抗糖尿病活性有關之醫藥研究。舉例而言，本發明之化合物可用作分析中之參比以將其已知活性與具有未知活性之化合物作比較。尤其若測試化合物為參比化合物之衍生物，則此情況將使實驗者確保分析適當進行且提供用於比較之基礎。當開發新的分析或方案時，可使用本發明化合物測試其效用。

本發明化合物亦可用於與MGAT2有關之診斷分析中。

本發明亦涵蓋一種製品。如本文所用，製品意欲包括(但不限於)套組及封裝。本發明之製品包含：(a)第一容器；(b)安置於該第一容器內之醫藥組合物，其中該組合物包含：第一治療劑，該第一治療劑包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽形式；及(c)藥品說明書，其規定醫藥組合物可用於治療及/或預防與MGAT2有關之多種疾病或病症(如先前所定義)。在另一個實施例中，藥品說明書規定醫藥組合物可與第二治療劑組合(如先前所定義)使用以治療及/或預防與MGAT2有關之多種疾病或病症。製品可進一步包含：(d)第二容器，其中組分(a)及(b)安置於該第二容器內且組分(c)安置於該第二容器內部或外部。位於第一及第二容器內意謂各別容器將物品固持在其邊界內。

第一容器為用於容納醫藥組合物之收容器。此容器可用於製



造、儲存、運輸及/或個別/成批出售。第一容器意欲涵蓋瓶、罐、小瓶、燒瓶、注射器、管(例如用於乳膏製劑)或任何其他用於製造、容納、儲存或分配醫藥產品之容器。

第二容器為用於容納第一容器及視情況存在之藥品說明書之容器。第二容器之實例包括(但不限於)盒子(例如紙板或塑膠盒)、板條箱、紙箱、袋子(例如紙袋或塑膠袋)、囊及包。藥品說明書可經由膠帶、膠水、卡釘或其他附著方法以物理方式附著於第一容器外部，或可將其放置於第二容器內部而不藉助於任何物理方式附著於第一容器。或者，藥品說明書位於第二容器外部。當位於第二容器外部時，藥品說明書較佳經由膠帶、膠水、卡釘或其他附著方法以物理方式附著。或者，其可與第二容器外部相鄰或接觸而非以物理方式附著。

藥品說明書為陳述與位於第一容器內之醫藥組合物相關之資訊的標記、標籤、標誌等。所陳述之資訊將通常由管理其中製品待出售之地區的管理機構(例如美國食品及藥物管理局(United States Food and Drug Administration))來確定。較佳地，藥品說明書明確陳述醫藥組合物已核准用於之適應症。藥品說明書可由人可讀取含於其中或其上之資訊的任何材料製成。較佳地，藥品說明書為其上已形成(例如經印刷或施用)所需資訊之可印刷材料(例如紙張、塑膠、紙板、箔片、背黏性紙張或塑膠等)。

本發明之其他特徵將於以下例示性實施例之描述過程中變得顯而易見，該等例示性實施例係為說明本發明而給出，而不意欲限制本發明。

VI. 實例

提供以下實例作為本發明之部分範疇及特定實施例之說明且不意謂限制本發明之範疇。除非另外指出，否則縮寫及化學符號具有其通常及慣用之含義。除非另外指出，否則本文所述之化合物使用本文

揭示之流程及其他方法來製備、分離及表徵，或可使用本文揭示之流程及其他方法來製備。

用於表徵或純化實例之HPLC/MS、製備型/分析型HPLC及對掌性分離方法。

分析型HPLC/MS (除非另外說明)經Shimadzu SCL-10A液相層析儀及Waters MICROMASS[®] ZQ質譜儀(去溶劑化氣體：氮氣；去溶劑化溫度250℃；離子源溫度：120℃；正電噴霧條件)使用以下方法來進行：

經2 min 0%至100%溶劑B之線性梯度，並保持於100% B 1分鐘，
或

經4 min 0%至100%溶劑B之線性梯度，並保持於100% B 1分鐘；
220 nm下之UV觀測；

管柱：PHENOMENEX[®] Luna C18 (2) 30 mm×4.6 mm；5 μ粒子
(加熱至40℃之溫度)；

流速：1.0 mL/min (2 min梯度)或0.8 mL/min (4 min梯度)；

溶劑A：10% CAN、90%水、0.1% TFA；或10% MeOH、90%
水、0.1% TFA；及

溶劑B：90% CAN、10%水、0.1% TFA；或90% MeOH、10%
水、0.1% TFA。

製備型HPLC (除非另外說明)經Shimadzu SCL-10A液相層析儀在
如熟習此項技術者所確定經10至30 min 20%至100%溶劑B之線性梯
度，並且保持於100%溶劑B 2至5 min下進行；

220 nm下之UV觀測；

管柱：PHENOMENEX[®] Luna Axia 5 μ C18 30×100 mm；

流速：20 mL/min；

溶劑A：10% ACN、90%水、0.1% TFA；或10% MeOH、90%



水、0.1% TFA；及

溶劑B：90% ACN、10%水、0.1% TFA；或90% MeOH、10%水、0.1% TFA。

製備型對掌性SFC層析(除非另外說明)經Berger Multigram II SFC層析儀使用以下方法中之一者進行：

製備型對掌性SFC方法A：

管柱：CHIRALCEL[®] OD-H，30×250 mm ID，5 μ

流速：90 mL/min，100巴BP，40℃

移動相：15%甲醇/85% CO₂

偵測器波長：254 nm

注射體積及樣品溶液：0.5 mL 4.65 g於35 mL甲醇中之溶液(133 mg/mL)。

製備型對掌性SFC方法B：

儀器：Berger SFC MGII (HPW-2501)。

管柱：CHIRALPAK[®] IA 25×3 cm ID，5 μm

流速：85.0 mL/min

移動相：85/15/0.1，CO₂/IPA/DEA，150巴

偵測器波長：225 nm (λ_{max})。

樣品製備及注射體積：300 μL之約13 mg/0.5 mL IPA (約26 mg/mL)。

製備型對掌性SFC方法C：

管柱：CHIRALPAK[®] IA 25×3 cm ID，5 μm

流速：90 mL/min

移動相：85/15/0.1，CO₂/MeOH/DEA，150巴

偵測器波長：270 nm (λ_{max})。

樣品製備及注射體積：300 μL之約90 mg/2 mL MeOH (約45

mg/mL)。

製備型對掌性SFC方法D：

流速：40 mL/min，100巴，35℃

移動相：20%甲醇/80% CO₂

偵測器波長：224 nm ($\lambda_{\max}$)。

注射體積：300 μ L

樣品製備：將10 mg溶解於0.5 mL MeCN中(20 mg/mL)。

將17 mg溶解於0.5 mL MeCN中(34 mg/mL)。

分析型對掌性SFC層析(除非另外說明)經Aurora分析型SFC或Berger分析型SFC使用以下方法中之一者進行：

分析型對掌性SFC方法A：

管柱：CHIRALCEL[®] OD-H，4.6×250 mm ID，5 μ m

流速：3.0 mL/min，100巴BP，35℃

移動相：15%甲醇/85% CO₂

偵測器波長：220 nm

樣品溶液：於甲醇中1 mg/mL (濃縮/復原)。

注射體積：10 μ L

分析型對掌性SFC方法B：

管柱：CHIRALPAK[®] IA 250×4.6 mm ID，5 μ m

流速：2.0 mL/min

移動相：85/15/0.1，CO₂/IPA/DEA，150巴

偵測器波長：225 nm ($\lambda_{\max}$)。

注射體積：10 μ L

分析型對掌性SFC方法C：

管柱：CHIRALPAK[®] IA 250×4.6 mm ID，5 μ m

流速：3.0 mL/min



移動相：65/35/0.1，CO₂/MeOH/DEA，150巴

偵測器波長：270 nm ($\lambda_{\max}$)。

注射體積：10 μ L

分析型對掌性SFC方法D：

管柱：CHIRALCEL[®] OD，250×4.6 mm ID，10 μ m

流速：2.0 mL/min，100巴，35°C

移動相：20%甲醇/80% CO₂

偵測器波長：223 nm

注射體積：10 μ L

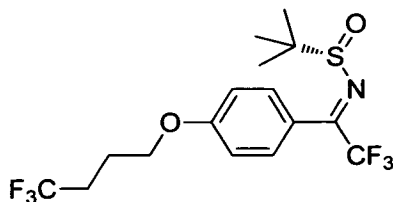
用於表徵實例之NMR

¹H NMR光譜(除非另外說明)由JEOL[®]或布魯克傅里葉變換分光儀(Bruker Fourier transform spectrometer)在400 MHz或500 MHz下操作來獲得。在一些情況下，用400 MHz布魯克傅里葉變換分光儀進行¹H-nOe實驗以進行區位化學說明。

光譜資料報導為化學位移(多重性、氫數目、以Hz計之偶合常數)且對於¹H NMR光譜相對於內部標準物(四甲矽烷=0 ppm)以ppm (δ 單位)報導，或參比於剩餘溶劑峰(對於CD₃SOCD₂H為2.49 ppm，對於CD₂HOD為3.30 ppm，對於CHD₂CN為1.94，對於CHCl₃為7.26 ppm，對於CDHCl₂為5.32 ppm)。

微波檢測儀錶用於加熱反應物。

BIOTAGE[®]引發器2.5，最高功率為400 W，反應物體積範圍為0.2 mL至10 mL。在特定製造用於此儀器之密封壓力容器中運作反應物。
中間物1. (*S,E*)-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)亞乙基)丙烷-2-亞磺醯胺



中間物1A. 4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯甲醛：在0℃下在氬氣下經15 min向4-羥基苯甲醛(20 g, 164 mmol)及4,4,4-三氟丁-1-醇(25 g, 195 mmol)於無水CH₂Cl₂ (500 mL)中之溶液中添加PPh₃ (51.5 g, 196 mmol)於CH₂Cl₂ (200 mL)中之溶液，且接著逐滴添加含DIAD (36.4 g, 180 mmol)之無水CH₂Cl₂ (150 mL)。在0℃下攪拌混合物0.5 h。使反應物升溫至室溫且再攪拌3 h。真空移除溶劑且用CH₂Cl₂濕磨殘餘物三次以移除不可溶固體。使合併之CH₂Cl₂洗滌液濃縮且藉由矽膠層析(330 g矽膠，用含EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物，得到呈淺棕色油狀之中間物2A (27 g, 71%)。LCMS分析，C₁₁H₁₁F₃O₂之計算值為232.20，實驗值為[M+H] 233.0。

中間物1B. 2,2,2-三氟-1-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)乙醇：向中間物1A (26.7 g, 114 mmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷(16.9 g, 119 mmol)於無水DME (112 mL)中之溶液中添加CsF (500 mg, 3.29 mmol)。在室溫下攪拌反應物16 h。向混合物中添加4 N HCl水溶液(114 mL)且在室溫下攪拌反應物2.5 h。用EtOAc (300 mL)稀釋反應物且依序用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。經無水MgSO₄乾燥有機相，過濾且濃縮，得到呈油狀之中間物1B (42.5 g, 122%)。粗產物未經進一步純化即可使用。LCMS分析，C₁₂H₁₂F₆O₂之計算值為302.21，實驗值為[M-H] 301.2。

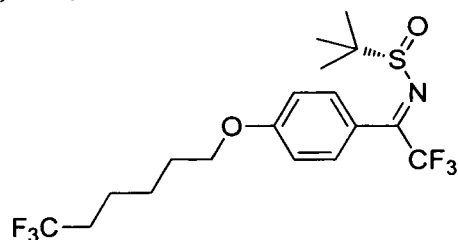
中間物1C. 2,2,2-三氟-1-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)乙酮：在0℃下向中間物1B (115 mmol)於無水CH₂Cl₂ (320 mL)中之溶液中逐份添加戴斯馬丁高碘烷(50.2 g, 118 mmol)。在0℃下攪拌反應物0.5 h，接著在室溫下攪拌3 h。向反應物中添加100 mL飽和Na₂CO₃水溶液及250



mL EtOAc。再攪拌反應物2 h。藉由過濾移除不可溶物質。分離各層。用飽和 Na_2CO_3 水溶液洗滌有機層。移除靜置隔夜時形成之額外固體。用飽和 NaCl 水溶液洗滌有機溶液，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到暗棕色液體，藉由矽膠層析(220 g矽膠，用含EtOAc之己烷溶離)純化，得到呈無色油狀之中間物1C (26 g，76%)。

中間物 1: 向中間物1C (10 g，33.3 mmol)及(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(8.07 g，66.6 mmol)於THF (125 mL)中之溶液中添加四異丙氧基鈦(37.9 g，133 mmol)於THF (45 mL)中之溶液且在65°C下攪拌反應混合物4 h。真空移除反應溶劑，將殘餘物溶解於EtOAc (200 mL)中且用飽和 NaHCO_3 水溶液(150 mL)洗滌溶液。使大量所形成之固體經由CELITE®過濾且用EtOAc (2×140 mL)洗滌。用飽和 NaHCO_3 水溶液(100 mL)洗滌合併之EtOAc溶液，經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮，得到黃色油狀物，藉由層析(矽膠/己烷-EtOAc梯度)純化，得到呈黃色油狀之所需產物(9.64 g，71.7%)。

中間物2. (*S,E*)-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(4-(6,6,6-三氟己氧基)苯基)亞乙基)丙烷-2-亞磺醯胺



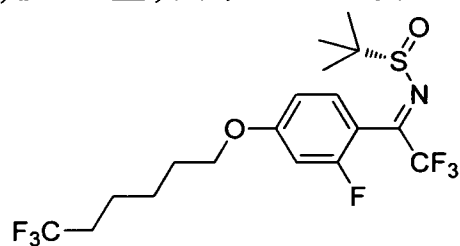
中間物2A. 4-(6,6,6-三氟己氧基)苯甲醛：向4-羥基苯甲醛(488 mg，4 mmol)及6-溴-1,1,1-三氟己烷(657 mg，3 mmol)於MeCN (10 mL)中之懸浮液中添加 K_2CO_3 (829 mg，6.00 mmol)。使所得混合物回流隔夜。濾出不可溶物質且用MeCN清洗。濃縮合併之濾出物，得到白色固體。使此白色固體分配於EtOAc與1 N NaOH溶液之間。分離有機層，用飽和 NH_4Cl 洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈澄清

液體狀之中間物2A。LCMS分析， $C_{13}H_{15}F_3O_2$ 之計算值為260.10，實驗值為[M+H] 261.0。

中間物2B. 2,2,2-三氟-1-(4-(6,6,6-三氟己氧基)苯基)乙酮：中間物2B使用類似於中間物1C之程序來製備，但其中改用中間物2A替換中間物1A。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 - 8.02 (m, 2 H), 6.99 - 6.97 (m, 1 H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.19 - 2.06 (m, 2 H), 1.92 - 1.82 (m, 2 H), 1.71 - 1.55 (m, 4 H)。

中間物2：向中間物2B (717 mg, 2.184 mmol)及(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(529 mg, 4.37 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加含四乙氧基鈦(1993 mg, 8.74 mmol)之THF (20 mL)。使所得混合物回流5 h。TLC (含20% EtOAc之己烷)指示起始酮完全消耗。蒸發溶劑得到黃色油狀物。將此黃色油狀物溶解於EtOAc中且接著用飽和 $NaHCO_3$ (25 mL)洗滌且經由CELITE®床過濾移除大量所形成之白色沈澱。用EtOAc清洗白色沈澱。再用飽和 $NaHCO_3$ 洗滌合併之EtOAc溶液，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由矽膠層析(40 g矽膠，用含EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物，得到中間物2 (620 mg, 66%)。

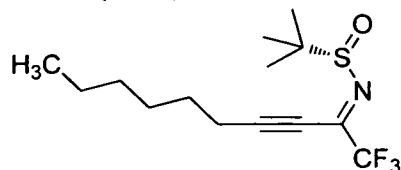
中間物3. (*S,E*)-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(2-氟-4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)亞乙基)丙烷-2-亞磺醯胺



中間物3使用類似於中間物1之程序來製備，但其中改用2-氟-4-羥基苯甲醛替換4-羥基苯甲醛。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.25 (m, 1H), 6.80 - 6.62 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 2.22 - 2.02 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.34 (s,

9H)。

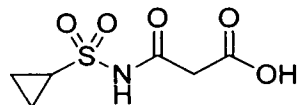
中間物4. (*S,E*)-2-甲基-*N*-(1,1,1-三氟癸-3-炔-2-亞基)丙烷-2-亞磺醯胺



中間物4A. 1,1,1-三氟癸-3-炔-2-酮：在-50℃至-60℃下將2.5 M *N*-丁基鋰(13.18 ml, 32.9 mmol)之己烷溶液逐滴添加至攪拌之辛-1-炔(3.3 g, 29.9 mmol)於THF (60 mL)之溶液中。使混合物達到-5℃，冷卻回-60℃，之後在-60℃至-55℃下添加2,2,2-三氟乙酸乙酯(4.68 g, 32.9 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。使混合物達到室溫且在室溫下攪拌45 min。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應混合物，且用DCM萃取。乾燥(MgSO₄)有機相且在室溫下真空濃縮，得到粗黃色油狀物4A (6.1 g, 29.6 mmol, 產率99%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.50 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 4H), 0.90 (t, *J*=6.9 Hz, 3H)。

中間物4使用類似於中間物1之程序來製備，但其中改用中間物4A替換中間物1C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.55 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.52 - 1.24 (m, 15H), 0.93 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

中間物5. 3-(環丙烷磺醯胺基)-3-側氧基丙酸



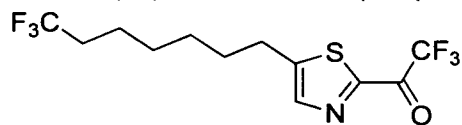
中間物5A. 3-氯-3-側氧基丙酸乙酯：使3-乙氧基-3-側氧基丙酸(1 g)於DCM (10 mL)中之溶液冷卻至0℃，且依序添加乙二醯氯(0.8 mL, 1.3當量)、幾滴DMF且在室溫下攪拌1.5 h。濃縮反應混合物且將產物即刻用於下一步驟中。

中間物5B. 3-(環丙烷磺醯胺基)-3-側氧基丙酸乙酯：在室溫下攪拌環丙烷磺醯胺(0.7 g, 5.78 mmol)及DBU (1.05 mL, 6.93 mmol)於

THF (10 mL)中之溶液20 min且冷卻至0°C且添加5A (1.13 g, 7.51 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用DCM稀釋混合物，用1N HCl洗滌，用DCM萃取水層(2次)，且乾燥(MgSO₄)合併之有機層且濃縮。使用ISCO急驟層析純化粗混合物，得到呈淺黃色固體狀之中間物5B (0.48 g, 2.040 mmol, 產率35.3%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.82 (br. s., 1H), 4.28 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 1.46 - 1.40 (m, 2H), 1.33 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.17 - 1.09 (m, 2H)。

中間物5：在室溫下攪拌3-(環丙烷磺醯胺基)-3-側氧基丙酸乙酯(0.48 g, 2.04 mmol)及單水合氫氧化鋰(0.17 g, 4.08 mmol)於THF (5 mL)及水(3 mL)中之混合物隔夜。使用1N HCl將反應物溶液之pH值調節至約6且用EtOAc萃取(3次)。接著使用硫酸銨使水層飽和且用EtOAc萃取(3次)，乾燥(MgSO₄)且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之3-(環丙烷磺醯胺基)-3-側氧基丙酸(0.4 g, 1.93 mmol, 產率95%)。LCMS分析，C₆H₉NO₅S之計算值為207.02，實驗值為[M+H] 207.9。

中間物6. 2,2,2-三氟-1-(5-(7,7,7-三氟庚基)噻唑-2-基)乙酮



中間物6A. 溴化三苯基(6,6,6-三氟己基)磷：在回流下攪拌三苯基磷(2.4 g, 9.13 mmol)及6-溴-1,1,1-三氟己烷(2 g, 9.13 mmol)於乙腈(75 mL)中之溶液72 h。將反應混合物濃縮成稠漿，用Et₂O (100 mL)濕磨。傾出Et₂O且真空乾燥殘餘物，得到呈白色固體狀之中間物6A (4.4 g, 9.13 mmol, 產率100%)。LCMS分析，C₂₄H₂₅F₃P之計算值為401.4，實驗值為[M+H] 401，¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.94 - 7.86 (m, 6H), 7.85 - 7.78 (m, 3H), 7.76 - 7.67 (m, 6H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.51



(m, 2H)

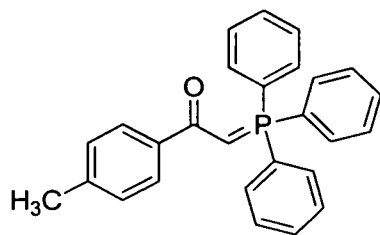
中間物6B. (E)-5-(7,7,7-三氟庚-1-烯-1-基)噻唑：將甲基鋰(1.6 M 乙醚溶液，5.17 mL，8.26 mmol)添加至中間物6A (4.72 g，9.02 mmol)於THF (34 mL)中之0℃懸浮液中且在0℃下攪拌溶液1 h。逐滴添加噻唑-5-甲醛(0.85 g，7.51 mmol)於THF (3 mL)中之溶液，使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用水(30 mL)淬滅反應混合物，用乙醚(2×30 mL)萃取產物，合併有機相且經MgSO₄乾燥複合物且濃縮。使用ISCO急驟層析純化粗混合物，得到呈淺黃色油狀之中間物6B (0.41 g，1.75 mmol，產率23.3%)。LCMS分析，C₁₀H₁₂F₃NS之計算值為235.3，實驗值為[M+H]⁺ 236.1，¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.74 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.61 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 2H)。

中間物6C：5-(7,7,7-三氟庚基)噻唑：將Pd/C (10%，0.47 g，0.44 mmol)添加至中間物6B (0.41 g，1.75 mmol)於MeOH (5 mL)及乙酸乙酯(5 mL)中之室溫溶液中且在H₂氛圍下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物經由矽藻土過濾，用乙酸乙酯(2×5 mL)洗滌矽藻土濾餅，且真空濃縮濾出物得到呈黃色油狀之中間物6C (0.35 g，1.48 mmol，產率84%)。LCMS分析，C₁₀H₁₄F₃NS之計算值為237.3，實驗值為[M+H]⁺ 238.1，¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.92 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.00 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 4H)。

中間物6：將中間物6C (0.35 g，1.48 mmol)於THF (7 mL)中之溶液逐滴添加至LDA於THF中之-78℃溶液(2M，1.48 mL，2.96 mmol)中且在-78℃下攪拌反應混合物30 min。逐滴添加2,2,2-三氟乙酸乙酯(0.315 g，2.2 mmol)且在-78℃下攪拌反應混合物1 h。用NH₄Cl水溶液

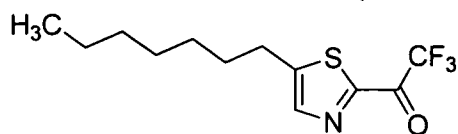
(10 mL)淬滅反應混合物，用EtOAc(2×15 mL)萃取產物，合併有機相且經MgSO₄乾燥複合物且濃縮。使用ISCO急驟層析純化粗產物，得到呈橙色油狀之2,2,2-三氟-1-(5-(7,7,7-三氟庚基)噻唑-2-基)乙酮(0.35 g, 1.06 mmol, 產率71.1%)。LCMS分析，C₁₂H₁₃F₆NOS之計算值為333.3，實驗值為[M+H] 334.1，¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.92 (s, 1H), 3.00 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 4H)。

中間物7. 1-(對甲苯基)-2-(三苯基亞磷基)乙酮



中間物7. 將2-溴-1-(對甲苯基)乙酮(7.72 g, 35.5 mmol)於THF (90 mL)中之溶液逐滴添加至三苯基磷(9.31 g, 35.5 mmol)於THF (330 mL)中之67°C溶液中且在67°C下攪拌反應混合物2.5 h。使反應混合物冷卻至室溫，過濾且用乙醚(2×20 mL)洗滌濾餅。將濾餅溶解於MeOH與水之1:1混合物(375 mL)中，用2N NaOH (41 mL)處理且在室溫下攪拌隔夜。自反應混合物真空移除MeOH且用二氯甲烷(2×125 mL)自殘餘物水溶液萃取產物。合併有機相且經MgSO₄乾燥複合物且真空濃縮，得到呈白色固體狀之中間物7 (9.9 g, 25.1 mmol, 產率70.7%)。LCMS分析，C₂₇H₂₃OP之計算值為394.4，實驗值為[M+H] 395.1，¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.90 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 6H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.52 - 7.45 (m, 6H), 7.18 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。

中間物8. 2,2,2-三氟-1-(5-庚基噻唑-2-基)乙酮



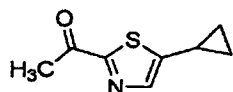
中間物8A. (*E*)-5-(庚-1-烯-1-基)噻唑：將甲基鋰(1.6 M 乙醚溶液, 9.11 mL, 14.58 mmol)添加至溴化己基三苯基磷(6.8 g, 15.91 mmol)於THF (60 mL)中之0°C 懸浮液中且在0°C 下攪拌溶液1 h。逐滴添加噻唑-5-甲醛(1.5 g, 13.26 mmol)於THF (15 mL)中之溶液, 在0°C 下攪拌反應混合物30 min。用水(30 mL)淬滅反應混合物, 用乙醚(2×30 mL)萃取產物, 合併有機相且經MgSO₄乾燥複合物且濃縮。使用ISCO急驟層析純化粗混合物, 得到呈淺黃色油狀之中間物8A (2.0 g, 11.05 mmol, 產率83%)。LCMS分析, C₁₀H₁₅NS之計算值為181.3, 實驗值為[M+H] 182.1, ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.56 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 2.36 (qd, *J*=7.4, 1.7 Hz, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 4H), 0.92 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

中間物8B：5-庚基噻唑：將Pd/C (10%, 1.47 g, 01.379 mmol)添加至中間物8A (1.0 g, 5.52 mmol)於MeOH (10 mL)及乙酸乙酯(10 mL)中之室溫溶液中且在H₂氛圍下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物經由矽藻土過濾, 用乙酸乙酯(2×10 mL)洗滌矽藻土濾餅, 且真空濃縮濾出物, 得到呈黃色油狀之中間物8B (0.796 g, 4.34 mmol, 產率79%)。LCMS分析, C₁₀H₁₇NS之計算值為183.3, 實驗值為[M+H] 184.1, ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 2.85 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.40 - 1.22 (m, 8H), 0.89 (t, *J*=6.9 Hz, 3H)。

中間物8：將中間物8B (0.70 g, 3.79 mmol)於THF (14 mL)中之溶液逐滴添加至LDA於THF中之-78°C 溶液(2M, 3.79 mL, 7.59 mmol)中且在-78°C 下攪拌反應混合物30 min。逐滴添加2,2,2-三氟乙酸乙酯(0.81 g, 5.69 mmol)且在-78°C 下攪拌反應混合物1 h。用NH₄Cl水溶液(30 mL)淬滅反應混合物, 用EtOAc(2×30 mL)萃取產物, 合併有機相

且經MgSO₄乾燥複合物且濃縮。使用ISCO急驟層析純化粗產物，得到呈黃色油狀之2,2,2-三氟-1-(5-庚基噻唑-2-基)乙酮(0.74 g, 2.64 mmol, 產率69.5%)。LCMS分析，C₁₂H₁₆F₃NOS之計算值為279.3，實驗值為[M+H] 280.0，¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.91 (s, 1H), 2.99 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.43 - 1.28 (m, 8H), 0.91 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

中間物9：1-(5-環丙基噻唑-2-基)乙酮



中間物9A. 5-環丙基-2-(1,1-二甲氧基乙基)噻唑：向5-溴-2-(1,1-二甲氧基乙基)噻唑(0.500 g, 1.983 mmol) (使用WO 2004/087699中所述之程序製備)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1) (0.162 g, 0.198 mmol)於THF (19.83 mL)中之經脫氣溶液中添加0.5 M 溴化環丙基鋅(II)之THF溶液(19.83 mL, 9.92 mmol)且再使反應混合物脫氣3次。接著在65℃下加熱反應混合物20 h，冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc萃取(3次)。用鹽水洗滌合併之有機相，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，己烷:EtOAc, 100:0至70:30)純化殘餘物，得到0.327 g (77 %)呈黃色油狀之中間物9A。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 6H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.09 - 0.96 (m, 2H), 0.78 - 0.66 (m, 2H)。LCMS分析，C₁₀H₁₅NO₂S之計算值為213.0，實驗值為[M+H-MeOH] 182.0。

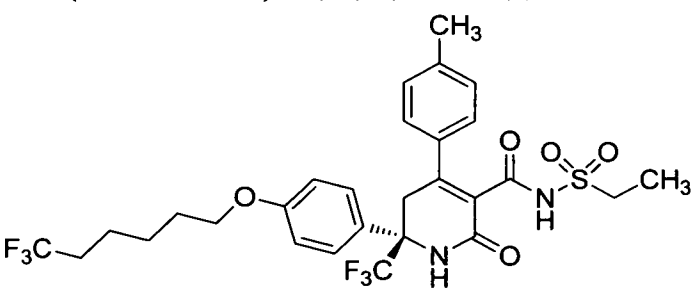
中間物9：向9A (327 mg, 1.533 mmol)於DCM (1.821 mL)中之溶液中添加TFA (1.181 mL, 15.33 mmol)及水(0.091 mL)且在室溫下攪拌反應混合物2 h。真空移除溶劑且將殘餘物溶解於DCM中，用飽和NaHCO₃、水及鹽水洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥有機相，過濾且濃縮。



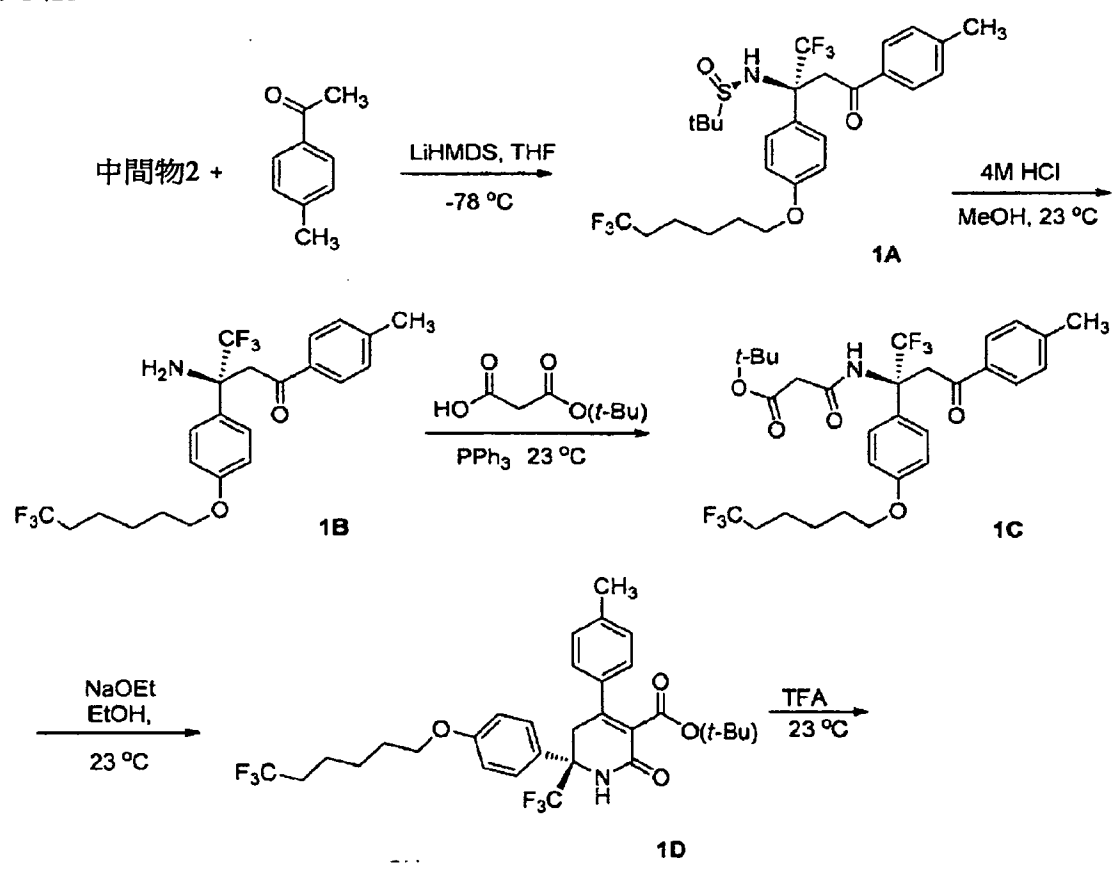
藉由急驟層析(矽膠，己烷:EtOAc，100:0至0:100)純化殘餘物，得到 0.189 g (74 %)呈黃色油狀之中間物9。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.24 - 2.06 (m, 1H), 1.24 - 1.13 (m, 2H), 0.93 - 0.80 (m, 2H)。LCMS分析，C₈H₉NOS之計算值為167.0，實驗值為 [M+H]⁺ 167.9。

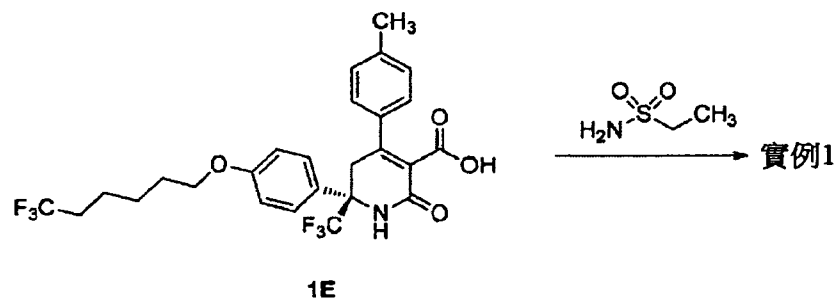
實例1

(S)-N-(乙磺醯基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺



合成流程1





1A. (S)-2-甲基-N-((S)-1,1,1-三氟-4-側氧基-4-對甲苯基-2-(4-(6,6,6-三氟己氧基)苯基)丁-2-基)丙烷-2-亞磺醯胺：使1-(對甲苯基)乙酮(609 mg, 4.31 mmol)於THF (10 mL)中之溶液冷卻至-78℃且向此溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺化鋰之溶液(4.31 mL, 4.31 mmol, 1M THF溶液)。在-78℃下攪拌所得混合物20 min, 且接著逐滴添加含中間物2 (620 mg, 1.437 mmol)之THF (3 mL)。在-78℃下攪拌所得混合物1.5 h, 且接著在0℃下1.5 h。用NH₄Cl淬滅反應物且濃縮。藉由矽膠層析(80 g矽膠, 用含EtOAc之己烷溶離)純化粗產物, 得到1A (482 mg, 59%), 係從矽膠管柱中較慢溶離出之非對映異構體。LCMS分析, C₂₇H₃₃F₆NO₃S之計算值為565.21, 實驗值為[M+H] 566.0。

1B. (S)-3-胺基-4,4,4-三氟-1-對甲苯基-3-(4-(6,6,6-三氟己氧基)苯基)丁-1-酮：向1A (482 mg, 0.852 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液 (1 mL, 4.00 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2 h且接著濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中, 用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾且濃縮, 得到呈無色油狀之中間物1B (386 mg, 58%), 未經進一步純化即用於後續反應。LCMS分析, C₂₃H₂₅F₆NO₂之計算值為461.18, 實驗值為[M+H] 461.9。

1C. (S)-3-側氧基-3-((1,1,1-三氟-4-側氧基-4-(對甲苯基)-2-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)丁-2-基)胺基)丙酸第三丁酯：將2,2,2-三氯乙腈(0.228 mL, 2.275 mmol)逐滴添加至3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙酸(0.304 g, 1.896 mmol)及三苯基膦(0.995 g, 3.79 mmol)於DCM (3

mL)中之溶液中且在室溫下攪拌1 h。接著，依序添加1B (0.35 g, 0.758 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液、吡啶(0.184 mL, 2.275 mmol)且在室溫下攪拌1.5 h。濃縮混合物且使用ISCO急驟層析純化粗物質，得到呈黃色油狀之1C (0.39 g, 0.646 mmol, 產率85%)。LCMS分析， $C_{30}H_{35}F_6NO_5$ 之計算值為603.24，實驗值為[M+H] 604.4。

1D. (S)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲酸第三丁酯：在室溫下攪拌1C (0.39 g, 0.646 mmol)及乙醇鈉之乙醇溶液(0.740 mL, 1.938 mmol)於乙醇(2 mL)中之混合物20 min。用DCM稀釋混合物，用1N HCl洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。使用ISCO急驟層析純化粗物質，得到呈淺黃色泡沫狀之1D (0.352 g, 0.601 mmol, 產率93%)。LCMS分析， $C_{30}H_{33}F_6NO_4$ 之計算值為585.23，實驗值為[M+H] 586.4。

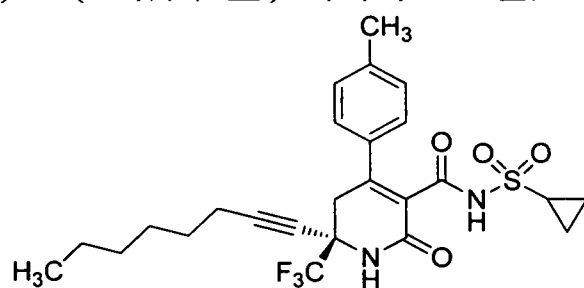
1E. (S)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲酸：在室溫下攪拌1D (0.35 g, 0.598 mmol)及TFA (1.5 mL, 19.47 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液4 h。濃縮反應混合物且用於下一步驟中。LCMS分析， $C_{26}H_{25}F_6NO_4$ 之計算值為529.17，實驗值為[M+H] 530.4。

實例1：將三聚氟氰(8.94 μ l, 0.104 mmol)添加至1E (55 mg, 0.104 mmol)及吡啶(8.40 μ l, 0.104 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌1 h。接著，逐滴添加乙磺醯胺(13.61 mg, 0.125 mmol)及DBU (0.017 mL, 0.114 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液且攪拌6.5 h。使反應混合物保持於-40°C隔夜。反應混合物經由CELITE®襯墊過濾，用DCM稀釋，依序用1N NaOH、2N HCl洗滌。用DCM萃取水層，合併有機層，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由製備型HPLC純化粗物質得到呈白色固體狀之實例1 (10.5 mg, 0.016 mmol, 產率15.80%)。LCMS分析， $C_{28}H_{30}F_6N_2O_5S$ 之計算值為620.18，實驗值為[M+H]

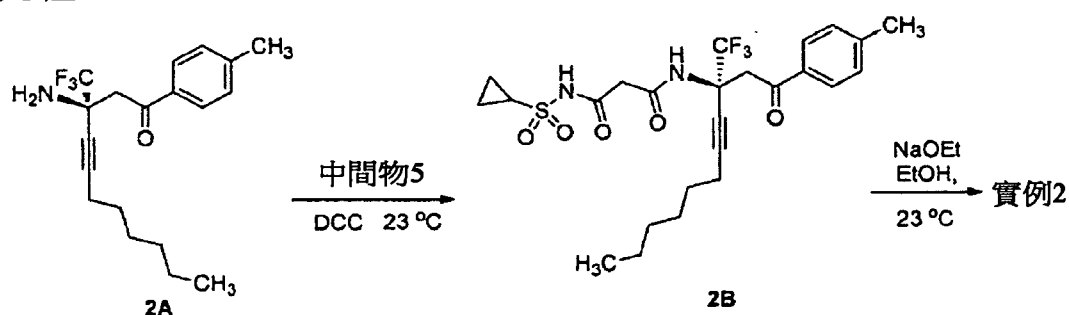
621.3。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.67 (br. s., 1H), 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.60 (br. s., 1H), 4.04 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.53, 3.52 (ABq, $J=18.7$, 2H), 3.38 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.74 - 1.56 (m, 4H), 1.37 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

實例2

(S)-N-(乙磺醯基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺



合成流程2



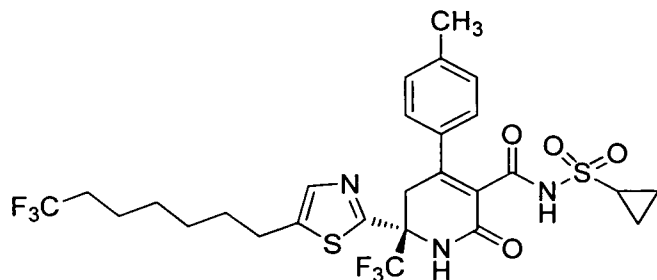
2A. (S)-3-胺基-1-(對甲苯基)-3-(三氟甲基)十一-4-炔-1-酮：2A以與實例1A及1B類似之方式利用亞磺醯胺中間物4作為起始物質來製備。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.39 - 1.14 (m, 8H), 0.86 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

2B. (S)-N1-(環丙基磺醯基)-N3-(1-側氧基-1-(對甲苯基)-3-(三氟甲基)十一-4-炔-3-基)丙二醯胺：將DCC (0.628 mL, 0.628 mmol)添加至2A (71 mg, 0.209 mmol)、中間物5 (65.0 mg, 0.314 mmol)及三乙

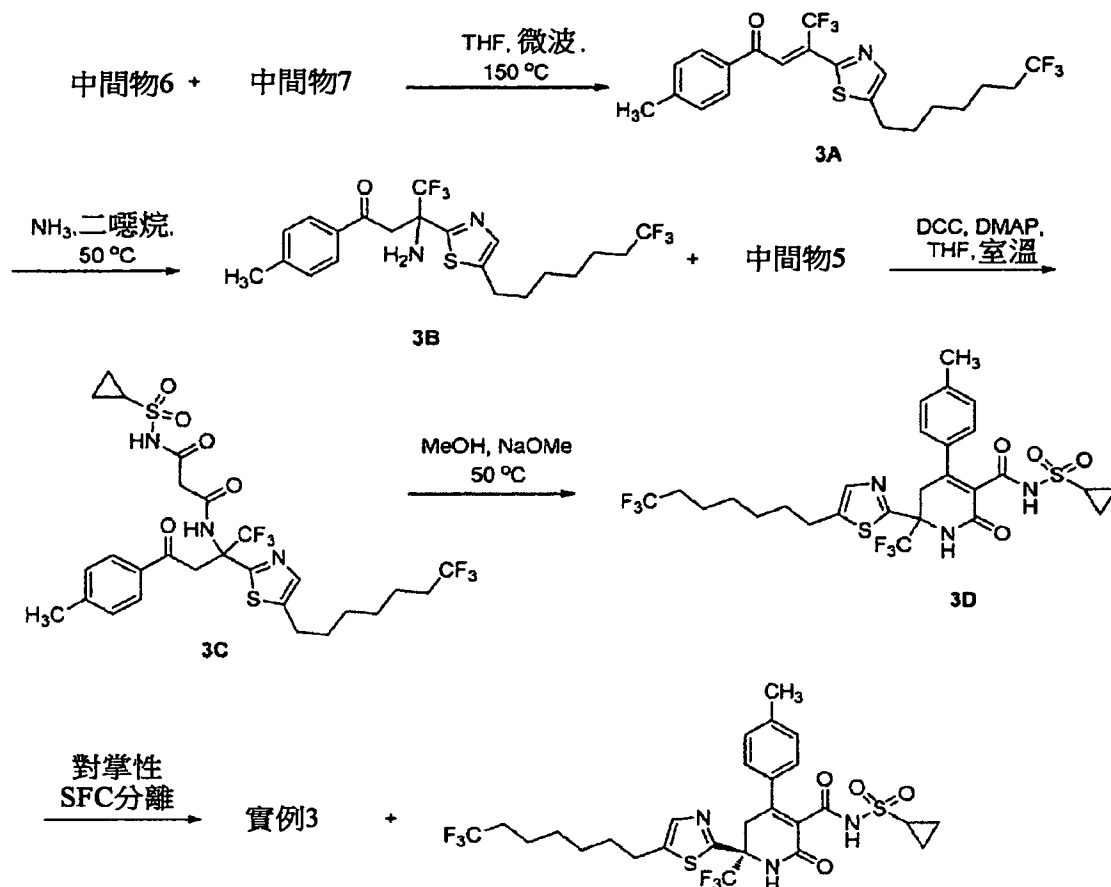
胺(0.087 mL, 0.628 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物且濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物得到2B (37 mg, 0.063 mmol, 產率30%)。LCMS分析, $C_{25}H_{31}F_3N_2O_5S$ 之計算值為528.19, 實驗值為[M+H] 529.4。

實例2：將乙醇鈉(78 μ l, 0.204 mmol)添加至2B (36 mg, 0.068 mmol)於乙醇中之溶液中且在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物且溶解於DCM (1 mL)中且添加TFA (0.5 mL), 攪拌30 min, 濃縮, 用DCM稀釋, 用1N HCl洗滌, 乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物得到呈白色固體狀之實例2B (30.5 mg, 0.058 mmol, 產率85%)。LCMS分析, $C_{25}H_{29}F_3N_2O_4S$ 之計算值為510.18, 實驗值為[M+H] 511.4。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.28, 3.26 (ABq, $J=19.4$ Hz, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.53 (dt, $J=14.8, 7.2$ Hz, 2H), 1.42 - 1.25 (m, 8H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.90 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。

實例3 ((*R*)-*N*-(環丙基磺醯基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(5-(7,7,7-三氟庚基)噻唑-2-基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺



合成流程3



3A. (E)-4,4,4-三氟-1-(對甲苯基)-3-(5-(7,7,7-三氟庚基)噻唑-2-基)丁-2-烯-1-酮：於微波中在150 °C下加熱中間物6 (0.35 g, 1.06 mmol) 及中間物7 (0.46 g, 1.17 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液30 min。濃縮反應混合物且使用ISCO急驟層析純化粗混合物，得到呈橙色油狀之中間物 **3A** (0.43 g, 0.964 mmol, 產率 91.1%)。LCMS 分析，C₂₁H₂₁F₆NOS之計算值為 449.5，實驗值為[M+H]⁺ 450.2，¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.81 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 4H)。

3B. 3-胺基-4,4,4-三氟-1-(對甲苯基)-3-(5-(7,7,7-三氟庚基)噻唑-2-基)丁-1-酮：在室溫下，將氨氣以適當速度鼓泡至**3A** (0.36 g, 0.792

mmol)於二噁烷(14 mL)中之溶液中5 min。在50℃下攪拌反應混合物6 h且濃縮。使用ISCO急驟層析純化粗混合物，得到呈淺黃色油狀之中間物 3B (0.18 g, 0.377 mmol, 產率 47.7%)。LCMS 分析， $C_{21}H_{24}F_6N_2OS$ 之計算值為466.5，實驗值為[M+H] 467.2， 1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.85 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.39 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.47 - 1.34 (m, 4H)。

3C. *N*1-(環丙基磺醯基)-*N*3-(1,1,1-三氟-4-側氧基-4-(對甲苯基)-2-(5-(7,7,7-三氟庚基)噻唑-2-基)丁-2-基)丙二醯胺：將DCC (0.133 g, 0.643 mmol)及DMAP (0.52 mg, 0.004 mmol)添加至中間物3B (0.1 g, 0.214 mmol)及中間物5 (0.089 g, 0.429 mmol)之室溫溶液中且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。過濾反應混合物，且用二氯甲烷(2×10 mL)洗滌濾餅。用1H HCl (5 mL)洗滌濾出物且經MgSO₄乾燥有機相且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之中間物C，其以『原樣』用於下一反應中。

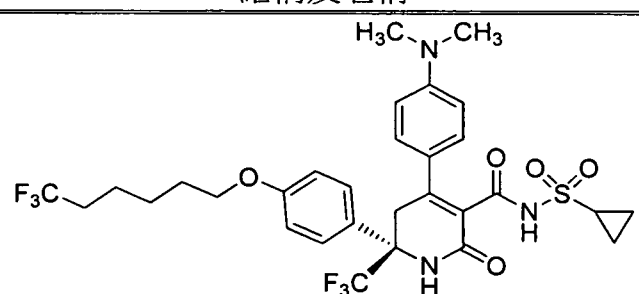
3D. *N*-(環丙基磺醯基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(5-(7,7,7-三氟庚基)噻唑-2-基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺。在50℃下攪拌3C (0.14 g, 0.214 mmol)及4M甲醇鈉之甲醇溶液(0.214 mL, 0.857 mmol)於甲醇(4 mL)中之混合物2 h。用DCM稀釋混合物，用1N HCl洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物得到呈白色固體狀之3D (0.038 g, 0.060 mmol, 產率 28%)。LCMS 分析， $C_{27}H_{29}F_6N_3O_4S_2$ 之計算值為637.7，實驗值為[M+H] 638.3。 1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 4H), 3.91 (d, $J=18.4$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J=18.7$ Hz, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m,

2H), 1.48 - 1.39 (m, 4H), 1.34 (dq, $J=6.6, 5.0$ Hz, 2H), 1.07 - 0.99 (m, 2H)。

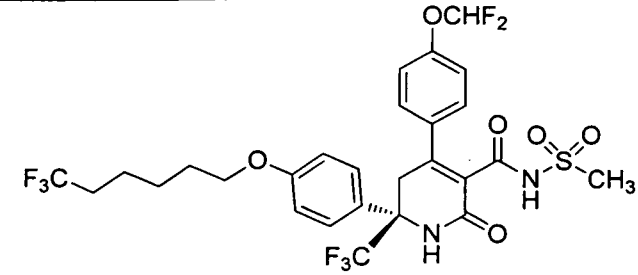
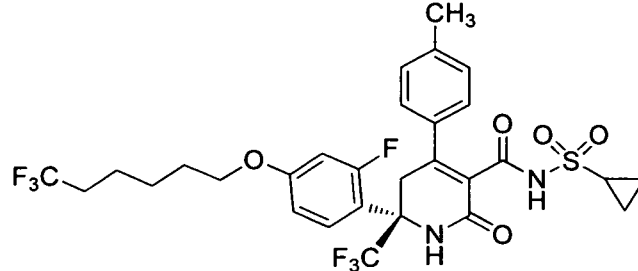
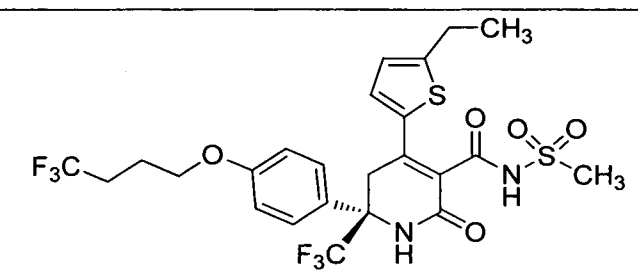
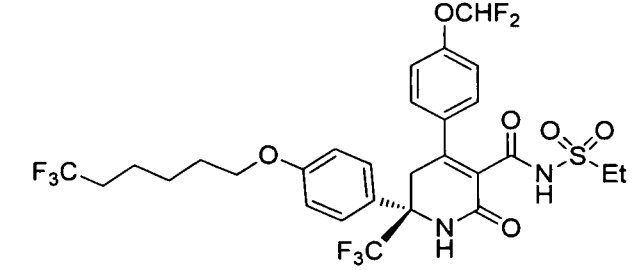
實例3：經由對掌性SFC純化將外消旋3D分成個別對映異構體：Burger Multigram II SFC，Chiralpak AS-H，30×250 mm，5微米管柱，移動相為15% MeOH/85% CO₂，流量為85 mL/min，150巴，40℃，偵測器波長為220 nm，得到呈白色固體狀之實例3 (12.4 mg，0.019 mmol，產率31.1%)。LCMS分析，C₂₇H₂₉F₆N₃O₄S₂之計算值為637.7，實驗值為[M+H]⁺ 638.3。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.54 (s, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 4H), 3.86 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 4H), 1.36 - 1.31 (m, 2H), 1.05 - 0.97 (m, 2H)。

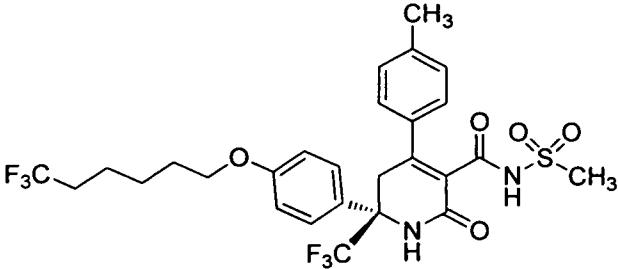
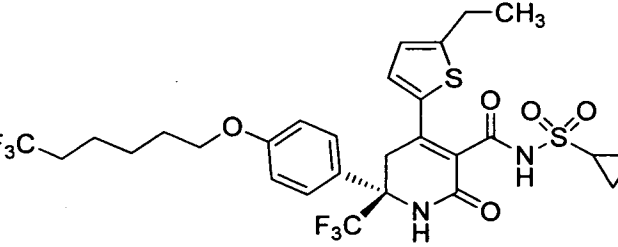
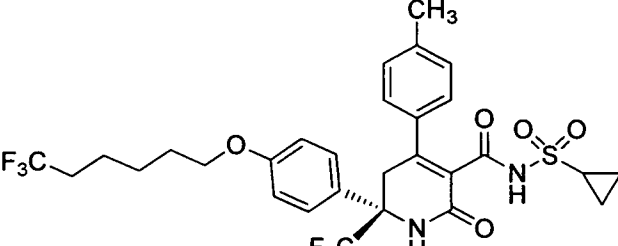
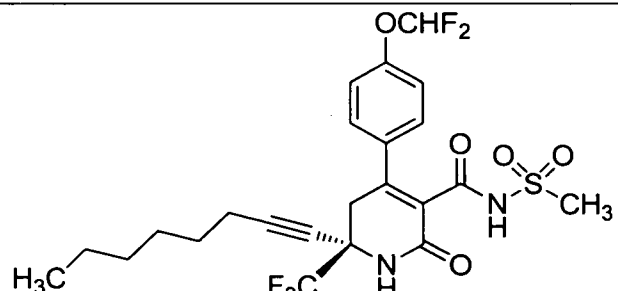
以下表2中之實例以與實例1、實例2或實例3中所述類似之類似方式來製備。除非另外指出，否則¹H NMR在400MHz、CDCl₃下進行量測。

表2

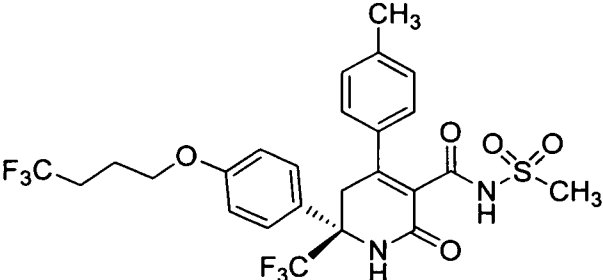
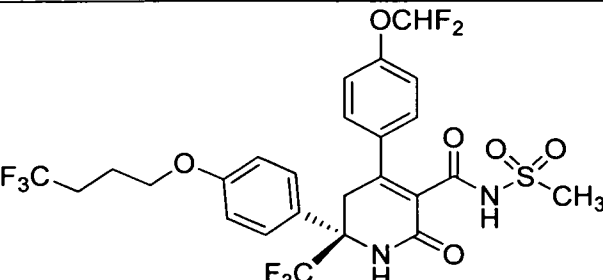
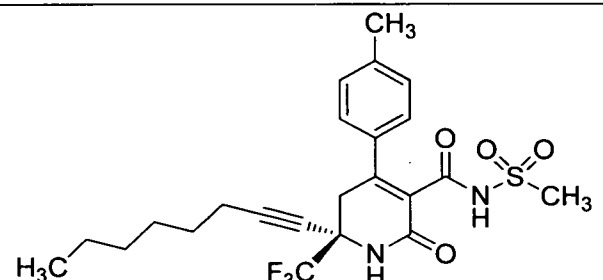
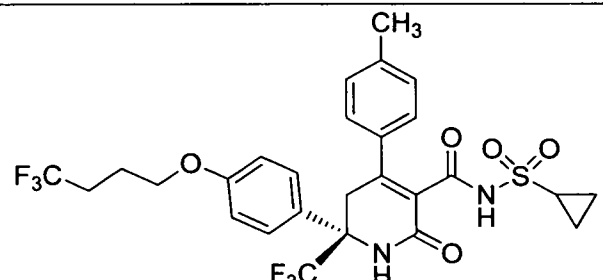
實例	結構及名稱	分析資料	
4	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-4-(4-(二甲基胺基)苯基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.41 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i>=7.7 Hz, 3H), 4.00 (t, <i>J</i>=6.2 Hz, 2H), 3.50, 3.49 (ABq, <i>J</i>=18.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.71 - 1.52 (m, 4H), 1.43 - 1.28 (m, 2H), 1.09 - 0.97 (m, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i>: 662.2 (M+H)⁺。	實例2



5	 (S)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(甲磺酰基)-2-(側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.40 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.16 (s, 4H), 6.98 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.56 (t, <i>J</i> =73.3 Hz, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 3.48 (ABq, <i>J</i> =19.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.85 (五重峰, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 1.73 - 1.54 (m, 4H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 659.4 (M+H) ⁺ 。	實例1
6	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-6-(2-氟-4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-2-(側氧基-4-(對甲苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.01 (br. s., 1H), 6.79 - 6.69 (m, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> =6.3 Hz, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> =18.9 Hz, 1H), 3.48 (d, <i>J</i> =18.7 Hz, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.52 (m, 4H), 1.37 - 1.30 (m, 2H), 1.02 (dt, <i>J</i> =8.1, 1.7 Hz, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 651.4 (M+H) ⁺ 。	實例2
7	 (S)-4-(5-乙基噻吩-2-基)-N-(甲磺酰基)-2-(側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.46 - 7.36 (m, 3H), 6.93 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.58, 3.56 (ABq, <i>J</i> =16.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.88 (q, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 599.3 (M+H) ⁺ 。	實例1
8	 (S)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(乙磺酰基)-2-(側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.40 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 4H), 6.98 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.83 (br. s., 1H), 6.55 (t, <i>J</i> =72.4 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 3.51, 3.44 (ABq, <i>J</i> =18.7 Hz, 2H), 3.35 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.72 - 1.54 (m, 4H), 1.35 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 673.4 (M+H) ⁺ 。	實例1

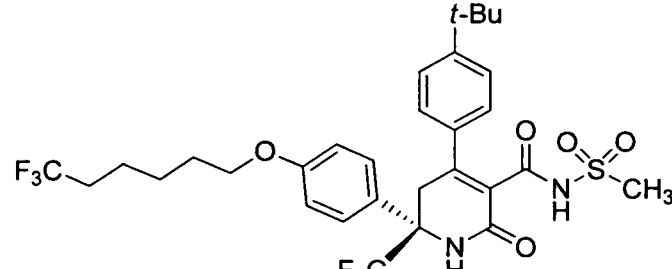
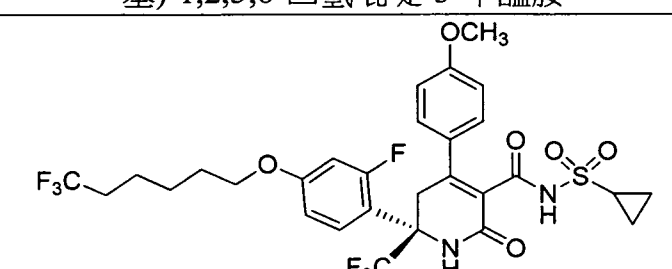
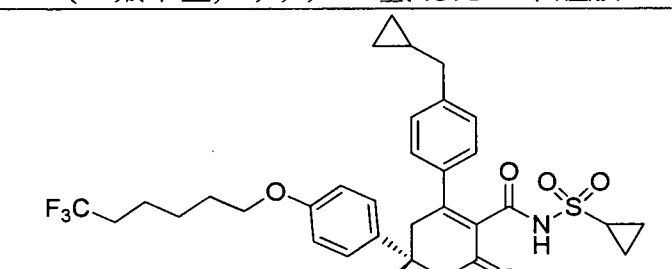
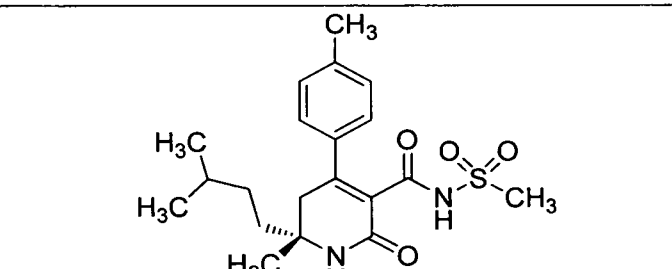
9	 (S)-N-(甲磺酰基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.41 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.01 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.50, 3.48 (ABq, J=18.7 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 4H)。 MS(ESI) m/z: 607.3 (M+H)⁺。	實例1
10	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-4-(5-乙基噻吩-2-基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.39 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.37 (br. s., 1H), 3.98 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.56, 3.54 (ABq, J=17.8 Hz, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.88 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.33 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.17 - 1.06 (m, 2H)。 MS(ESI) m/z: 653.3 (M+H)⁺。	實例2
11	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-6-(2-氟-4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.42 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.1 Hz, 3H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.50, 3.47 (ABq, J=18.3 Hz, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.71 - 1.52 (m, 4H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 1.06 - 0.95 (m, 2H)。 MS(ESI) m/z: 633.4 (M+H)⁺。	實例2
12	 (S)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(甲磺酰基)-6-(辛-1-炔-1-基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.57 (t, J=73.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.27 - 3.27 (m, 1H), 3.25 - 3.23 (m, 3H), 3.24, 3.23 (ABq, J=18.7 Hz, 2H), 2.26 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.42 - 1.25 (m, 6H), 0.90 (t, J=6.8 Hz, 3H)。 MS(ESI) m/z: 537.3 (M+H)⁺。	實例1

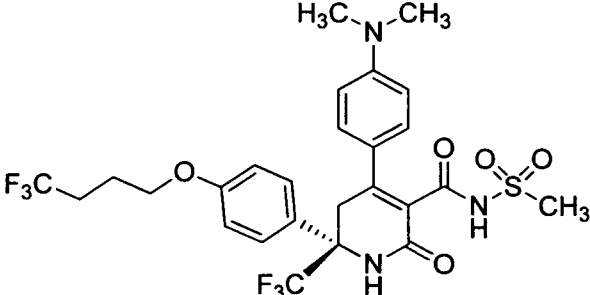
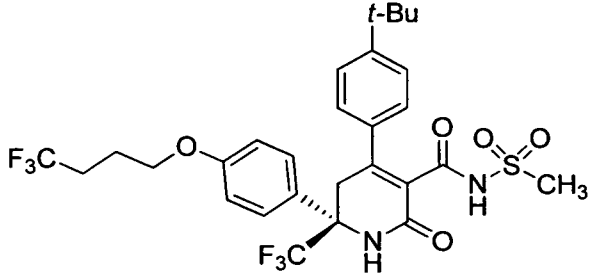
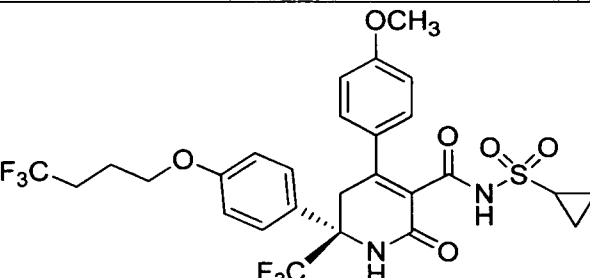
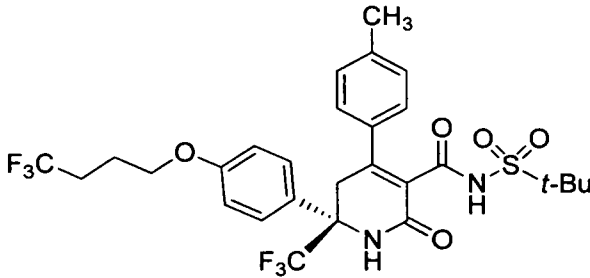


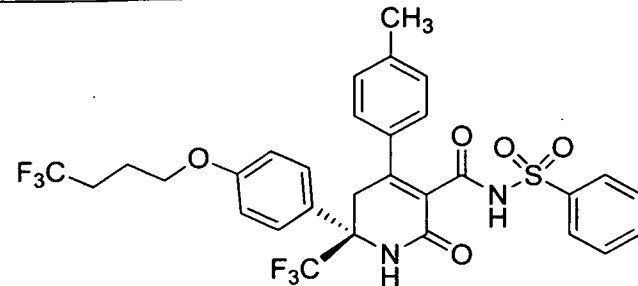
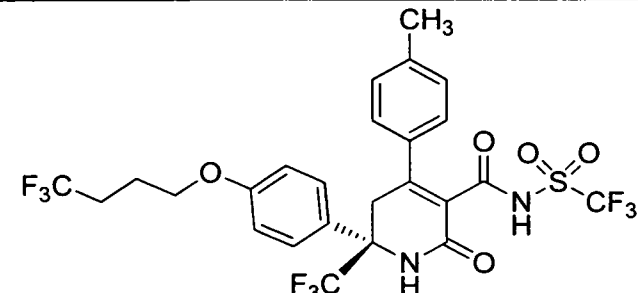
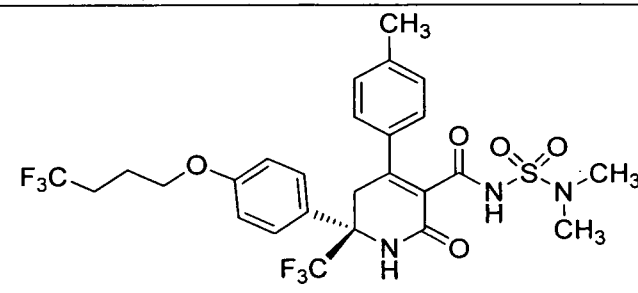
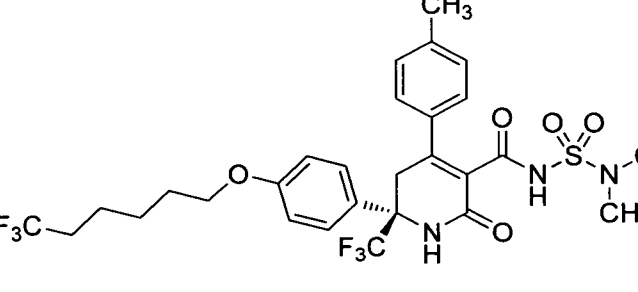
13	 (S)-N-(甲磺醯基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.50 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.23 (s, 4H), 6.98 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 4.07 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 5H), 2.10 - 1.98 (m, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 579.3 (M+H) ⁺ 。	實例1
14	 (S)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(甲磺醯基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.43 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.15 (s, 4H), 6.99 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.88 (br. s., 1H), 6.56 (t, <i>J</i> =73.1 Hz, 1H), 4.07 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.52, 3.45 (ABq, <i>J</i> =18.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 631.3 (M+H) ⁺ 。	實例1
15	 (S)-N-(甲磺醯基)-6-(辛-1-炔-1-基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 10.77 (br. s., 1H), 7.25 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.28, 3.27 (ABq, <i>J</i> =19.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 1.53 (五重峰, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 1.42 - 1.25 (m, 6H), 0.90 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 485.4 (M+H) ⁺ 。	實例1
16	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.43 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.49, 3.47 (ABq, <i>J</i> =18.9 Hz, 2H), 2.89 (tt, <i>J</i> =8.1, 4.7 Hz, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 5H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 605.3 (M+H) ⁺ 。	實例2

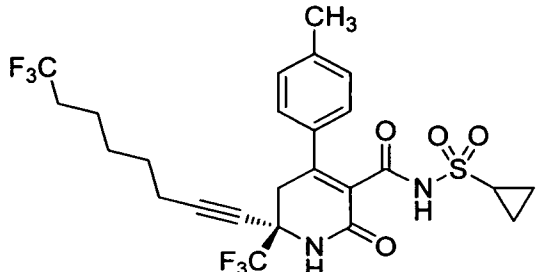
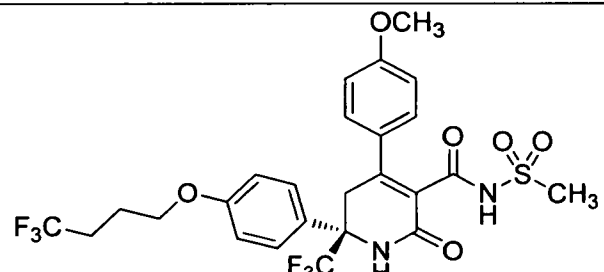
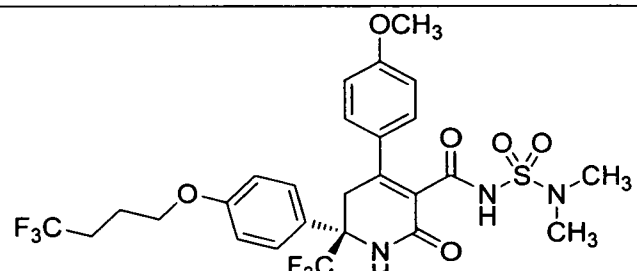
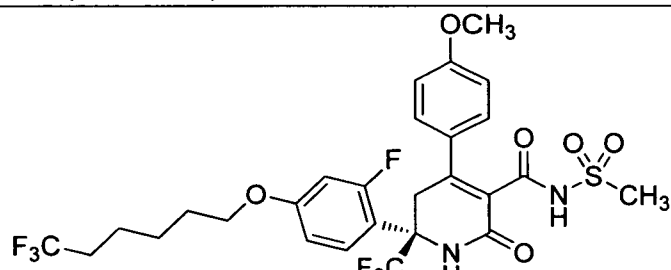
17	(S)-6-(4-(苯甲氧基)苯基)-N-(甲磺酰基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.49 - 7.31 (m, 7H), 7.21 (d, <i>J</i>=7.7 Hz, 2H), 7.06 (dd, <i>J</i>=8.4, 4.6 Hz, 4H), 6.48 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.50, 3.48 (ABq, <i>J</i>=19.4 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) . MS(ESI) <i>m/z</i>: 559.3 (M+H)⁺ .	實例1
18	(S)-N-(環丙基磺酰基)-6-甲氧基-2'-側氧基-6'-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6'-(三氟甲基)-1',2',5',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-3'-甲醯胺	¹H NMR: δ 8.11 (d, <i>J</i>=2.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.00 (d, <i>J</i>=9.0 Hz, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 5H), 3.52, 3.50 (ABq, <i>J</i>=18.9 Hz, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 4H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 2H) . MS(ESI) <i>m/z</i>: 650.3 (M+H)⁺ .	實例2
19	(S)-N-(乙磺酰基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.42 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i>=9.0 Hz, 2H), 6.47 (br. s., 1H), 4.07 (t, <i>J</i>=6.1 Hz, 2H), 3.50, 3.47 (ABq <i>J</i>=17.8 Hz, 2H), 3.35 (q, <i>J</i>=7.3 Hz, 2H), 2.41 - 2.28 (m, 5H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.35 (t, <i>J</i>=7.4 Hz, 3H) . MS(ESI) <i>m/z</i>: 593.3 (M+H)⁺ .	實例1
20	(S)-4-(4-(第三丁基)苯基)-N-(環丙基磺酰基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.44 - 7.39 (m, 4H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 6.97 (d, <i>J</i>=9.0 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.01 (t, <i>J</i>=6.2 Hz, 2H), 3.49 (t, <i>J</i>=18.5 Hz, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.53 (m, 4H), 1.39 - 1.26 (m, 11H), 1.07 - 0.95 (m, 2H) . MS(ESI) <i>m/z</i>: 675.5 (M+H)⁺ .	實例2

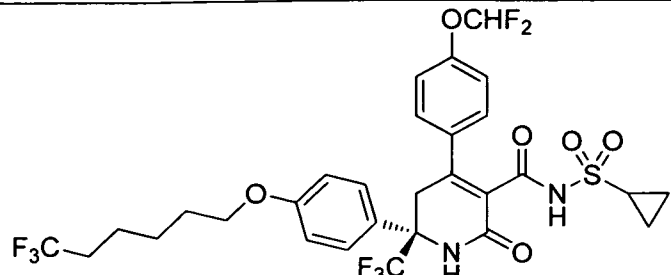
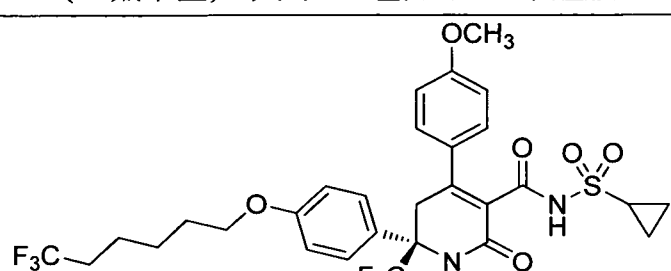
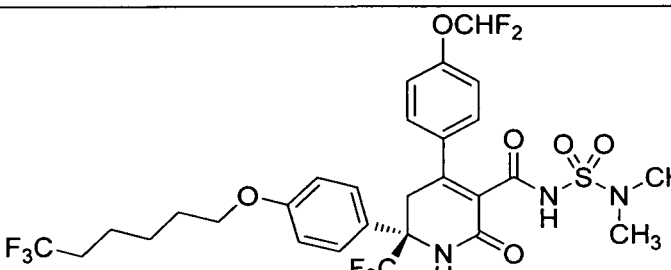
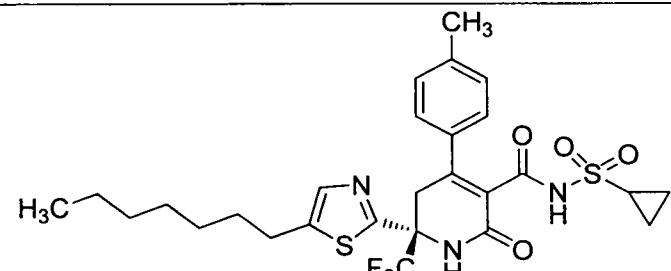


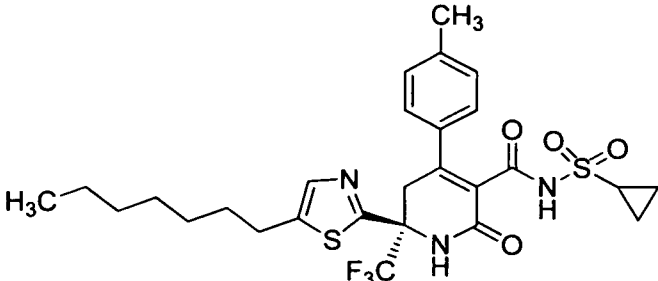
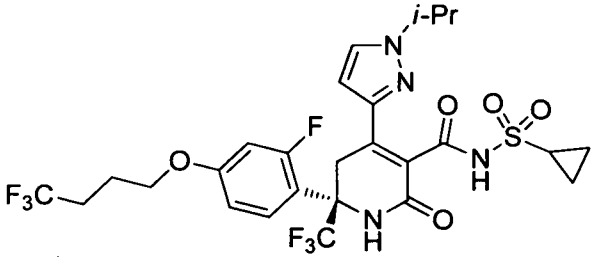
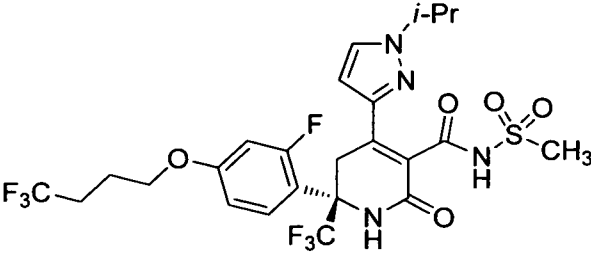
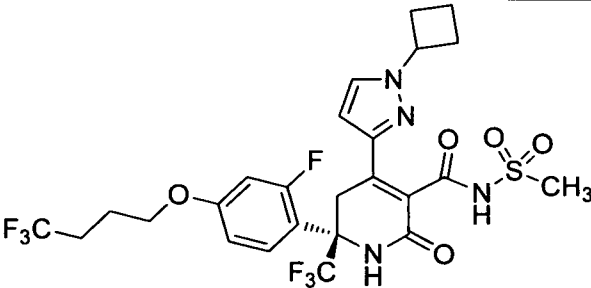
21	 (S)-4-(4-(第三丁基)苯基)-N-(甲磺酰基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.42 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 4H), 7.11 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i>=9.0 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.01 (t, <i>J</i>=6.3 Hz, 2H), 3.49 (ABq, <i>J</i>=18.9 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.73 - 1.51 (m, 4H), 1.32 (s, 9H)。 MS(ESI) <i>m/z</i>: 649.4 (M+H)⁺。	實例2
22	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-6-(2-氟-4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 2H), 6.78 - 6.68 (m, 3H), 3.99 (t, <i>J</i>=6.2 Hz, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 3.46 (d, <i>J</i>=18.7 Hz, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.52 (m, 4H), 1.43 - 1.26 (m, 2H), 1.08 - 0.95 (m, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i>: 667.4 (M+H)⁺。	實例2
23	 (S)-4-(4-(環丙基甲基)苯基)-N-(環丙基磺酰基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.42 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 3H), 6.97 (d, <i>J</i>=9.0 Hz, 2H), 4.01 (t, <i>J</i>=6.3 Hz, 2H), 3.52, 3.50 (ABq, <i>J</i>=18.0 Hz, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.57 (d, <i>J</i>=7.0 Hz, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.53 (m, 4H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.06 - 0.92 (m, 3H), 0.59 - 0.53 (m, 2H), 0.22 (q, <i>J</i>=4.8 Hz, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i>: 673.4 (M+H)⁺。	實例2
24	 (R)-6-異戊基-6-甲基-N-(甲磺酰基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.22 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 5.77 (br. s., 1H), 3.23 (s, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.74 - 1.56 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 0.93 (d, <i>J</i>=6.6 Hz, 6H)。 MS(ESI) <i>m/z</i>: 393.3 (M+H)⁺。	實例2

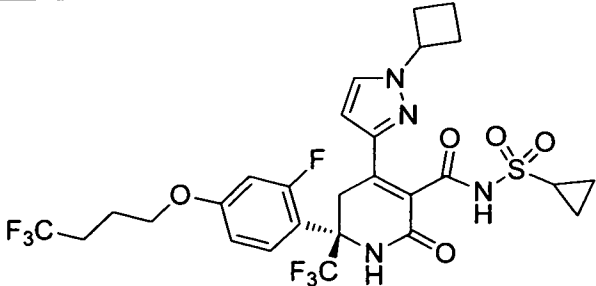
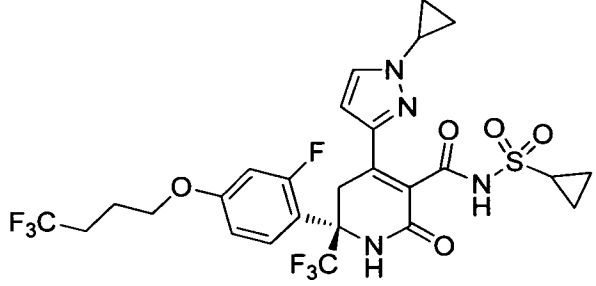
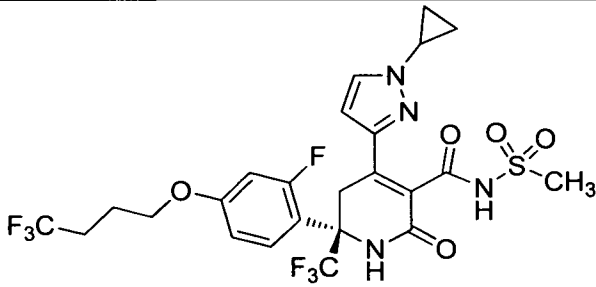
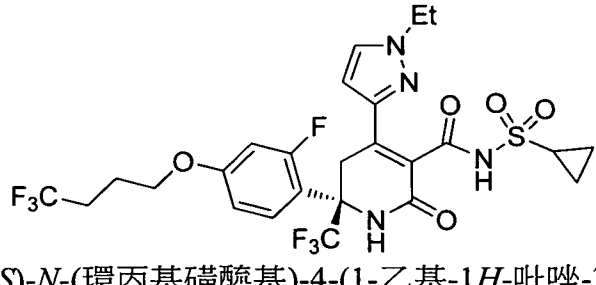
25	 (S)-4-(4-(二甲基胺基)苯基)-N-(甲磺醯基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.42 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.05 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.53, 3.48 (ABq, <i>J</i> =18.9 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 608.3 (M+H) ⁺ 。	實例2
26	 (S)-4-(4-(第三丁基)苯基)-N-(甲磺醯基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.42 (dd, <i>J</i> =8.1, 4.6 Hz, 4H), 7.11 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.49 (ABq, <i>J</i> =19.1 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 621.4 (M+H) ⁺ 。	實例2
27	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.43 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (ABq, <i>J</i> =18.5 Hz, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 2H), 1.08 - 0.97 (m, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 621.3(M+H) ⁺ 。	實例2
28	 (S)-N-(第三丁基磺醯基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.42 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.50, 3.48 (ABq, <i>J</i> =18.2 Hz, 2H), 2.41 - 2.26 (m, 5H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 621.3(M+H) ⁺ 。	實例1

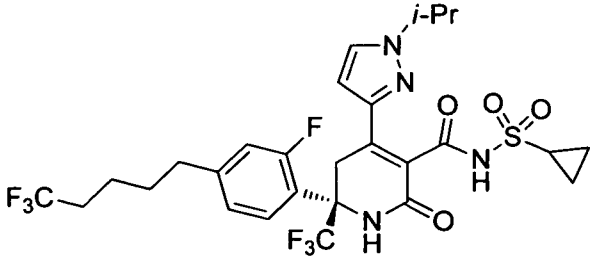
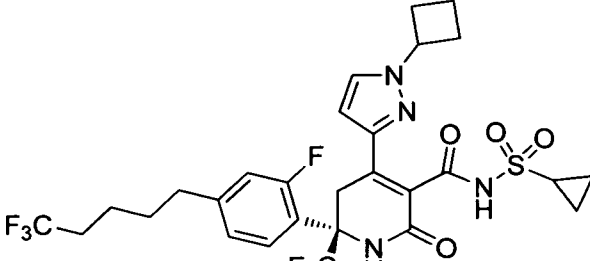
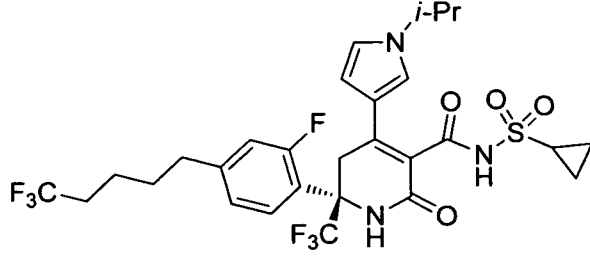
29	 (S)-2-側氧基-N-(苯基磺醯基)-4-(對甲苯基)-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 8.01 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.2 Hz, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 4.04 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.42 (ABq, <i>J</i> =18.8 Hz, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 5H), 2.13 - 2.03 (m, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 641.3(M+H) ⁺ 。	實例2
30	 (S)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-N-((三氟甲基)磺醯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.42 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.07 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 5H), 2.10 (dt, <i>J</i> =15.7, 5.9 Hz, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 633.3(M+H) ⁺ 。	實例2
31	 (S)-N-(N,N-二甲基胺磺醯基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 9.97 (br. s., 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.07 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.50, 3.46 (ABq, <i>J</i> =18.1 Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.43 - 2.28 (m, 5H), 2.14 - 2.05 (m, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 668.4(M+H) ⁺ 。	實例2
32	 (S)-N-(N,N-二甲基胺磺醯基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.41 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> =18.1 Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.60 (dd, <i>J</i> =13.4, 5.7 Hz, 4H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 636.5 (M+H) ⁺ 。	實例2

33	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(三氟甲基)-6-(8,8,8-三氟辛-1-炔-1-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.11 (br. s., 1H), 7.33 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.18 (ABq, $J=17.8$ Hz, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 5H), 2.15 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J=12.5$ Hz, 6H), 0.96 (d, $J=5.7$ Hz, 4H)。 MS(ESI) m/z : 565.3 (M+H) ⁺ 。	實例2
34	 (S)-4-(4-甲氧基苯基)-N-(甲磺醯基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.34 (br. s., 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=6.7$ Hz, 4H), 4.12 - 4.00 (m, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H)。 MS(ESI) m/z : 595.3 (M+H) ⁺ 。	實例2
35	 (S)-N,N-二甲基胺磺醯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.05 - 6.88 (m, 4H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 2.70 - 2.56 (m, 6H), 2.46 - 2.31 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H)。 MS(ESI) m/z : 624.3 (M+H) ⁺ 。	實例2
36	 (S)-6-(2-氟-4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-N-(甲磺醯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.37 (br. s., 1H), 7.54 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 6.91 - 6.75 (m, 2H), 4.07 - 3.93 (m, 3H), 3.82 - 3.70 (m, 4H), 3.05 (br. s., 3H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 4H)。 MS(ESI) m/z : 641.3 (M+H) ⁺ 。	實例2

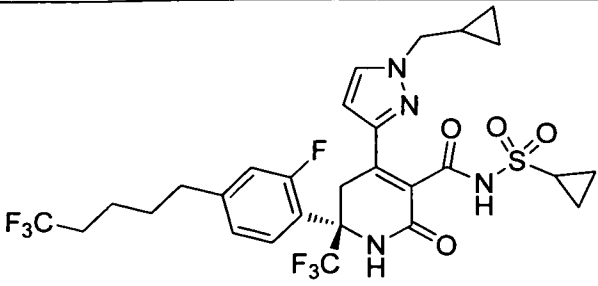
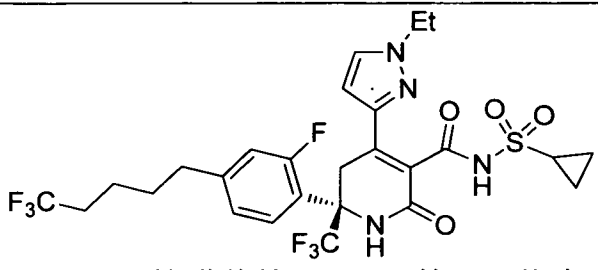
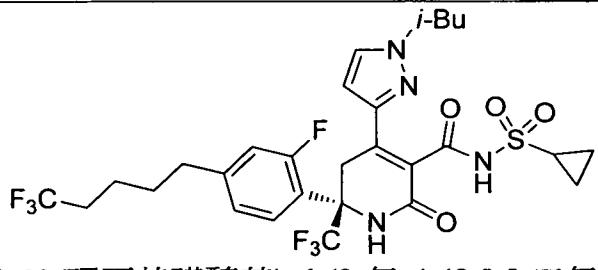
37	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.40 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 4H), 6.98 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.55 (t, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 4H), 1.41 - 1.28 (m, 2H), 1.08 - 0.98 (m, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 685.5 (M+H) ⁺ 。	實例2
38	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.41 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> =6.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (ABq, <i>J</i> =18.5 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.73 - 1.52 (m, 4H), 1.42 - 1.26 (m, 2H), 1.09 - 0.96 (m, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 649.5 (M+H) ⁺ 。	實例2
39	 (S)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N,N-二甲基胺磺醯基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.45 - 7.13 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 3H), 3.43 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 6H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.51 (dt, <i>J</i> =14.6, 7.4 Hz, 4H)。 MS(ESI) <i>m/z</i> : 688.2 (M+H) ⁺ 。	實例2
40	 (R)-N-(環丙基磺醯基)-6-(5-庚基噻唑-2-基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> =12.8 Hz, 3H), 3.84 (d, <i>J</i> =18.7 Hz, 1H), 3.43 (d, <i>J</i> =18.7 Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.83 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.68 (五重峰, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 1.43 - 1.21 (m, 12H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.88 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H)。 MS (ESI) <i>m/z</i> : 584.3 (M+H) ⁺ 。	實例3

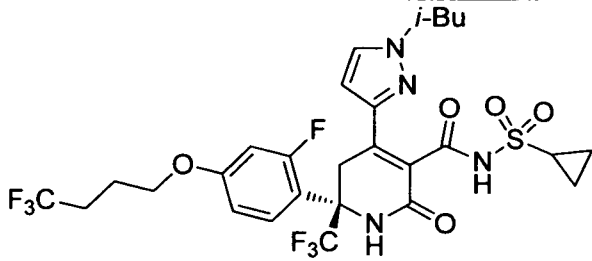
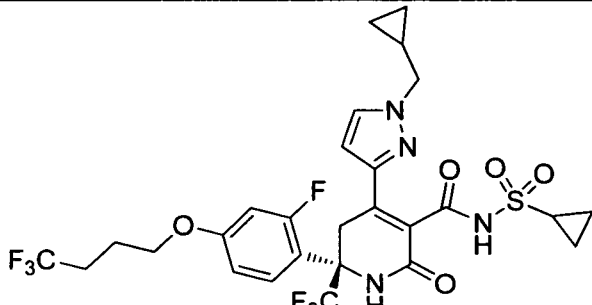
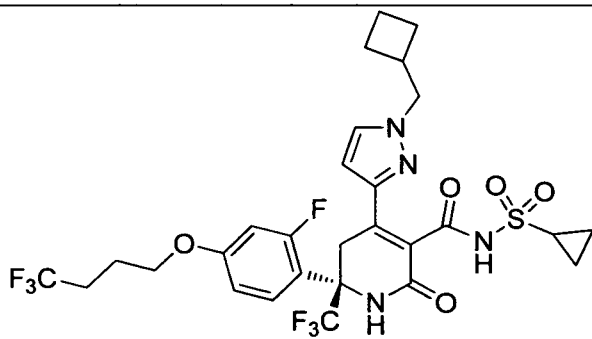
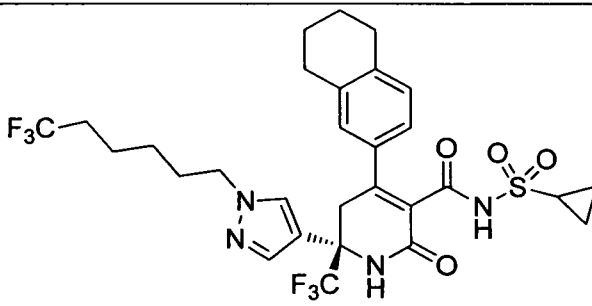
41	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-6-(5-庚基噻唑-2-基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR: δ 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> =12.8 Hz, 4H), 3.84 (d, <i>J</i> =18.7 Hz, 1H), 3.43 (d, <i>J</i> =18.7 Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.83 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.40 - 1.23 (m, 10H), 1.04 - 0.99 (m, 2H), 0.88 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)。 MS (ESI) <i>m/z</i> : 584.3 (M+H) ⁺ 。	實例3
42	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-4-(1-異丙基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.26 (br. s., 1H), 7.90 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.19 (d, <i>J</i> =17.1 Hz, 1H), 4.07 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.28 (d, <i>J</i> =17.1 Hz, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 6H)。 MS (ESI) <i>m/z</i> : 641.2 (M+H) ⁺ 。	實例2
43	 (S)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-4-(1-異丙基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-N-(甲磺醯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.87 (br. s., 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 3H), 6.66 - 6.55 (m, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> =16.8 Hz, 1H), 4.07 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 3.26 (d, <i>J</i> =16.2 Hz, 1H), 2.53 (s., 3H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.44 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 6H)。 MS (ESI) <i>m/z</i> : 615.3 (M+H) ⁺ 。	實例2
44	 (S)-4-(1-環丁基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-N-(甲磺醯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.66 - 7.40 (m, 1H), 7.01 - 6.74 (m, 3H), 4.92 - 4.83 (m, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> =16.2 Hz, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> =17.7 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 2.41 (br. s., 4H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i> : 627.3 (M+H) ⁺ 。	實例2

45	 (S)-4-(1-(環丁基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-<i>N</i>-(環丙基磺醯基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.29 (br. s., 1H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.18 (d, <i>J</i>=16.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.30 (d, <i>J</i>=17.4 Hz, 1H), 2.53 - 2.44 (m, <i>J</i>=6.1 Hz, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 3H), 2.07 - 1.88 (m, 4H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.17 - 1.07 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 653.2 (M+H)⁺。	實例2
46	 (S)-4-(1-環丙基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-<i>N</i>-(環丙基磺醯基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.26 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.11 (d, <i>J</i>=17.4 Hz, 1H), 4.06 (t, <i>J</i>=6.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.27 (d, <i>J</i>=17.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.17 - 1.04 (m, 4H), 1.05 - 0.97 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 639.3 (M+H)⁺。	實例2
47	 (S)-4-(1-環丙基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-<i>N</i>-(甲磺醯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.47 - 2.32 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.09 - 1.05 (m, 2H), 1.04 - 0.98 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 613.3 (M+H)⁺。	實例2
48	 (S)-<i>N</i>-(環丙基磺醯基)-4-(1-乙基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 6.87 - 6.73 (m, 2H), 6.58 - 6.46 (m, 1H), 4.12 (q, <i>J</i>=7.3 Hz, 2H), 4.07 (d, <i>J</i>=17.4 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i>=6.0 Hz, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.18 (d, <i>J</i>=17.1 Hz, 1H), 2.42 - 2.23 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i>=7.2 Hz, 3H), 1.11 - 0.84 (m, 4H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 627.3 (M+H)⁺。	實例2

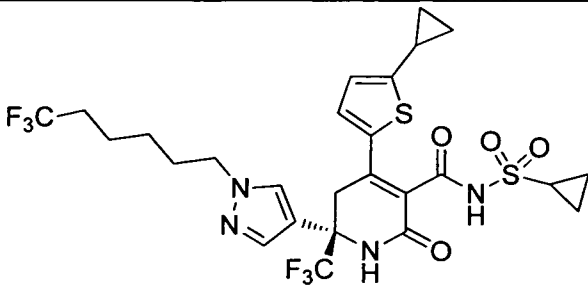
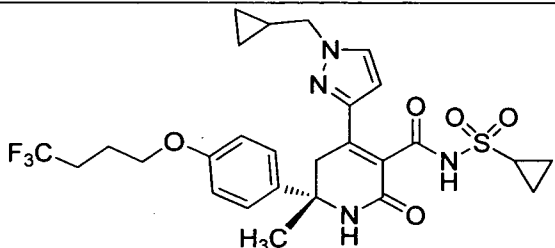
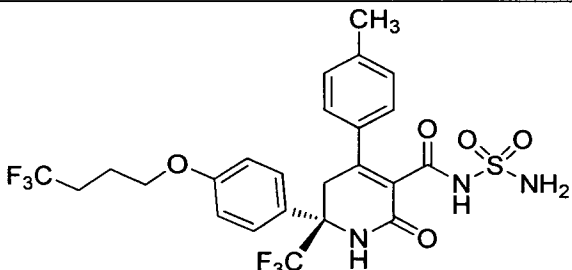
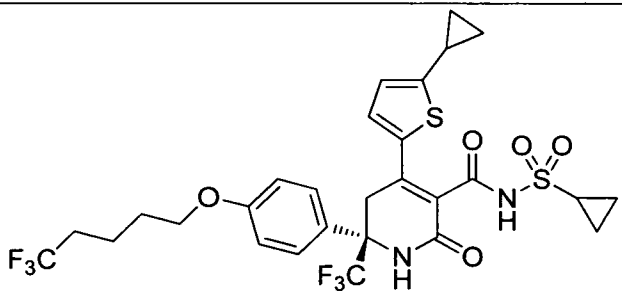
49	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-6-(2-氟-4-(5,5,5-三氟戊基)苯基)-4-(1-異丙基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.51 (t, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 6.64 - 6.49 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.19 (d, <i>J</i>=17.2 Hz, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.29 (d, <i>J</i>=17.5 Hz, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.43 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 6H), 1.17 - 1.02 (m, 4H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 639.6 (M+H)⁺。	實例2
50	 (S)-4-(1-環丁基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺酰基)-6-(2-氟-4-(5,5,5-三氟戊基)苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.32 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (t, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 2H), 6.62 - 6.50 (m, 1H), 4.94 - 4.82 (m, 1H), 4.17 (d, <i>J</i>=16.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.31 (d, <i>J</i>=16.8 Hz, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.18 - 1.02 (m, 4H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 651.5 (M+H)⁺。	實例2
51	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-6-(2-氟-4-(5,5,5-三氟戊基)苯基)-4-(1-異丙基-1<i>H</i>-吡咯-3-基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.51 (t, <i>J</i>=8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 3.80 (d, <i>J</i>=16.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.21 (d, <i>J</i>=16.8 Hz, 1H), 2.61 (t, <i>J</i>=7.4 Hz, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.36 (d, <i>J</i>=6.1 Hz, 6H), 1.15 - 1.00 (m, 4H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 638.6 (M+H)⁺。	實例2

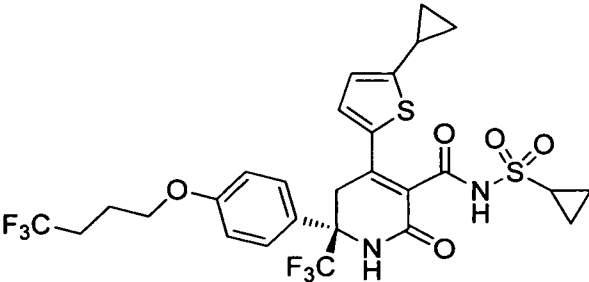
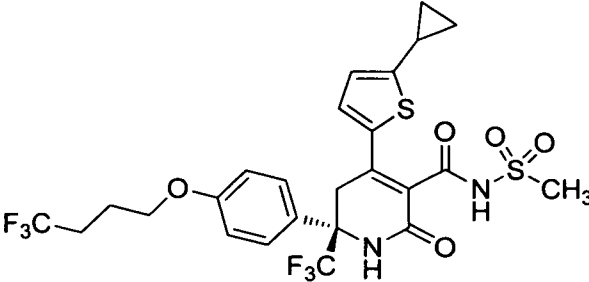
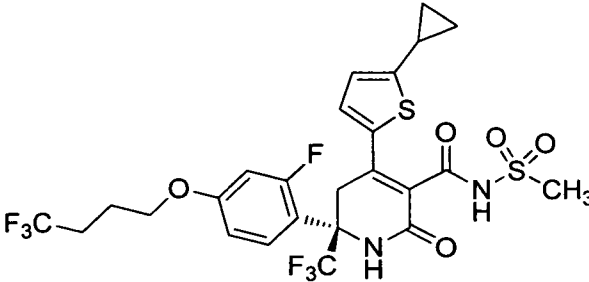
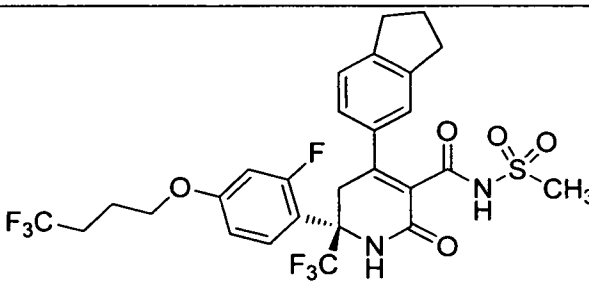


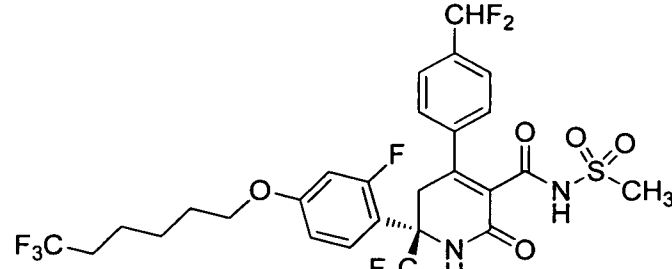
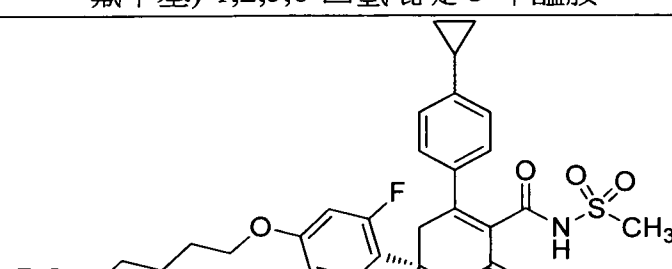
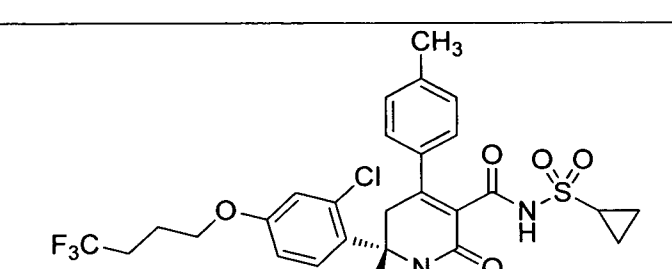
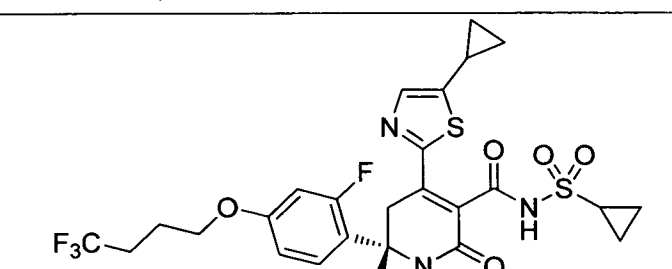
52	 (S)-4-(1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺酰基)-6-(2-氟-4-(5,5,5-三氟戊基)苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (br. s., 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.17 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.33 (d, J=17.1 Hz, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.61 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.24 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.71 - 1.58 (m, J=7.0 Hz, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 1.17 - 1.04 (m, 4H), 0.59 - 0.48 (m, 2H), 0.42 - 0.33 (m, 2H) . MS (ESI) m/z: 651.6 (M+H)⁺ .	實例2
53	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-4-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-(2-氟-4-(5,5,5-三氟戊基)苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (br. s., 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.25 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.20 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.39 (d, J=17.4 Hz, 1H), 2.67 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.24 - 1.11 (m, 4H) . MS (ESI) m/z: 625.5 (M+H)⁺ .	實例2
54	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-6-(2-氟-4-(5,5,5-三氟戊基)苯基)-4-(1-異丁基-1H-吡唑-3-基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.21 - 7.03 (m, 2H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 4.19 (d, J=16.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.51 (d, J=16.8 Hz, 1H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 2.61 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.14 - 0.94 (m, 2H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 6H), 0.85 - 0.76 (m, 2H) . MS (ESI) m/z: 653.5 (M+H)⁺ .	實例2

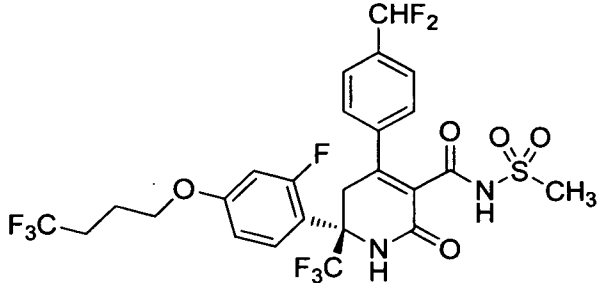
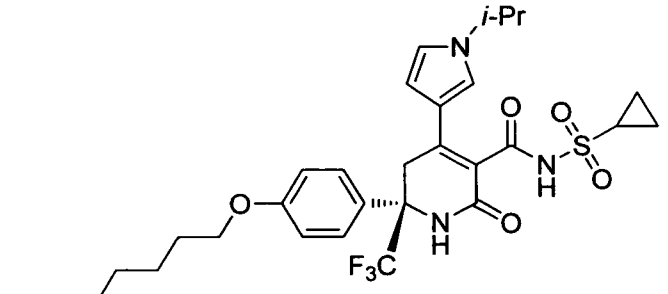
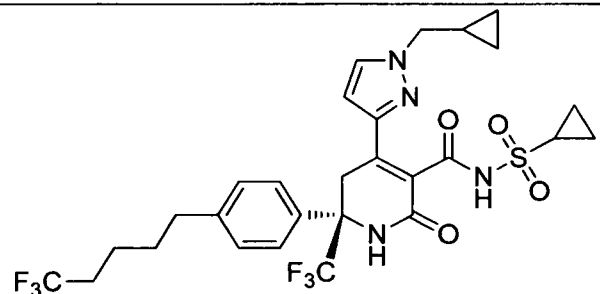
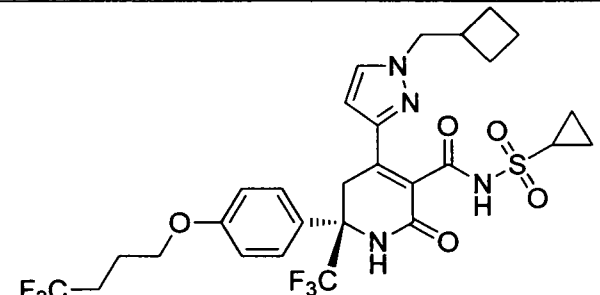
55	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-4-(1-異丁基-1H-吡唑-3-基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (br. s., 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (t, <i>J</i>=9.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.16 (d, <i>J</i>=16.8 Hz, 1H), 4.03 (t, <i>J</i>=6.0 Hz, 2H), 3.96 (d, <i>J</i>=7.0 Hz, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 3.24 (d, <i>J</i>=17.4 Hz, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.17 - 1.01 (m, 4H), 0.83 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 6H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 655.6 (M+H)⁺。	實例2
56	 (S)-4-(1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺醯基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.15 (d, <i>J</i>=17.1 Hz, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 4H), 3.53 - 3.39 (m, <i>J</i>=6.4 Hz, 1H), 3.26 (d, <i>J</i>=17.1 Hz, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.23 (br. s., 1H), 1.15 - 1.01 (m, 4H), 0.57 - 0.47 (m, 2H), 0.41 - 0.33 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 653.6 (M+H)⁺。	實例2
57	 (S)-4-(1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺醯基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (br. s., 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48 (t, <i>J</i>=9.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.19 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 2H), 4.16 (d, <i>J</i>=18.3 Hz, 1H), 4.06 (t, <i>J</i>=6.0 Hz, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.25 (d, <i>J</i>=18.3 Hz, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.04 - 1.71 (m, 8H), 1.17 - 1.03 (m, 4H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 667.6 (M+H)⁺。	實例2
58	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-2-側氧基-4-(5,6,7,8-四氫萘-2-基)-6-(1-(6,6,6-三氟己基)-1H-吡唑-4-基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.11 - 7.06 (m, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 3H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 3.46 (d, <i>J</i>=18.5 Hz, 1H), 3.26 (d, <i>J</i>=18.5 Hz, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 4H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 1.05 - 0.97 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 647.5 (M+H)⁺。	實例2



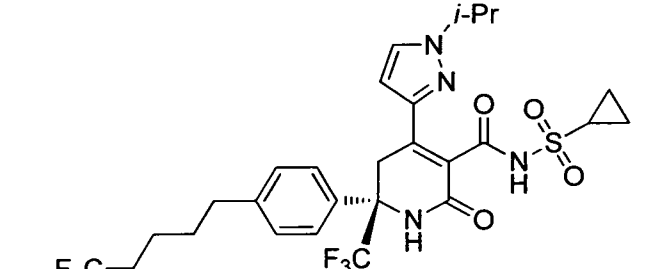
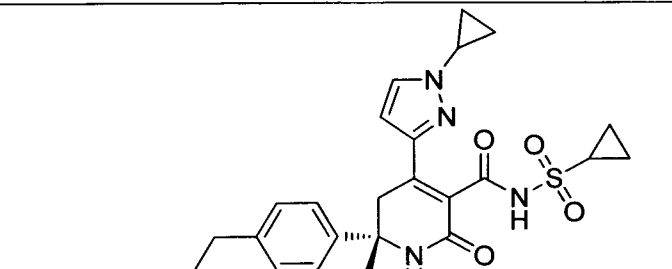
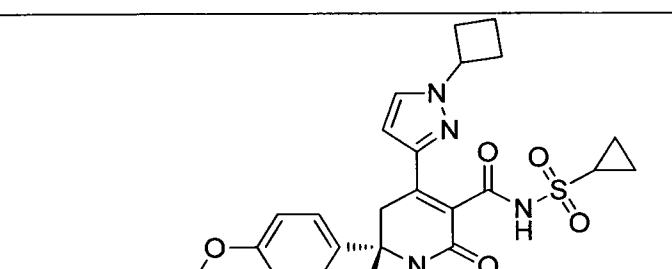
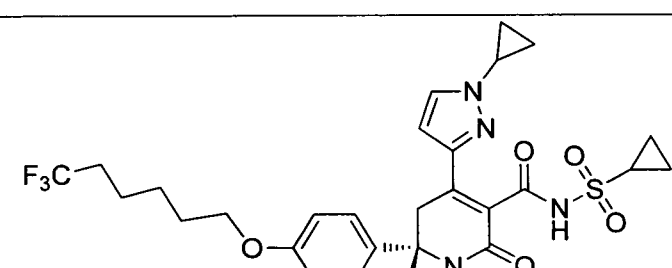
59	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-4-(5-環丙基噻吩-2-基)-2-(側氧基-6-(1-(6,6,6-三氟己基)-1H-吡唑-4-基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i>=4.0 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i>=4.0 Hz, 1H), 4.12 (t, <i>J</i>=6.9 Hz, 2H), 3.47 (d, <i>J</i>=17.4 Hz, 1H), 3.29 (d, <i>J</i>=17.4 Hz, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 4H), 1.14 - 1.05 (m, 4H), 0.83 - 0.76 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 639.5 (M+H)⁺。	實例2
60	 (S)-4-(1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺醯基)-6-甲基-2-(側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.24 (s, br., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, br., 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.56 (s, br., 1H), 4.06 - 3.85 (m, 3H), 3.45 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.45 - 2.26 (m, 2H), 1.88 (q, <i>J</i> = 6.9, 6.3 Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.21 (s, 1H), 1.05 (s, 4H), 0.51 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 0.35 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i>: 581.1 (M+H)⁺。	實例2
61	 (S)-2-(側氧基-N-胺磺醯基-4-(對甲苯基)-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7.53 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 2H), 4.05 (br. s., 2H), 3.44 (br. s., 1H), 3.28-3.37 (m, 1H), 2.41 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.93 (br. s., 2H)。 MS(ESI) <i>m/z</i>: 580.1 (M+H)⁺。	實例2
62	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-4-(5-環丙基噻吩-2-基)-2-(側氧基-6-(三氟甲基)-6-(4-((5,5,5-三氟戊基)氧基)苯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.58 - 7.45 (m, 3H), 7.06 - 6.74 (m, 3H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.31 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.31 (dd, <i>J</i> = 16.3, 11.3 Hz, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.09 - 0.93 (m, 6H), 0.70 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 651.1 (M+H)⁺。	實例2

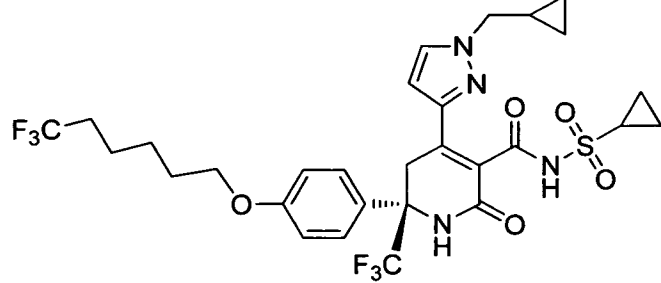
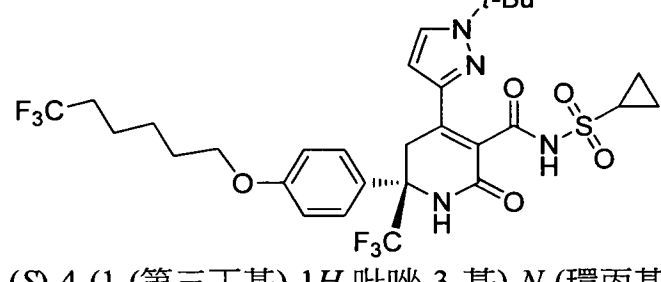
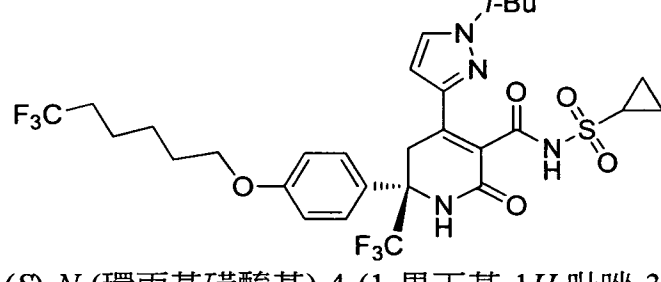
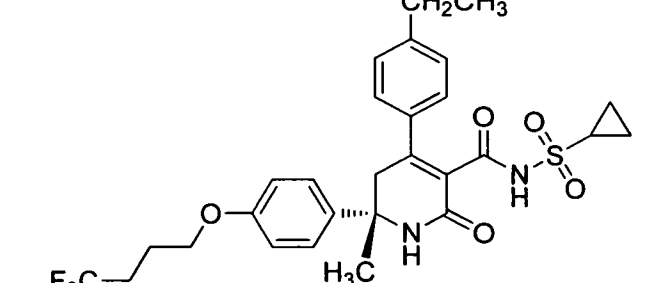
63	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-4-(5-環丙基噻吩-2-基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 9.64 (br. s., 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.59 - 3.44 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 4H), 0.85 - 0.77 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i> : 637.2 (M+H) ⁺ 。	實例2
64	 (S)-4-(5-環丙基噻吩-2-基)-N-(甲磺醯基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 9.81 (br. s., 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 6.48 (br. s., 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 3H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 0.87 - 0.76 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i> : 611.2 (M+H) ⁺ 。	實例2
65	 (S)-4-(5-環丙基噻吩-2-基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-N-(甲磺醯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 10.01 (br. s., 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Hz, 2H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 14.6, 2.8 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.93 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 3.47 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.16 - 2.00 (m, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 0.86 - 0.78 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i> : 629.1 (M+H) ⁺ 。	實例2
66	 (S)-4-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-N-(甲磺醯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (br. s., 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 1H), 4.09 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 1H), 2.68 (br. s., 1H), 2.41 (td, <i>J</i> = 10.8, 5.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 0.89 (br. s., 4H)。 MS (ESI) <i>m/z</i> : 623.1 (M+H) ⁺ 。	實例2

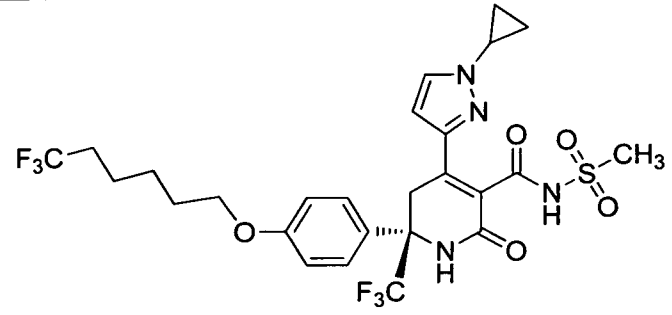
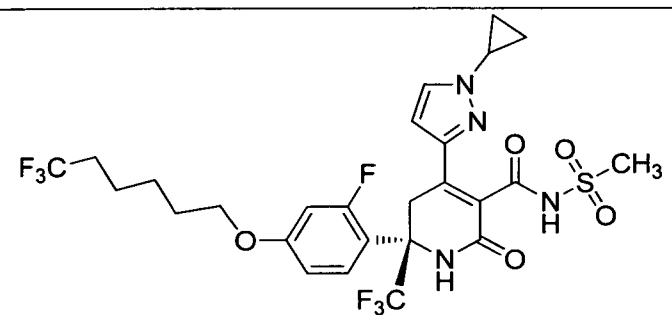
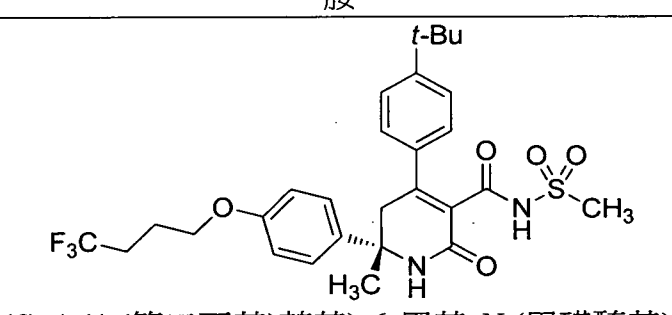
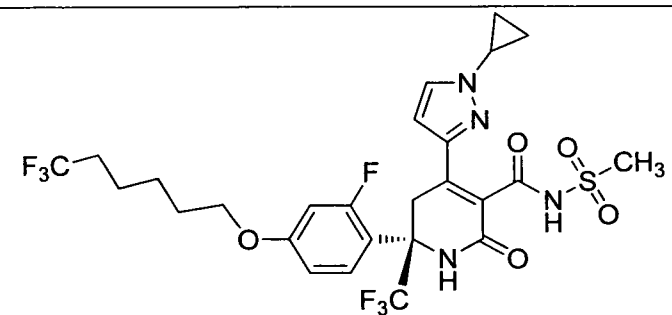
67	 (S)-4-(4-(二氟甲基)苯基)-6-(2-氟-4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-N-(甲磺酰基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 11.28 (br. s., 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 6.84 - 6.53 (m, 4H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.74 (d, <i>J</i> = 19.3 Hz, 1H), 3.50 (d, <i>J</i> = 19.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 661.2 (M+H)⁺。	實例2
68	 (S)-4-(4-環丙基苯基)-6-(2-氟-4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-N-(甲磺酰基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 11.02 (br. s., 1H), 7.18 - 7.08 (m, 4H), 6.82 - 6.66 (m, 3H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.79 (d, <i>J</i> = 18.7 Hz, 1H), 3.46 (d, <i>J</i> = 19.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.03 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 2H), 0.80 - 0.67 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 651.2 (M+H)⁺。	實例2
69	 (S)-6-(2-氯-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-N-(環丙基磺酰基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (br. s., 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 1H), 4.09 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 1H), 2.68 (br. s., 1H), 2.41 (td, <i>J</i> = 10.8, 5.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 0.89 (br. s., 4H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 639.1 (M+H)⁺。	實例2
70	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-4-(5-環丙基噻唑-2-基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (br. s., 1H), 6.73 - 6.58 (m, 3H), 4.50 (d, <i>J</i> = 18.2 Hz, 1H), 4.01 (br. s., 2H), 3.62 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 3.00 (br. s., 1H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.43 (br. s., 2H), 1.21 - 1.04 (m, 4H), 0.86 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 656.2 (M+H)⁺。	實例2

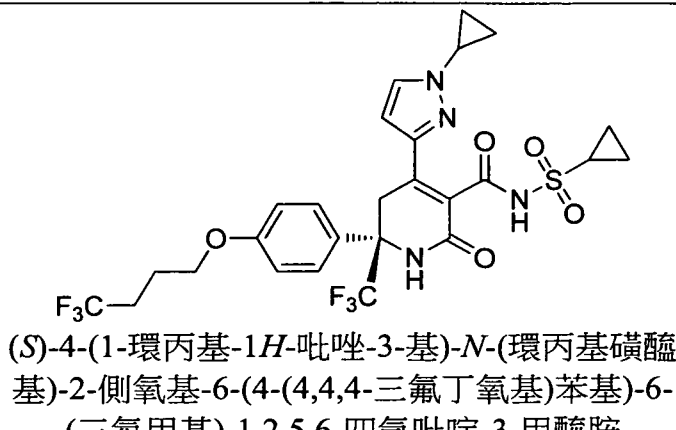
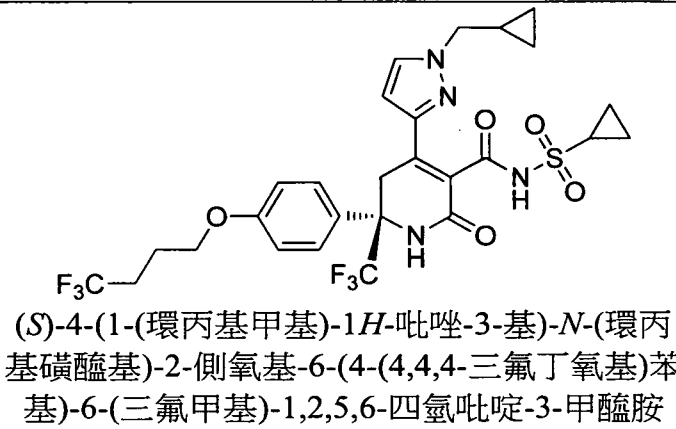
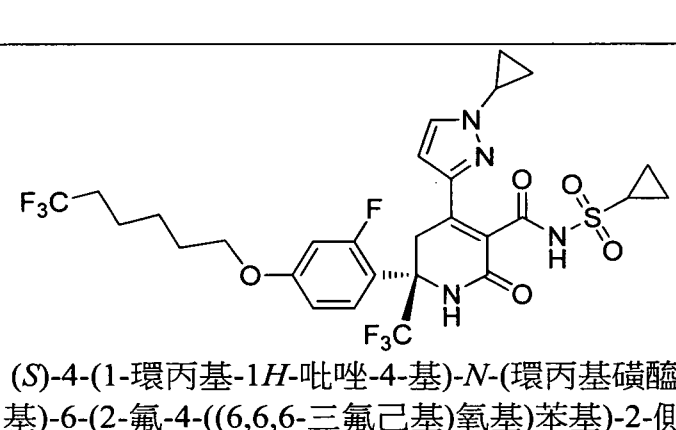
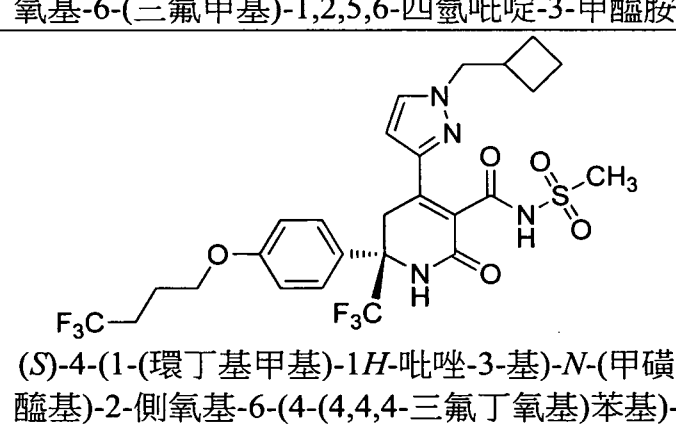
71	 (S)-4-(4-(二氟甲基)苯基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-N-(甲磺酰基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (br. s., 3H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.19 - 6.80 (m, 3H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.65 - 2.81 (m, 2H), 2.50 (br. s., 3H), 2.41 (dd, <i>J</i> = 16.0, 11.4 Hz, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 633.0 (M+H)⁺。	實例2
72	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-4-(1-異丙基-1<i>H</i>-吡咯-3-基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 2.2, 3.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 1.9, 3.0 Hz, 1H), 4.29 (七重峰, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.60 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.11-2.21 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 4H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 1.18-1.32 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 650.3 (M+H)⁺。	實例2
73	 (S)-4-(1-(環丙基甲基)-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺酰基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-6-(4-(5,5,5-三氟戊基)苯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.72 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.00 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.50 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.65 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 2.09-2.22 (m, 2H), 1.53-1.73 (m, 4H), 1.07-1.36 (m, 5H), 0.58-0.64 (m, 2H), 0.39-0.43 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 633.4 (M+H)⁺。	實例2
74	 (S)-4-(1-(環丁基甲基)-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺酰基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.62 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 4.04 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.01 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 2H), 1.80-2.10 (m, 8H), 1.06-1.30 (m, 4H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 649.3 (M+H)⁺。	實例2



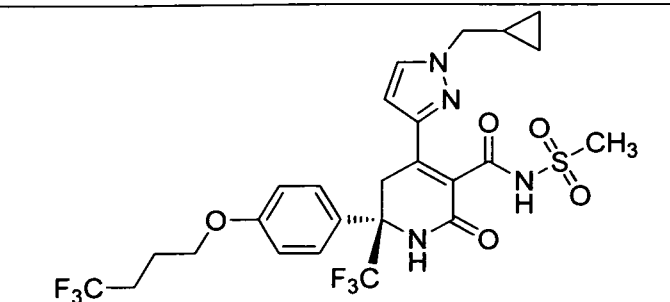
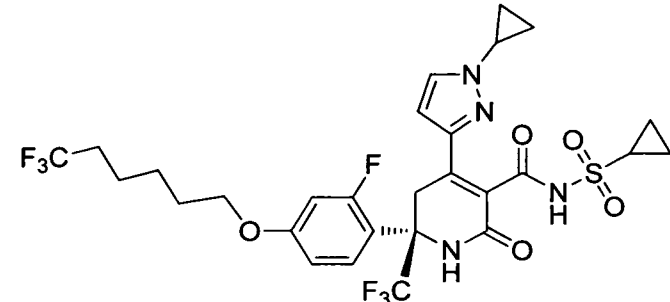
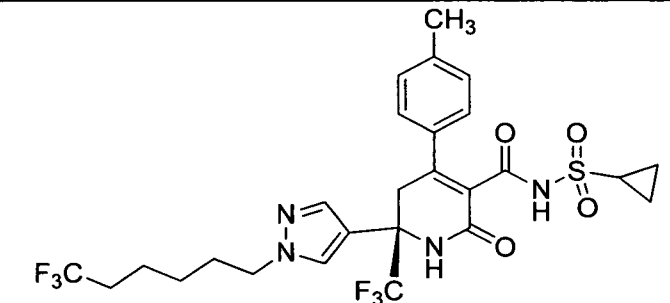
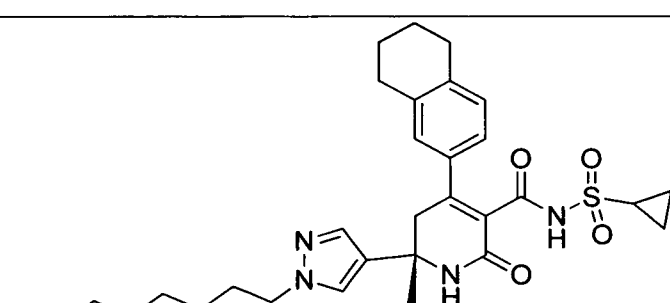
75	 (S)-N-(環丙基磺醯基)-4-(1-異丙基-1H-吡唑-3-基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-6-(4-(5,5,5-三氟戊基)苯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.69 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.59 (七重峰, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 3.50 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.65 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 2H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 1.08-1.31 (m, 4H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 621.3 (M+H)⁺。	實例2
76	 (S)-4-(1-環丙基-1H-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺醯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-6-(4-(5,5,5-三氟戊基)苯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.69 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 3.75 (五重峰, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.49 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.65 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 2H), 1.03-1.30 (m, 8H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 619.2 (M+H)⁺。	實例2
77	 (S)-4-(1-環丁基-1H-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺醯基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.91 (五重峰, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.85 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.31 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.33-2.47 (m, 4H), 1.88-2.01 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 2H), 1.01-1.23 (m, 6H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 635.3 (M+H)⁺。	實例2
78	 (S)-4-(1-環丙基-1H-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺醯基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.27 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.22-2.32 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 4H), 1.06-1.16 (m, 6H), 1.00-1.04 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 649.3 (M+H)⁺。	實例2

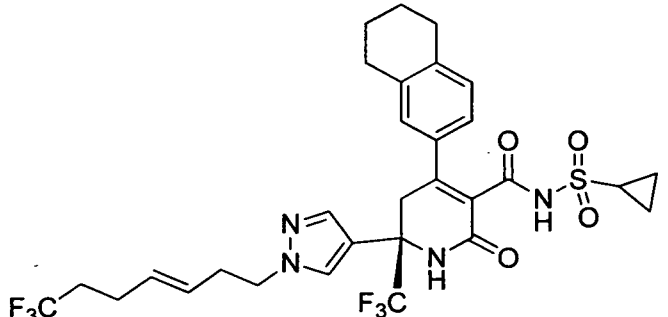
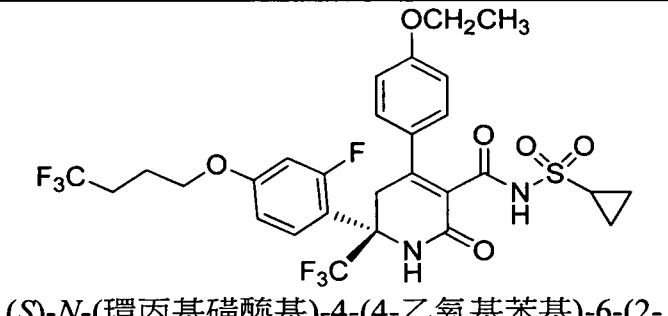
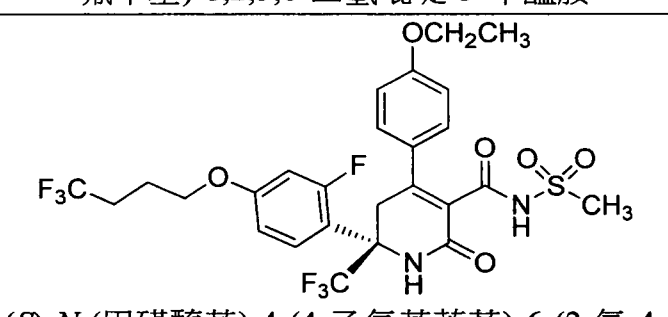
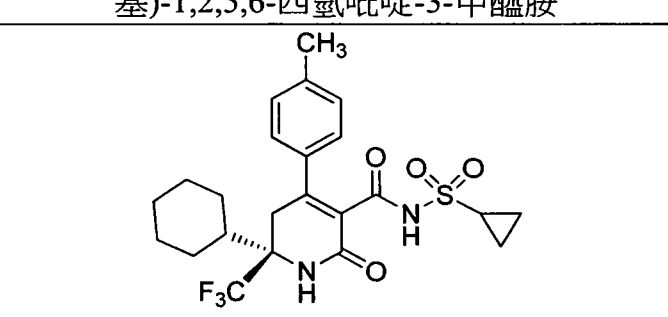
79	 (S)-4-(1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺酰基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.22-2.32 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 4H), 1.24-1.31 (m, 1H), 1.07-1.19 (m, 64H), 0.52-0.58 (m, 2H), 0.38-0.43 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 663.3 (M+H)⁺。	實例2
80	 (S)-4-(1-(第三丁基)-1H-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺酰基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.24 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.21-2.31 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.44-1.56 (m, 4H), 0.98-1.18 (m, 4H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 666.3 (M+H)⁺。	實例2
81	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-4-(1-異丁基-1H-吡唑-3-基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.02 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.99-4.02 (m, 2H), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 3.27 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 4H), 1.06-1.16 (m, 4H), 0.87 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 665.2 (M+H)⁺。	實例2
82	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-4-(4-乙基苯基)-6-甲基-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.21-7.24 (m, 4H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.08 (ABq, <i>J</i> = 17.1 Hz, 2H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.61 (q, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.38-2.47 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 3H), 0.87-1.06 (m, 4H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 565.2 (M+H)⁺。	實例2

83	 (S)-4-(1-環丙基-1H-吡唑-3-基)-N-(甲磺酰基)-2-側氧基-6-(4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 12.02 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.77 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.22-2.32 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 4H), 1.06-1.11 (m, 2H), 0.99-1.02 (m, 2H)。 MS (ESI) m/z : 623.2 (M+H) ⁺ 。	實例2
84	 (S)-4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(甲磺酰基)-2-側氧基-6-(2-氟-4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 12.18 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.22-2.32 (m, 2H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 4H), 0.98-1.09 (m, 4H)。 MS (ESI) m/z : 641.2 (M+H) ⁺ 。	實例2
85	 (S)-4-(4-(第三丁基)苯基)-N-(甲磺酰基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.09 (ABq, J = 17.3 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.38-2.47 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.27 (s, 9H)。 MS (ESI) m/z : 567.2 (M+H) ⁺ 。	實例2
86	 (S)-4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(甲磺酰基)-2-側氧基-6-(2-氟-4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 12.06 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.79-6.90 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.07 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.20-2.30 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 2H), 0.94-1.12 (m, 4H)。 MS (ESI) m/z : 641.3 (M+H) ⁺ 。	實例2

87	 (S)-4-(1-(環丙基-1H-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺酰基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲酰胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.04 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 3.25 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.35-2.44 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 2H), 0.98-1.16 (m, 8H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 643.3 (M+Na)⁺。	實例2
88	 (S)-4-(1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(環丙基磺酰基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲酰胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.04 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.85 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 3.27 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.96 (br s, 1H), 2.35-2.44 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.22-1.29 (m, 2H), 1.02-1.18 (m, 5H), 0.50-0.56 (m, 2H), 0.3-0.42 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 635.3 (M+H)⁺。	實例2
89	 (S)-4-(1-(環丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(環丙基磺酰基)-6-(2-氟-4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲酰胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.0 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.82-6.90 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.76 (ABq, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 3.01 (br s, 1H), 2.20-2.32 (m, 2H), 1.9-1.80 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 2H), 1.20-1.33 (m, 2H), 0.98-1.18 (m, 6H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 667.4 (M+H)⁺。	實例2
90	 (S)-4-(1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(甲磺酰基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲酰胺	¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 12.13 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 4.04 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.42 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.79-2.89 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 2H), 1.68-1.98 (m, 6H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 623.3 (M+H)⁺。	實例2



91	 (S)-4-(1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(甲磺酰基)-2-側氧基-6-(4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 12.04 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.00-4.08 (m, 4H), 3.83 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.35-2.45 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 1H), 0.51-0.57 (m, 2H), 0.36-0.40 (m, 2H)。 MS (ESI) m/z: 609.3 (M+H)⁺。	實例2
92	 (S)-4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(環丙基磺酰基)-6-(2-氟-4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81-6.90 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.10 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.95-4.01 (m, 3H), 3.28 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.16-2.30 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.40-1.58 (m, 4H), 0.89-1.18 (m, 8H)。 MS (ESI) m/z: 667.2 (M+H)⁺。	實例2
93	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(1-(6,6,6-三氟己基)-1H-吡唑-4-基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.02-2.16 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 2H), 1.08-1.14 (m, 2H), 0.96-1.02 (m, 8H)。 MS (ESI) m/z: 607.2 (M+H)⁺。	實例2
94	 (S)-N-(環丙基磺酰基)-2-側氧基-4-(5,6,7,8-四氫萘-2-基)-6-(1-(7,7,7-三氟庚基)-1H-吡唑-4-基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 3H), 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.72-2.81 (m, 5H), 2.03-2.16 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 4H), 1.47-1.55 (m, 2H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.22-1.31 (m, 2H), 1.09-1.14 (m, 2H), 0.95-1.03 (m, 2H)。 MS (ESI) m/z: 661.3 (M+H)⁺。	實例2

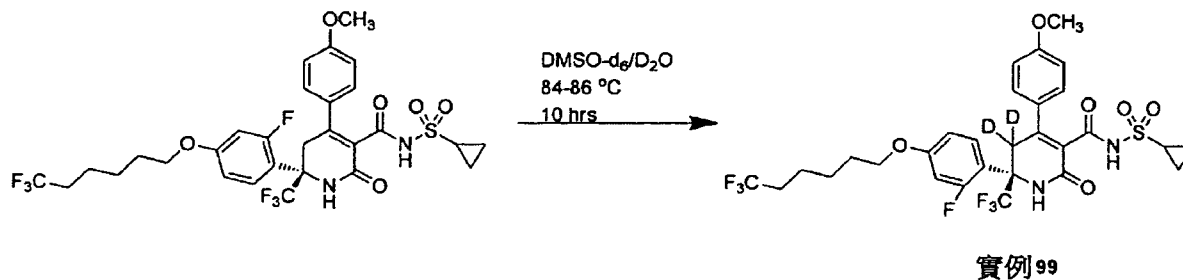
95	 (<i>S,E</i>)-<i>N</i>-(環丙基磺醯基)-2-側氧基-4-(5,6,7,8-四氫吡啶-2-基)-6-(1-(7,7,7-三氟庚-3-烯-1-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.12-7.33 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.33-5.46 (m, 2H), 4.09 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.06 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.94-3.03 (m, 1H), 2.65-2.77 (m, 4H), 2.12-2.23 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 4H), 0.57-0.95 (m, 4H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 659.2 (M+H)⁺。	實例2
96	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(環丙基磺醯基)-4-(4-乙氧基苯基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR: δ 7.29 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.81 - 6.62 (m, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 4H), 3.85, 3.45 (ABq, <i>J</i> = 18.5 Hz, 2H), 2.89 (tt, <i>J</i> = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 2.52 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 1.93 (m, 2H), 1.42 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.10 - 0.92 (m, 2H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 653.3 (M+H)⁺。	實例2
97	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(甲磺醯基)-4-(4-乙氧基苯基)-6-(2-氟-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	MS (ESI) <i>m/z</i>: 627.3 (M+H)⁺	實例2
98	 (<i>S</i>)-6-環己基-<i>N</i>-(環丙基磺醯基)-2-側氧基-4-(對甲苯基)-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺	¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.85 (br. s., 1H), 8.35 (br. s., 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 6.60 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 5.72 Hz, 2H), 3.11-3.21 (m, 1H), 2.59-2.78 (m, 2H), 2.32 (br. s., 3H), 1.52-1.92 (m, 6H), 1.22 (d, <i>J</i> = 10.56 Hz, 4H), 0.83-1.03 (m, 4H)。 MS (ESI) <i>m/z</i>: 485.1 (M+H)⁺。	實例2

實例99 (實例22之氘化類似物)

(*S*)-*N*-(環丙基磺醯基)-6-(2-氟-4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-4-(4-甲



氧基苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺-5,5- d_2
合成流程4



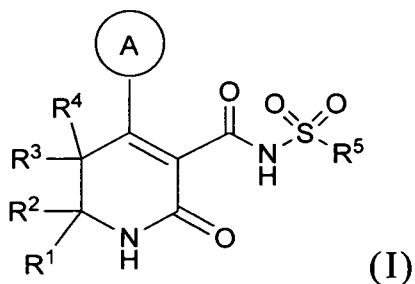
將(*S*)-*N*-(環丙基磺醯基)-6-(2-氟-4-((6,6,6-三氟己基)氧基)苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基-6-(三氟甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲醯胺(實例22, 表2) (49.1 mg, 0.074 mmol)置於微波管中。依序添加DMSO- d_6 (2.25 mL)、 D_2O (0.75 mL)。將混合物密封且於84°C至86°C油浴中加熱10小時。藉由LCMS監測反應。若氬交換製程未完成, 可能需要額外加熱時間。減壓移除溶劑, 且在以下條件下經由製備型LC/MS純化殘餘物: 管柱: XBridge C18, 19×200 mm, 5- μ m粒子; 移動相A: 具有0.1%三氟乙酸之5:95乙腈:水; 移動相B: 具有0.1%三氟乙酸之95:5乙腈:水; 梯度: 經22分鐘45%至90% B, 接著保持於100% B 5分鐘; 流量: 20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥, 得到呈淺黃色半固體狀之標題化合物(32.1 mg, 0.048 mmol, 產率65.2%)。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.50 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.72 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.27 (q, J = 9.4, 8.3 Hz, 3H), 1.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.40 (m, 4H), 1.14 - 0.82 (m, 2H)。MS(ESI) m/z : 669.2 ($M+H$) $^+$ 。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物，其中：

環A獨立地為苯基或包含碳原子及1至4個選自N、NR^e、O及S之雜原子的5至6員雜芳基；其中該苯基及雜芳基經0至1個R⁶及0至2個R⁷取代；

R¹係獨立地選自：-(CH₂)_m-(經0至2個R^b及0至2個R^s取代之C₃₋₆碳環)、-(CH₂)_m-(包含碳原子及1至4個選自N、NR^e、O及S之雜原子的5至6員雜芳基；其中該雜芳基經0至1個R^b及0至2個R^s取代)及經0至3個R^a取代之C₁₋₁₂烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；

R²係獨立地選自：C₁₋₄烷基、C₃₋₄環烷基及C₁₋₄鹵烷基；

R³係獨立地選自：H、F、C₁₋₄烷基及CN；

R⁴係獨立地選自：H、F及C₁₋₄烷基；

R³及R⁴可與其所連接之碳原子組合形成3至6員碳環；

R⁵係獨立地選自：C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、N(C₁₋₄烷基)₂、-(CH₂)_m-C₃₋₆碳環及-(CH₂)_m-(包含碳原子及1至4個選自N、NR^e、O及S之雜原子的4至6員雜環)；

R⁶在每次出現時獨立地選自：鹵素、經0至2個R^h取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄鹵烷氧基、-(CH₂)_m-C₃₋₆

碳環、 $-(CH_2)_m-NR^fR^i$ 、 CN 、 OR^i 、 SR^i 及包含碳原子及1至4個選自 N 、 NR^e 、 O 及 S 之雜原子的4至6員雜環；

R^7 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或者， R^6 及 R^7 連同其所連接之碳原子一起組合形成5至6員碳環或包含碳原子及1至3個選自 N 、 NR^e 、 O 及 S 之雜原子的5至6員雜環；其中該雜環雜環經0至2個 R^8 取代；

R^a 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 OH 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $COOH$ 及 $-(CH_2)_n-R^c$ ；

R^b 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 OH 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 鹵烷基、 C_{1-10} 鹵烷氧基、 C_{1-10} 烷基硫基、 C_{1-10} 鹵烷基硫基、 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-CONH(C_{4-20}烷基)$ 、 $-CONH(C_{4-20}鹵烷基)$ 、 $-O(CH_2)_sO(C_{1-6}烷基)$ 、 $-O(CH_2)_sO(C_{1-6}鹵烷基)$ 、 R^c 及 $-(CH_2)_n-(O)_t-(CH_2)_mR^c$ ；

R^c 在每次出現時獨立地選自：經0至2個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至2個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烯基、 $-(CH_2)_m-(經0至3個 R^d 取代之苯基)$ 及包含碳原子及1至4個選自 N 、 NR^e 、 O 及 S 之雜原子的5至6員雜環；其中該雜環經0至2個 R^d 取代；

R^d 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 OH 、 CN 、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、四唑基、 OBn 及苯基；

R^e 在每次出現時獨立地選自： H 、 C_{1-8} 鹵烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳環、 $CO(C_{1-4}烷基)$ 、 $COBn$ 及經0至1個 C_{1-4} 鹵烷基取代之 C_{1-12} 烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；

R^f 在每次出現時獨立地選自： H 及 C_{1-4} 烷基；

R^g 及 R^h 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷

氧基、C₁₋₄鹵烷基及C₁₋₄鹵烷氧基；

Rⁱ在每次出現時獨立地選自：C₁₋₄烷基、C₃₋₄環烷基及苯基；

n 在每次出現時獨立地為0、1或2；

m在每次出現時獨立地為0、1、2、3或4；

s在每次出現時獨立地為1、2或3；及

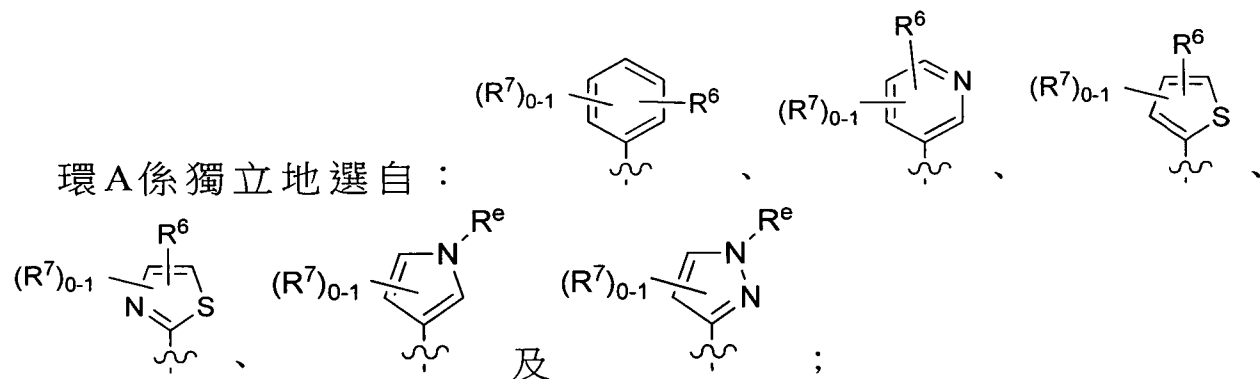
t 在每次出現時獨立地為0或1。

2. 如請求項1之化合物，其中：

環A係獨立地選自苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基及吡唑基；其中各環部分經0至1個R⁶及0至2個R⁷取代；且或者，R⁶及R⁷連同其所連接之碳原子一起組合形成6員碳環。

3. 如請求項1或2之化合物，其中：

環 A 係獨立地選自：



R¹係獨立地選自：-(CH₂)_m-(經1個R^b及0至2個R^g取代之C₃₋₆碳環)、-(CH₂)_m-(經1個R^b及0至1個R^g取代之噻唑基)、-(CH₂)_m-(經1個R^b及0至1個R^g取代之吡唑基)及經0至1個R^a取代之C₁₋₁₂烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；

R²係獨立地選自：C₁₋₄烷基及C₁₋₄鹵烷基；

R^3 係獨立地選自：H及F；

R^4 係獨立地選自：H及F；

R⁶在每次出現時獨立地選自：鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、

C_{1-4} 鹵烷基、 $N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 及 $-(CH_2)_m-C_{3-6}$ 環烷基；

R^7 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

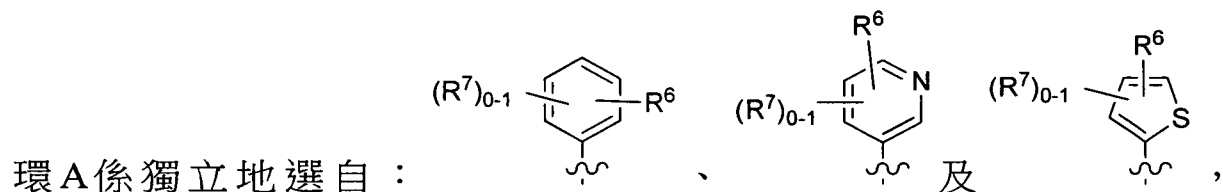
R^a 在每次出現時獨立地選自：鹵素、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^b 在每次出現時獨立地選自：鹵素、OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-10} 鹵烷氧基及苯甲醯氧基；

R^c 在每次出現時獨立地選自： $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳環及經0至1個 C_{1-4} 鹵烷基取代之 C_{1-12} 烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；及

R^g 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基。

4. 如請求項1或2之化合物，其中：



及

R^1 係獨立地選自： $-(CH_2)_m$ -(經1個 R^b 及0至2個 R^g 取代之苯基)及經0至1個 R^a 取代之 C_{1-12} 烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；

R^2 係獨立地選自： C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵烷基；

R^3 係獨立地選自：H及F；

R^4 係獨立地選自：H及F；

R^6 係獨立地選自：鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 $N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 及 $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-6}$ 環烷基；

R^7 係獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

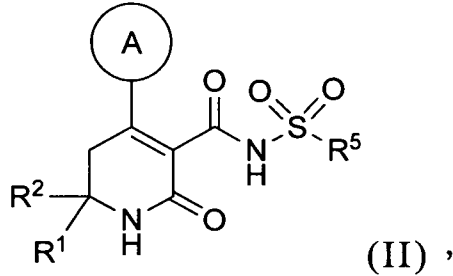
R^a 在每次出現時獨立地選自：鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵

烷基及C₁₋₄鹵烷基；

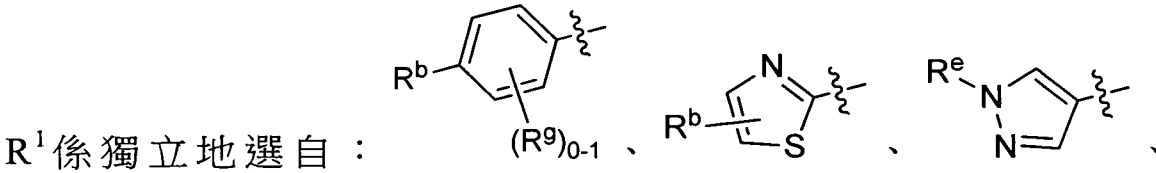
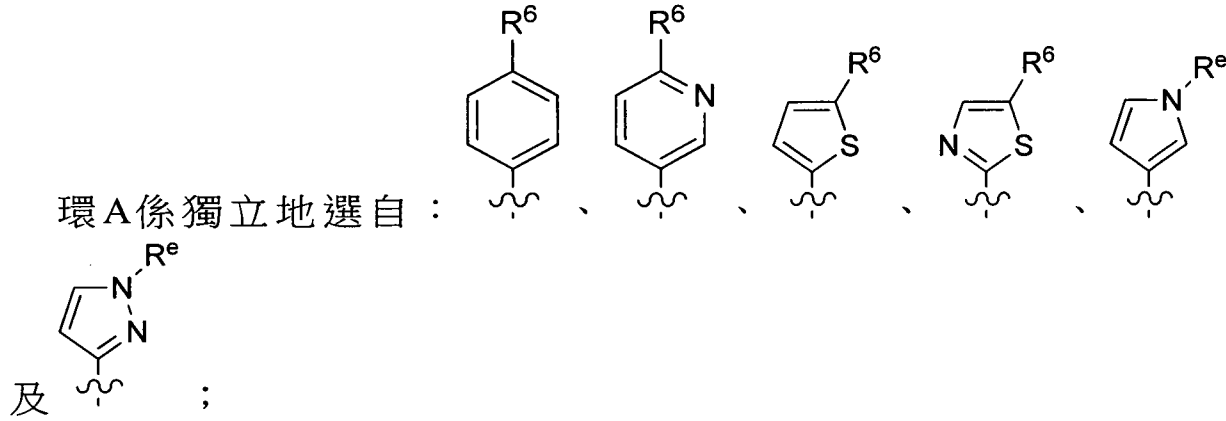
R^b在每次出現時獨立地選自：鹵基、OH、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈鹵烷基、C₁₋₁₀鹵烷氧基及苯甲醯氧基；及

R^g在每次出現時獨立地選自：鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷基及C₁₋₄鹵烷氧基。

5. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物具有式(II)：



或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物；其中：



C₃₋₆環烷基及經0至1個C₁₋₄鹵烷基取代之C₁₋₁₂烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；

R²係獨立地選自：CF₃及CH₃；

R⁵係獨立地選自：C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、N(C₁₋₄烷基)₂、C₃₋₆環烷基及Ph；

R⁶在每次出現時獨立地選自：鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧

基、 C_{1-4} 鹵烷基氧基、 $N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 及 $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-4}$ 環烷基；

R^b 係獨立地選自： C_{1-8} 烷基、 $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ 及 $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$ ；

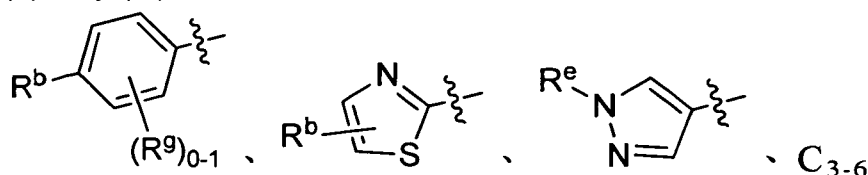
R^e 在每次出現時獨立地選自： $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基及經0至1個 C_{1-4} 鹵烷基取代之 C_{1-12} 烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；

R^g 獨立地為鹵素；及

n 獨立地為0或1。

6. 如請求項1或2之化合物，其中：

R^1 係獨立地選自：



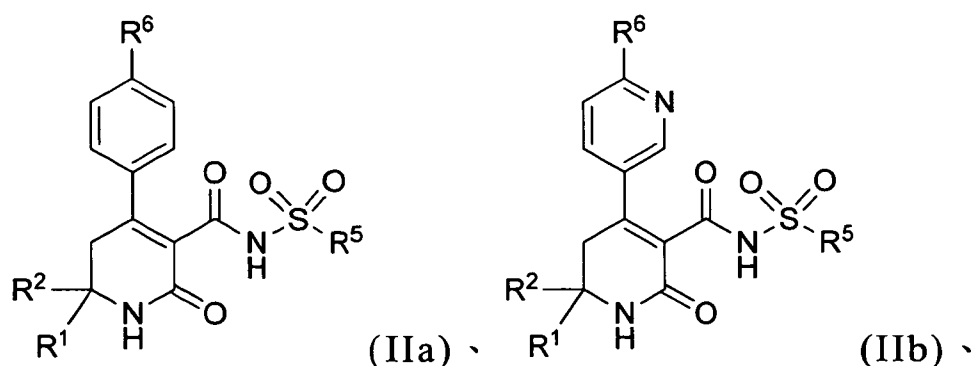
環烷基及經0至1個 C_{1-4} 鹵烷基取代之 C_{1-12} 烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；

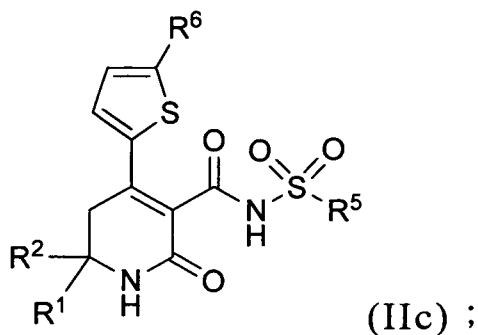
R^5 係獨立地選自： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{3-4} 環烷基；

R^6 在每次出現時獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基氧基及 $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-4}$ 環烷基；及

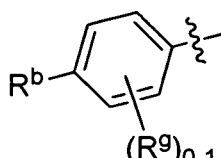
R^b 係獨立地選自： $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ 及 $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$ 。

7. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物具有式(IIa)、(IIb)或(IIc)：





或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物；其中：



R^1 係獨立地選自： $(R^9)_{0-1}$ 及 C_{1-12} 烴鏈；其中該烴鏈可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和；

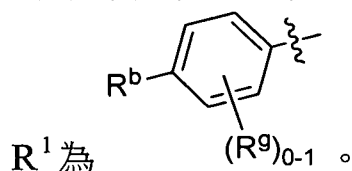
R^2 係獨立地選自： CF_3 及 CH_3 ；

R^6 係獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

R^b 係獨立地選自： $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ 及 $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$ ；及

R^g 獨立地為鹵素。

8. 如請求項1或2之化合物，其中：



9. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自例示之實例或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物。

10. 如請求項1、2及9中任一項之化合物，其係用於療法中。

11. 如請求項1、2及9中任一項之化合物，其係用於治療糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐受性異常、妊娠期糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、包括非酒精性脂肪肝(NASH)之非酒精性脂肪肝病

(NAFLD)、視網膜病、神經病變、腎病、創口癒合延遲、動脈粥樣硬化及其後遺症、心臟功能異常、心肌缺血、中風、新陳代謝症候群、高血壓、肥胖症、血脂異常、高脂質血症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、低量高密度脂蛋白(HDL)、高量低密度脂蛋白(LDL)、非心源性缺血、脂質失調或青光眼。

12. 如請求項10之化合物，其中該化合物係與一或多種其他治療劑同時、分別或依序使用。
13. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及如請求項1至9中任一項之化合物，視情況同時、分別或依序組合一或多種其他治療劑。
14. 如請求項13之醫藥組合物，其中該等其他治療劑係選自：抗糖尿病劑、抗高血糖劑、抗高胰島素血症劑、抗視網膜病變劑、抗神經病劑、抗腎病劑、抗動脈粥樣硬化劑、抗缺血劑、抗高血壓劑、抗肥胖劑、抗血脂異常劑、抗高脂質血症劑、抗高三酸甘油酯血症劑、抗高膽固醇血症劑、抗再狹窄藥劑、降脂劑、減食慾劑及食慾抑制劑。
15. 如請求項14之醫藥組合物，其進一步包含一或多種其他治療性治療劑，該等治療性治療劑係選自：二肽基肽酶-IV抑制劑、鈉-葡萄糖轉運體-2抑制劑及11b-HSD-1抑制劑。
16. 一種如請求項1至9中任一項之化合物之用途，其係用於製造用以治療以下之藥劑：糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐受性異常、妊娠期糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、包括非酒精性脂肪肝炎(NASH)之非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、視網膜病、神經病變、腎病、創口癒合延遲、動脈粥樣硬化及其後遺症、心臟功能異常、心肌缺血、中風、新陳代謝症候群、高血壓、肥胖症、血脂異常、高脂質血症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血

症、低量高密度脂蛋白(HDL)、高量低密度脂蛋白(LDL)、非心源性缺血、脂質失調或青光眼。

17. 如請求項16之用途，其中該藥劑係與一或多種其他治療劑同時、分別或依序使用。