發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種雜環化合物，其係具有組蛋白去乙醯酶(後文中有時指稱為「HDAC」)抑制活性，較佳係具有 II 類 HDAC 抑制活性，更佳係具有 HDAC6 抑制活性，該雜環化合物可應用於治療中樞神經系統疾病，包括神經變性疾病(阿茲海默症、進行性核上性麻痺等)等；以及包含該化合物之醫藥等。

【先前技術】

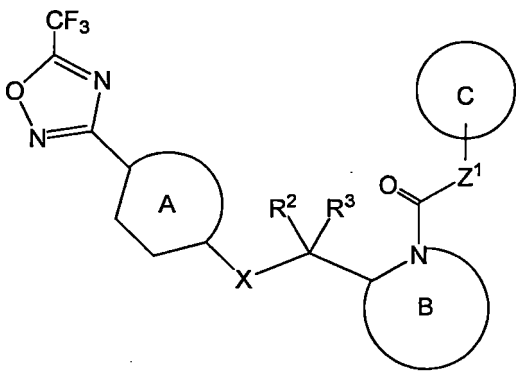
【0002】 已知神經軸突在神經細胞中運輸營養因子、神經傳遞質、細胞器等中扮演重要角色，且在多種神經變性疾病中觀察到軸突功能障礙、軸突變性、及軸突結合蛋白 tau 在細胞內蓄積(非專利文獻 1 及非專利文獻 2)。以細胞內 tau 蓄積為特徵之疾病在病理上係統稱為 tau 蛋白病變(tauopathy)，且他們係涵蓋阿茲海默症、進行性核上性麻痺等(非專利文獻 3)。HDAC6 係在軸突組分之微管蛋白之去乙醯化作用中扮演重要角色的酶(非專利文獻 4)，且已知含有經乙醯化之微管蛋白之微管係有助於安定性(非專利文獻 5)。此外，業經報導，具有 HDAC6 抑制活性之 Tubastatin A 係增加 tau 蛋白病變鼠模型體內微管蛋

白質乙醯化，且係顯示治療性實效(非專利文獻 6)。因此，上述報導表明，HDAC6 抑制劑係具備作為經由軸突之安定化而治療阿茲海默症及進行性核上性麻痺之治療劑的潛能。

【0003】 舉例而言，作為雜環化合物，下述化合物係已知者。

【0004】 (1) 專利文獻 1 係揭露藉由下式表示之化合物：

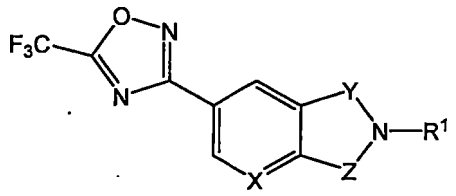
【0005】



【0006】 其中，每一符號係如文獻中所定義者，其係 HDAC 抑制劑，且在自體免疫疾病、炎性疾病、代謝/骨關節變性疾病、神經變性疾病/中樞疾病(如，思覺失調症、阿茲海默症(阿茲海默型癡呆)、帕金森症、亨廷頓症、Rubinstein-Taybi 氏症候群、肌肉萎縮症、Rett 氏症候群、Charcot-Marie-Tooth 氏症、抑鬱症)、腫瘤性疾病等之治療中有效。

【0007】 (2) 專利文獻 2 係揭露藉由下式表示之化合物：

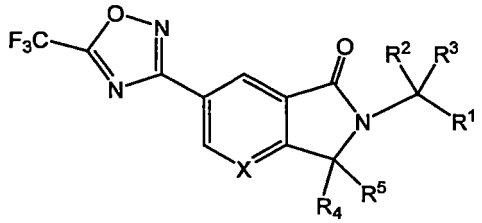
【0008】



【0009】 其中，每一符號係如文獻中所定義者，其係 HDAC 抑制劑，且在自體免疫疾病、炎性疾病、代謝/骨關節變性疾病、神經變性疾病/中樞疾病(如，思覺失調症、阿茲海默症(阿茲海默型癡呆)、帕金森症、亨廷頓症、Rubinstein-Taybi 氏症候群、肌肉萎縮症、Rett 氏症候群、Charcot-Marie-Tooth 氏症、抑鬱症)、腫瘤性疾病等之治療中有效。

【0010】 (3) 專利文獻 3 係揭露藉由下式表示之化合物：

【0011】

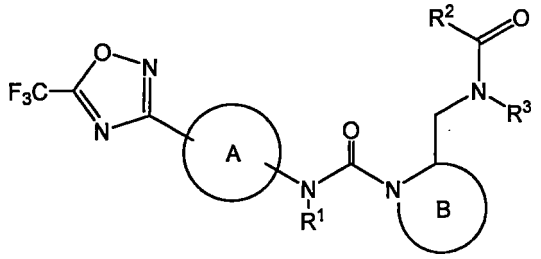


【0012】 其中，每一符號係如文獻中所定義者，其係 HDAC 抑制劑，且在自體免疫疾病、炎性疾病、代謝/骨關節變性疾病、神經變性疾病/中樞疾病(如，思覺失調症、阿茲海默症(阿茲海默型癡呆)、帕金森症、亨廷頓症、Rubinstein-Taybi 氏症候群、肌肉萎縮症、Rett 氏症候群、Charcot-Marie-Tooth 氏症、抑鬱症)、腫瘤性疾病等之治療中有效。

【0013】 (4) 專利文獻 4 係揭露藉由下式表示之化合

物：

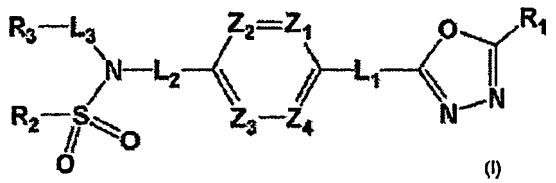
【0014】



【0015】 其中，每一符號係如文獻中所定義者，其係 HDAC 抑制劑，且在自體免疫疾病、炎性疾病、代謝/骨關節變性疾病、神經變性疾病/中樞疾病(如，思覺失調症、阿茲海默症(阿茲海默型癡呆)、帕金森症、亨廷頓症、Rubinstein-Taybi 氏症候群、肌肉萎縮症、Rett 氏症候群、Charcot-Marie-Tooth 氏症、抑鬱症)、腫瘤性疾病等之治療中有效。

【0016】 (5) 專利文獻 5 係揭露藉由下式表示之化合物：

【0017】



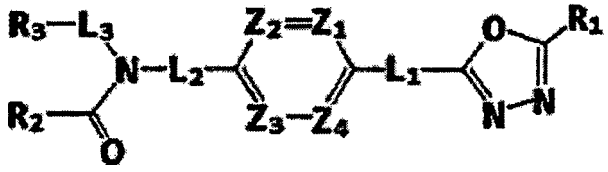
(I)

【0018】 其中，每一符號係如文獻中所定義者，其係 HDAC6 抑制劑，且在 HDAC6 相關疾病(如，感染、腫瘤內分泌/營養/代謝疾病、精神與行為障礙、神經疾病、眼及附屬器之疾病、心血管疾病、呼吸疾病、消化疾病、皮膚及皮下組織之疾病、肌肉骨骼系統及結締組織之疾

病、或先天性畸形、變形及染色體異常)之治療中有效。

【0019】 (6) 專利文獻6係揭露藉由下式表示之化合物：

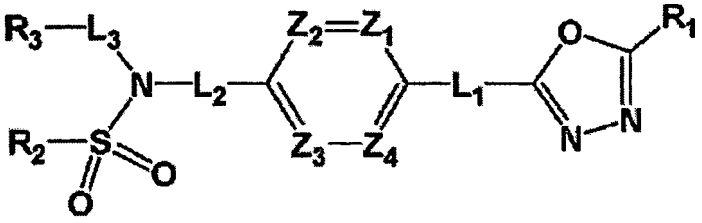
【0020】



【0021】 其中，每一符號係如文獻中所定義者，其係 HDAC6 抑制劑，且在 HDAC6 相關疾病(如，感染、腫瘤內分泌/營養/代謝疾病、精神與行為障礙、神經疾病、眼及附屬器之疾病、心血管疾病、呼吸疾病、消化疾病、皮膚及皮下組織之疾病、肌肉骨骼系統及結締組織之疾病、或先天性畸形、變形及染色體異常)之治療中有效。

【0022】 (7) 專利文獻7係揭露藉由下式表示之化合物：

【0023】

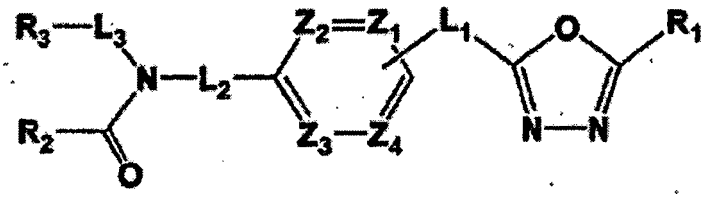


【0024】 其中，每一符號係如文獻中所定義者，其係 HDAC6 抑制劑，且在 HDAC6 相關疾病(如，感染、腫瘤內分泌/營養/代謝疾病、精神與行為障礙、神經疾病、眼及附屬器之疾病、心血管疾病、呼吸疾病、消化疾病、皮膚及皮下組織之疾病、肌肉骨骼系統及結締組織之疾

病、或先天性畸形、變形及染色體異常)之治療中有效。

【0025】 (8) 專利文獻 8 係揭露藉由下式表示之化合物：

【0026】



【0027】 其中，每一符號係如文獻中所定義者，其係 HDAC6 抑制劑，且在 HDAC6 相關疾病(如，感染、腫瘤內分泌/營養/代謝疾病、精神與行為障礙、神經疾病、眼及附屬器之疾病、心血管疾病、呼吸疾病、消化疾病、皮膚及皮下組織之疾病、肌肉骨骼系統及結締組織之疾病、或先天性畸形、變形及染色體異常)之治療中有效。

文獻列單

專利文獻

【0028】

[專利文獻 1] WO 2016/031815

[專利文獻 2] WO 2017/014321

[專利文獻 3] WO 2017/014170

[專利文獻 4] WO 2017/033946

[專利文獻 5] WO 2017/018803

[專利文獻 6] WO 2017/018804

[專利文獻 7] WO 2017/018805

[專利文獻 8] WO 2017/023133

非專利文獻

【0029】

[非專利文獻 1] Front Cell Neurosci. 9, 343, (2015).

[非專利文獻 2] Neuromolecular Med. 2: 89-99, (2002).

[非專利文獻 3] Cold Spring Harb Perspect Med. 2: a006254 (2012).

[非專利文獻 4] Nature. 417: 455-458, (2002).

[非專利文獻 5] Proc Natl Acad Sci U S A. 107: 21238-21239, (2010).

[非專利文獻 6] Alzheimers Res Ther. 6: 12, (2014).

【發明內容】

[發明欲解決之問題]

【0030】 本發明之目標係提供一種雜環化合物，其係具有 HDAC 抑制作用，且可用於治療中樞神經系統疾病，包括神經變性疾病(阿茲海默症，進行性核上性麻痺等)等；以及包含該化合物之醫藥。

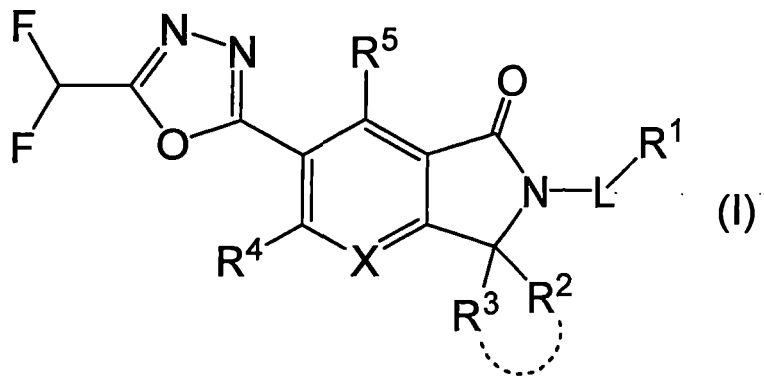
[解決問題之手段]

【0031】 本發明人等業經實施密集的研究以解決上述問題，且業經發現，藉由下式(I)表示之化合物係具有傑出之 HDAC 抑制作用，並基於此等發現完成本發明。

據此，本發明係提供下列。

【0032】 [1] 式(I)表示之化合物或其鹽：

【0033】



(I)

【0034】 其中，

R^1係視需要經取代之C_{1-6}烷基或視需要經取代之環狀基，R^2與R^3係各自獨立為氫原子、鹵素原子或視需要經取代之C_{1-6}烷基，或R^2與R^3組合形成側氧基，或R^2與R^3鍵結至彼此以與相鄰之碳原子一起形成視需要經取代之環，R^4與R^5係各自獨立為氫原子或鹵素原子，

X係CR^6或N，

R^6係氫原子或鹵素原子，

L係鍵或視需要經取代之C_{1-6}伸烷基

(後文中有時指稱為化合物(I))。

【0035】 [2] 如上述[1]之化合物或其鹽，其中，R^1係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基

(a) 胺基，

(b) 鹵素原子，

(c) 羥基，

(d) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{1-6}烷基

(i) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基，以及

(ii) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6}烷基磺醯胺基，

(e) C_{1-6}烷氧基，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 6 個取代基取代之 C_{1-6}烷基-羰基胺基

(i) 鹵素原子，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}環烷基，以及

(vi) C_{6-14}芳基，

(g) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基，

(h) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基，

(i) 單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基，

(j)視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}環烷基-羰基胺基

(i) 鹵素原子，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基，

(v) C_{1-6}烷氧基，以及

(vi) 視需要經1至3個鹵素原子取代之C_{6-14}芳基，

(k) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基，

(l) 視需要經1至3個鹵素原子取代之N-5-或6-員單環芳族雜環基-N-C_{1-6}烷基-羰基-胺基，

(m) 視需要經1至3個鹵素原子取代之C_{1-6}烷基磺醯胺基，

(n) C_{3-10}環烷基磺醯胺基，

(o) 視需要經1至3個鹵素原子取代之C_{1-6}烷基胺基，

(p) 視需要經1至3個鹵素原子取代之C_{6-14}芳基，

(q) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{6-14}芳基-羰基胺基

(i) 鹵素原子，

(ii) 氰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基，

(r) C_{7-16}芳烷基-羰基胺基，

(s) C_{7-16}芳烷基-氧基羰基胺基，

(t) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之5-至14-員芳族雜環基

(i) C_{1-6}烷基，以及

(ii) C_{3-10}環烷基，

(u) 視需要經選自下列者之1至6個取代基取代之3-至14-員非芳族雜環基

(i) 側氧基，

(ii) C_{1-6}烷基，以及

(iii) 鹵素原子，

(v) 視需要經1至3個C_{1-6}烷基取代之5-至14-員芳族雜環基羰基胺基，

(w) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之3-至14-員非芳族雜環基羰基胺基

(i) C_{1-6}烷基，以及

(ii) C_{6-14}芳基，

(x) 3-至14-員非芳族雜環基羰氧基，

(y) 5-至14-員芳族雜環基胺基，

(z) 視需要經1至3個鹵素原子取代之C_{6-14}芳氧基，

(aa) 氰基，以及

(bb) 視需要經1至3個鹵素原子取代之5-至14-員芳族雜環氧基，

(2) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{6-14}芳基

(a) 鹵素原子，

(b) 氰基，

(c) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基，

(d) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷氧基，

(e) C_{1-6}烷基磺醯基，

(f) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{6-14}芳基

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基，

(iii) 視需要經選自鹵素原子、C_{1-6}烷氧基及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6}烷氧基，

(iv) C_{1-6}烷基磺醯基，

(v) 鹵素原子，

(vi) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之 C_{3-10}環烷基，以及

(vii) 3-至 14-員非芳族雜環基羰基，

(g) C_{7-16}芳烷基，

(h) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基

(i) 鹵素原子，

(ii) 視需要經選自鹵素原子及吡啶基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6}烷基，

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷氧基，

(iv) C_{3-10}環烷基，

(v) C_{1-6}烷基磺醯基，以及

(vi) 3-至 14-員非芳族雜環基，

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基

(i) 側氧基，

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基-羰基，

(j) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(k) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基取代之 C_{3-10} 環烯基，以及

(l) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基

(i) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基，以及

(ii) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基

(a) 鹵素原子，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) 羥基，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基

(i) 鹵素原子，

(ii) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基，

(iii) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基，以及

(iv) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之單-或二-C_{1-6} 烷基胺基，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{4-10} 環烯基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基，

(e) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{6-14}芳基

(i) 氰基，

(ii) 鹵素原子，以及

(iii) C_{1-6}烷氧基，

(f) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之5-至14-員芳族雜環基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基，

(g) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之3-至14-員非芳族雜環基

(i) C_{1-6}烷氧基-羰基，

(ii) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基-羰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基，

(h) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) C_{3-10}環烷基，

(i) 視需要經1至3個鹵素原子取代之3-至14-員非芳族雜環基羰基，以及

(j) C_{6-14}芳基-羰基，

(4) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之3-至14-

員非芳族雜環基

(a) 鹵素原子，

(b) 側氧基，

(c) 胺基，

(d) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基，

(e) 視需要經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基胺基，

(f) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基-羰基，

(g) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基，

(h) C_{1-6} 烷氧基-羰基，

(i) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基，

(j) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基，

(k) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基，

(l) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基，

(m) C_{3-10} 環烷基磺醯基，

(n) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基，

(o) C_{7-16} 芳烷基，

(p) C_{6-14} 芳基-羰基，

(q) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基-羰基胺基，

(r) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基磺醯基

(i) C_{1-6} 烷基，以及

(ii) 鹵素原子，

(s) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3- 至 14-員非芳族雜環基

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6} 烷基-羰基，

(t) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5- 至 14-員芳族雜環基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) C_{1-6} 烷基，

(u) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基，

(v) C_{7-16} 芳烷氧基-羰基，以及

(w) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳氧基，或

(5) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(a) C_{6-14} 芳氧基，以及

(b) C_{7-16} 芳烷氧基。

【0036】 [3] 如上述[1]之化合物或其鹽，其中，R^1

係視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 鹵素原子，

(b) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基，

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基。

【0037】 [4] 如上述[1]之化合物或其鹽，其中，R^2 與 R^3 兩者皆係氫原子，或 R^2 與 R^3 係組合形成側氧基。

[5] 如上述[1]之化合物或鹽，其中，R^2 與 R^3 兩者皆係氫原子。

[6] 如上述[1]之化合物或其鹽，其中，R^4 與 R^5 兩者皆係氫原子。

[7] 如上述[1]之化合物或其鹽，其中，X 係 CH、CF 或 N。

[8] 如上述[1]之化合物或其鹽，其中，X 係 CH 或 N。

[9] 如上述[1]之化合物或其鹽，其中，L 係

(1) 鍵，或

(2) 視需要經 1 至 3 個 C_{6-14} 芳基取代之 C_{1-6} 伸烷基

[10] 如上述[1]之化合物或其鹽，其中，L 係鍵。

【0038】 [11] 如上述[1]之化合物或其鹽，其中，R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環

烷基

(a) 胺基，

(b) 鹵素原子，

(c) 羥基，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(i) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基，以及

(ii) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基磺醯胺基，

(e) C_{1-6} 烷氧基，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 6 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基

(i) 鹵素原子，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6} 烷氧基，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基，以及

(vi) C_{6-14} 芳基，

(g) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基，

(h) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基，

(i) 單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯氧基，

(j) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基

(i) 鹵素原子，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基，

(v) C_{1-6}烷氧基，以及

(vi) 視需要經1至3個鹵素原子取代之C_{6-14}芳基，

(k) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基，

(l) 視需要經1至3個鹵素原子取代之N-5-或6-員單環芳族雜環基-N-C_{1-6}烷基-羰基-胺基，

(m) 視需要經1至3個鹵素原子取代之C_{1-6}烷基磺醯胺基，

(n) C_{3-10}環烷基磺醯胺基，

(o) 視需要經1至3個鹵素原子取代之C_{1-6}烷基胺基，

(p) 視需要經1至3個鹵素原子取代之C_{6-14}芳基，

(q) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{6-14}芳基-羰基胺基

(i) 鹵素原子，

(ii) 氰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基，

(r) C_{7-16}芳烷基-羰基胺基，

(s) C_{7-16}芳烷基-氧基羰基胺基，

(t) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之5-

至 14-員芳族雜環基

(i) C_{1-6}烷基，以及

(ii) C_{3-10}環烷基，

(u) 視需要經選自下列者之 1 至 6 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基

(i) 側氧基，

(ii) C_{1-6}烷基，以及

(iii) 鹵素原子，

(v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基取代之 5-至 14-員芳族雜環基，

(w) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基羰基胺基

(i) C_{1-6}烷基，以及

(ii) C_{6-14}芳基，

(x) 3-至 14-員非芳族雜環基羰氧基，

(y) 5-至 14-員芳族雜環基胺基，

(z) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{6-14}芳氧基，

(aa) 氰基，以及

(bb) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 5-至 14-員芳族雜環氧基，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基

(a) 鹵素原子，

(b) 氰基，

(c) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基，

(d) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷氧基，

(e) C_{1-6}烷基磺醯基，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基，

(iii) 視需要經選自鹵素原子、C_{1-6} 烷氧基及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6}烷氧基，

(iv) C_{1-6}烷基磺醯基，

(v) 鹵素原子，

(vi) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之 C_{3-10}環烷基，以及

(vii) 3-至 14-員非芳族雜環基羰基，

(g) C_{7-16}芳烷基，

(h) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基

(i) 鹵素原子，

(ii) 視需要經選自鹵素原子及吡啶基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6}烷基，

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷氧基，

(iv) C_{3-10}環烷基，

(v) C_{1-6}烷基磺醯基，以及

(vi) 3-至 14-員非芳族雜環基，

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基

(i) 側氧基，

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基-羰基，

(j) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(k) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基取代之 C_{3-10}環烯基，以及

(l) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}環烷基

(i) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之 C_{1-6}烷基-羰基胺基，以及

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基

(a) 鹵素原子，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6}烷基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) 羥基，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}環烷基

(i) 鹵素原子，

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基，

(iii) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基，以及

(iv) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之單-或二-C_{1-6} 烷基胺基，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{4-10} 環烯基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基，

(e) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基

(i) 氰基，

(ii) 鹵素原子，以及

(iii) C_{1-6} 烷氧基，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基，

(g) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基

(i) C_{1-6} 烷氧基-羰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基-羰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基，

(h) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) C_{3-10}環烷基，

(i) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 3-至 14-員非芳族雜環基羰基，以及

(j) C_{6-14}芳基-羰基，

(4) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基

(a) 鹵素原子，

(b) 側氧基，

(c) 胺基，

(d) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基，

(e) 視需要經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-6}烷基胺基，

(f) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基-羰基，

(g) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之 C_{1-6}烷基-羰基胺基，

(h) C_{1-6}烷氧基-羰基，

(i) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基，

(j) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6}烷基磺醯基，

(k) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基，

(l) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基取代之 C_{3-10}環烷基-羰基胺基，

(m) C_{3-10}環烷基磺醯基，

(n) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{6-14}芳基，

(o) C_{7-16}芳烷基，

(p) C_{6-14}芳基-羰基，

(q) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{6-14}芳基-羰基胺基，

(r) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基磺醯基

(i) C_{1-6}烷基，以及

(ii) 鹵素原子，

(s) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6}烷基-羰基，

(t) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) C_{1-6}烷基，

(u) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基，

(v) C_{7-16}芳烷氧基-羰基，以及

(w) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{6-14}芳氧基，

或

(5) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(a) C_{6-14} 芳氧基，以及

(b) C_{7-16} 芳烷氧基；

R^2 與 R^3 兩者皆係氫原子，或 R^2 與 R^3 係組合形成側氧基；

R^4 與 R^5 兩者皆係氫原子；

X 係 CR^6 或 N；

R^6 係氫原子或鹵素原子；以及

L 係

(1) 鍵，或

(2) 視需要經 1 至 3 個 C_{6-14} 芳基取代之 C_{1-6} 伸烷基。

【0039】 [12] 如上述[1]之化合物或其鹽，其中，

R^1 係視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 鹵素原子，

(b) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基，

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基；

R^2 與 R^3 兩者皆係氫原子；

R^4 與 R^5 兩者皆係氫原子；

X 係 CH 或 N；以及

L 係鍵。

【0040】 [13] N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺或其鹽。

[14] N-((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺或其鹽。

[15] N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺或其鹽。

【0041】 [16] 一種包含如上述[1]之化合物或其鹽之醫藥。

[17] 如上述[16]之醫藥，其係組蛋白去乙醯酶抑制劑。

[18] 如上述[16]之醫藥，其係用於預防或治療阿茲海默症或進行性核上性麻痺之劑。

[19] 如上述[1]之化合物或鹽在阿茲海默症或進行性核上性麻痺之預防或治療的用途。

[20] 一種抑制哺乳動物體內組蛋白去乙醯酶之方法，其係包含投藥有效量之如上述[1]之化合物或鹽至該哺乳動物。

[21] 一種預防或治療哺乳動物之阿茲海默症或進行性核上性麻痺的方法，其係包含投藥有效量之如上述[1]之化合物或鹽至該哺乳動物。

[22] 如上述[1]之化合物或鹽的用途，其用於製造阿茲

海默症或進行性核上性麻痺之預防或治療劑。

[發明之效果]

【0042】 化合物(I)係具有 HDAC 抑制活性，且可用於治療中樞神經系統疾病，包括神經變性疾病(阿茲海默症，進行性核上性麻痺等)等。

【圖式簡單說明】

【0043】

第 1 圖係顯示實施例 489 化合物之相對的微管蛋白乙醯化位準。

第 2 圖係顯示實施例 512 化合物之相對的微管蛋白乙醯化位準。

第 3 圖係顯示實施例 598 化合物之相對的微管蛋白乙醯化位準。

第 4 圖係顯示實施例 489 化合物之新穎性鑑別指數(NDI)。

第 5 圖係顯示實施例 489 化合物、實施例 512 化合物及實施例 489 化合物造成之 H2AX 磷酸化位準之變動。

【實施方式】

【0044】 本發明係詳細解釋如下。

【0045】 將本說明書中使用的各取代基的定義在下面詳細說明。除非另有說明，各取代基有下述的定義。

在本說明書中，「鹵素原子」的實例包括氟、氯、溴及碘。

在本說明書中，「C_{1-6}烷基」的實例包括甲基、乙基、

丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基及 2-乙基丁基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵素原子的 C_{1-6} 烷基。該等的具體例包括甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基，2,2,2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、丙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、異丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基及 6,6,6-三氟己基。

在本說明書中，「C_{2-6} 烯基」的實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基及 5-己烯基。

在本說明書中，「C_{2-6} 炔基」的實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基及 4-甲基-2-戊炔基。

在本說明書中，「C_{3-10} 環烷基」的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基及金剛烷基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C_{3-10} 環烷基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵素原子的 C_{3-10} 環烷基。該等的具體實例包括環丙基、2,2-二氟環丙基、2,3-二氟環丙基、環丁基、二氟環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

在本說明書中，「C_{3-10} 環烯基」的實例包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。

在本說明書中，「C_{6-14} 芳基」的實例包括苯基，1-萘基、2-萘基、1-蒽基、2-蒽基及 9-蒽基。

在本說明書中，「C_{7-16} 芳烷基」的實例包括苯甲基、苯乙基、萘甲基及苯丙基。

【0046】 在本說明書中，「C_{1-6} 烷氧基」的實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及己氧基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷氧基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵素原子的 C_{1-6} 烷氧基。該等的具體例包括甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基及己氧基。

在本說明書中，「C_{3-10} 環烷氧基」的實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基及環辛氧基。

在本說明書中，「C_{1-6} 烷硫基」的實例包括甲硫基、乙

硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、戊硫基及己硫基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷硫基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵素原子的 C_{1-6} 烷硫基。該等的具體實例包括甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基及己硫基。

在本說明書中，「C_{1-6}烷基-羰基」的實例包括乙醯基、丙醯基、丁醯基、2-甲基丙醯基、戊醯基、3-甲基丁醯基、2-甲基丁醯基、2,2-二甲基丙醯基、己醯基及庚醯基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C_{1-6}烷基-羰基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵素原子的 C_{1-6}烷基-羰基。該等的具體例包括乙醯基、氯乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基及己醯基。

在本說明書中，「C_{1-6} 烷氧基-羰基」的實例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第二丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、戊氧基羰基及己氧基羰基。

在本說明書中，「C_{6-14}芳基-羰基」的實例包括苯甲醯基、1-萘甲醯基及 2-萘甲醯基。

在本說明書中，「C_{7-16}芳烷基-羰基」的實例包括苯乙醯基及苯丙醯基。

在本說明書中，「5-至 14-員芳族雜環羰基」的實例包

括菸鹼醯基、異菸鹼醯基、噻吩甲醯基及呋喃甲醯基。

在本說明書中，「3-至 14-員非芳族雜環羰基」的實例包括嗎啉基羰基、哌啶基羰基及吡咯啶基羰基。

【0047】 在本說明書中，「單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基」的實例包括甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基及 N-乙基-N-甲基胺甲醯基。

在本說明書中，「單-或二-C_{7-16}芳烷基-胺甲醯基」的實例包括苯甲基胺甲醯基及苯乙基胺甲醯基。

在本說明書中，「C_{1-6}烷磺醯基」的實例包括甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、異丙磺醯基、丁磺醯基、第二丁磺醯基及第三丁磺醯基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C_{1-6}烷磺醯基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵素原子的 C_{1-6}烷磺醯基。該等的具體實例包括甲磺醯基、二氟甲磺醯基、三氟甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、異丙磺醯基、丁磺醯基、4,4,4-三氟丁磺醯基，戊磺醯基及己磺醯基。

在本說明書中，「C_{6-14}芳磺醯基」的實例包括苯磺醯基、1-萘磺醯基及 2-萘磺醯基。

【0048】 在本說明書中，「取代基」的實例包括鹵素原子、氰基、硝基、視需要經取代的烴基、視需要經取代的雜環基、醯基、視需要經取代的胺基、視需要經取代的胺甲醯基、視需要經取代的胺硫甲醯基(thiocarbamoyl)、視需要經取代的胺磺醯基、視需要經取代的羥基、視需要經取代的氫硫基(SH)及視需要經取代的矽基(silyl group)。

在本說明書中，「烴基」(包括「視需要經取代的烴基」的「烴基」)的實例包括 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、C_{6-14} 芳基及 C_{7-16} 芳烷基。

【0049】 在本說明書中，「視需要經取代的烴基」的實例包括視需要經由選自下述取代基 A 群的取代基取代的烴基。

[取代基 A 群]

(1) 鹵素原子，

(2) 硝基，

(3) 氰基，

(4) 側氧基，

(5) 羥基，

(6) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷氧基，

(7) C_{6-14} 芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基)，

(8) C_{7-16} 芳烷氧基(例如，苯甲氧基)，

(9) 5-至 14-員芳族雜環氧基(例如，吡啶基氧基)，

(10) 3-至 14-員非芳族雜環氧基(例如，嗎啉基氧基、哌啶基氧基)，

(11) C_{1-6} 烷基-羰氧基(例如，乙醯氧基、丙醯氧基)，

(12) C_{6-14} 芳基-羰氧基(例如，苯甲醯氧基、1-萘甲醯氧基、2-萘甲醯氧基)，

(13) C_{1-6} 烷氧基-羰氧基(例如，甲氧基羰氧基、乙氧基羰氧基、丙氧基羰氧基、丁氧基羰氧基)，

(14) 單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯氧基(例如，甲基胺甲醯氧

基、乙基胺甲醯氧基、二甲基胺甲醯氧基、二乙基胺甲醯氧基)，

(15) C_{6-14}芳基-胺甲醯氧基(例如，苯胺甲醯氧基、萘胺甲醯氧基)，

(16) 5-至 14-員芳族雜環基羰氧基(例如，菸鹼醯氧基)，

(17) 3-至 14-員非芳族雜環基羰氧基(例如，嗎啉基羰氧基、哌啶基羰氧基)，

(18) 視需要經鹵化的 C_{1-6}烷基磺醯氧基(例如，甲基磺醯氧基、三氟甲基磺醯氧基)，

(19) 視需要經 C_{1-6}烷基取代的 C_{6-14}芳基磺醯氧基(例如，苯磺醯氧基、甲苯磺醯氧基)，

(20) 視需要經鹵化的 C_{1-6}烷硫基，

(21) 5-至 14-員芳族雜環基，

(22) 3-至 14-員非芳族雜環基，

(23) 甲醯基，

(24) 羧基，

(25) 視需要經鹵化的 C_{1-6}烷基-羰基，

(26) C_{6-14}芳基-羰基，

(27) 5-至 14-員芳族雜環基羰基，

(28) 3-至 14-員非芳族雜環基羰基，

(29) C_{1-6}烷氧基-羰基，

(30) C_{6-14}芳氧基-羰基(例如，苯氧基羰基、1-萘氧基羰基、2-萘氧基羰基)，

(31) C_{7-16}芳烷氧基-羰基(例如，苯甲氧基羰基、苯乙氧基

羰基)，

(32) 胺甲醯基，

(33) 胺硫甲醯基，

(34) 單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基，

(35) C_{6-14}芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基)，

(36) 5-至14-員芳族雜環基胺甲醯基(例如，吡啶基胺甲醯基、噻吩基胺甲醯基)，

(37) 3-至14-員非芳族雜環基胺甲醯基(例如，嗎啉基胺甲醯基、哌啶胺甲醯基)，

(38) 視需要經鹵化的C_{1-6}烷基磺醯基，

(39) C_{6-14}芳基磺醯基，

(40) 5-至14-員芳族雜環基磺醯基(例如，吡啶基磺醯基、噻吩基磺醯基)，

(41) 視需要經鹵化的C_{1-6}烷基亞磺醯基，

(42) C_{6-14}芳基亞磺醯基(例如，苯基亞磺醯基、1-萘基亞磺醯基、2-萘基亞磺醯基)，

(43) 5-至14-員芳族雜環基亞磺醯基(例如，吡啶基亞磺醯基、噻吩基亞磺醯基)，

(44) 胺基，

(45) 單-或二-C_{1-6}烷胺基(例如，甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二丁胺基、N-乙基-N-甲胺基)，

(46) 單-或二-C_{6-14}芳基胺基(例如，苯基胺基)，

(47) 5-至14-員芳族雜環基胺基(例如，吡啶基胺基)，

(48) C_{7-16}芳烷胺基(例如，苯甲胺基)，

(49) 甲醯胺基，

(50) C_{1-6}烷基-羰胺基(例如，乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基)，

(51) (C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(例如，N-乙醯基-N-甲胺基)，

(52) C_{6-14}芳基-羰胺基(例如，苯基羰胺基、萘基羰胺基)，

(53) C_{1-6}烷氧基-羰胺基(例如，甲氧基羰胺基、乙氧基羰胺基、丙氧基羰胺基、丁氧基羰胺基、第三丁氧基羰胺基)，

(54) C_{7-16}芳烷氧基-羰胺基(例如，苯甲氧基羰胺基)，

(55) C_{1-6}烷基磺醯胺基(例如，甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基)，

(56) 視需要經C_{1-6}烷基取代的C_{6-14}芳基磺醯胺基(例如，苯基磺醯胺基、甲苯磺醯胺基)，

(57) 視需要經鹵化的C_{1-6}烷基，

(58) C_{2-6}烯基，

(59) C_{2-6}炔基，

(60) C_{3-10}環烷基，

(61) C_{3-10}環烯基，及

(62) C_{6-14}芳基。

【0050】 上述的取代基在「視需要經取代的烴基」中的數目，舉例而言，1至5個，較佳是1至3個。當取代基的數目是2個以上時，各別的取代基可以相同或不相同。

在本說明書中，「雜環基」的實例(包括「視需要經取代的雜環基」的「雜環基」)包括(i)芳族雜環基，(ii)非芳族雜環基及(iii) 7-至 10-員橋聯雜環基，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子作為環構成原子。

【0051】 在本說明書中，「芳族雜環基」的實例(包括「5-至 14-員芳族雜環基」) 包括 5-至 14-員(較佳是 5-至 10-員)芳族雜環基，係在碳原子之外，含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子作為環構成原子。

「芳族雜環基」的較佳實例包括 5-或 6-員單環芳族雜環基例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡哄基、嘧啶基、嗒哄基，1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三哄基等；及

8-至 4-員稠合多環(較佳是雙或三環)芳族雜環基例如苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基(imidazopyridinyl)、噻吩并吡啶基(thienopyridinyl)、呋喃并吡啶基(furopyridinyl)、吡咯并吡啶基(pyrrolopyridinyl)、吡唑并吡啶基(pyrazolopyridinyl)、噁唑并吡啶基(oxazolopyridinyl)、噻唑并吡啶基、咪唑并吡哄基、咪唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基(thienopyridinyl)、呋喃并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑

并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并三咔基、萘并[2,3-b]噻吩基、啡噁噻基(phenoxathiinyl)、吲哚基、異吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、異喹啉基、喹啉基、呔咔基(phthalazinyl)、萘啶基(naphthyridinyl)、喹噁啉基(quinoxalinyl)、喹唑啉基、噌啉基(cinnolinyl)、咔唑基、β-咔啉基(β-carbolinyl)、啡啶基、吖啶基(acridinyl)、啡咔基(phenazinyl)、啡噻咔基，啡噁咔基(phenoxazinyl)等。

【0052】 在本說明書中，「非芳族雜環基」(包括「3-至14-員非芳族雜環基」)的實例包括3-至14-員(較佳是4-至10-員)非芳族雜環基，係在碳原子之外，含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的1至4個雜原子作為環構成原子。

「非芳族雜環基」的較佳實例包括3-至8-員單環非芳族雜環基例如為氮丙啶基(aziridinyl)、環氧乙基(oxiranyl)、環硫乙基(thiiranyl)、氮雜環丁基(azetidinyl)、氧雜環丁基(oxetanyl)、硫雜環丁基(thietanyl)、四氫噻吩基(tetrahydrothienyl)、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑啉基、咪唑啶基(imidazolidinyl)、噁唑啉基(oxazolinyl)、噁唑啶基(oxazolidinyl)、吡唑啉基(pyrazolinyl)、吡唑啶基(pyrazolidinyl)、噻唑啉基(thiazolinyl)、噻唑啶基(thiazolidinyl)、四氫異噻唑基、四氫噁唑基、四氫異噁唑基、哌啶基、哌咔基(piperazinyl)、四氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫噻哌喃基(dihydrothiopyranyl)、四氫嘧啶基、四氫嗒咔基、二氫哌

喃基、四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、嗎啉基、硫嗎啉基、氮雜環庚基(azepanyl)、二氮雜環庚基、氮雜環庚三烯基(azepinyl)、氧雜環庚基(oxepanyl)、氮雜環辛基(azocanyl)、二氮雜環辛基等；及

9-至 14-員稠合多環(較佳是雙或三環)非芳族雜環基，例如二氫苯并呋喃基、二氫苯并咪唑基、二氫苯并噁唑基、二氫苯并噻唑基、二氫苯并異噻唑基、二氫萘并[2,3-b]噻吩基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、4H-喹啉基(quinolizinyl)、吲哚啉基、異吲哚啉基、四氫噻吩并[2,3-c]吡啶基、四氫苯并氮雜環庚三烯基、四氫喹噁啉基、四氫啡啶基、六氫啡噻啉基、六氫啡噁啉基、四氫呫啉基、四氫萘啶基、四氫喹唑啉基、四氫噌啉基、四氫呔唑基、四氫-β-呔啉基、四氫吖啶基(tetrahydroacridinyl)、四氫啡啉基、四氫硫雜蒽基(tetrahydrothioxanthenyl)、八氫異喹啉基等。

【0053】 在本說明書中，「7-至 10-員橋聯雜環基」的較佳實例包括喹啶基(quinuclidinyl)及 7-氮雜雙環[2.2.1]庚基。

在本說明書中，「含氮雜環基」的實例包括含有至少一個氮原子作為環構成原子的「雜環基」。

在本說明書中，「視需要經取代的雜環基」的實例包括視需要經由前述選自取代基 A 群的取代基取代的雜環基。

在「視需要經取代的雜環基」中的取代基的數目，舉例而言，1 至 3 個。當取代基的數目是 2 個以上時，各別的取代基可以相同或不相同。

【0054】 在本說明書中，「醯基」的實例包括甲醯基、羧基、胺甲醯基、胺硫甲醯基、亞磺酸基、磺基、胺磺醯基及膦醯基，各視需要具有「由 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、C_{6-14} 芳基、C_{7-16} 芳烷基、5-至 14-員芳族雜環基及 3-至 14-員非芳族雜環基選擇的 1 或 2 個取代基，而該等取代基各別視需要具有由鹵素原子、視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷氧基、羥基、硝基、氰基、胺基及胺甲醯基選擇的 1 至 3 個取代基」。

「醯基」的實例也包括烴-磺醯基、雜環磺醯基、烴-亞磺醯基及雜環亞磺醯基。

本文中，烴-磺醯基意指與烴基結合的磺醯基，雜環基磺醯基意指與雜環基結合的磺醯基，烴-亞磺醯基意指與烴基結合的亞磺醯基以及雜環基亞磺醯基意指與雜環基結合的亞磺醯基。

「醯基」的較佳實例包括甲醯基、羧基、C_{1-6} 烷基-羰基、C_{2-6} 烯基-羰基(例如，巴豆醯基)、C_{3-10} 環烷基-羰基(例如，環丁烷羰基、環戊烷羰基、環己烷羰基、環庚烷羰基)、C_{3-10} 環烯基-羰基(例如，2-環己烯羰基)、C_{6-14} 芳基-羰基、C_{7-16} 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、C_{1-6} 烷氧基-羰基、C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如，苯氧基羰基、萘氧基羰基)、C_{7-16} 芳烷氧基-羰基 (例如，苯甲氧基羰基、苯乙氧基羰基)、胺甲醯基、單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、單-或二-C_{2-6} 烯基-胺甲醯基(例如，二烯丙基胺甲醯基)、單-或二-C_{3-10} 環烷基-胺甲醯基(例

如，環丙基胺甲醯基)、單-或二-C_{6-14}芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基)、單-或二-C_{7-16}芳烷基-胺甲醯基、5-至14-員芳族雜環基胺甲醯基(例如，吡啶基胺甲醯基)、胺硫甲醯基、單-或二-C_{1-6}烷基-胺硫甲醯基(例如，甲基胺硫甲醯基、N-乙基-N-甲基胺硫甲醯基、單-或二-C_{2-6}烯基-胺硫甲醯基(例如，二烯丙基胺硫甲醯基)、單-或二-C_{3-10}環烷基-胺硫甲醯基(例如，環丙基胺硫甲醯基、環己基胺硫甲醯基)、單-或二-C_{6-14}芳基-胺硫甲醯基(例如，苯基胺硫甲醯基)、單-或二-C_{7-16}芳烷基-胺硫甲醯基(例如，苯甲基胺硫甲醯基、苯乙基胺硫甲醯基)、5-至14-員芳族雜環基胺硫甲醯基(例如，吡啶基胺硫甲醯基)、亞磺酸基、C_{1-6}烷基亞磺醯基(例如，甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基)、磺基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{6-14}芳基磺醯基、膦醯基及單-或二-C_{1-6}烷基膦醯基(例如，二甲基膦醯基、二乙基膦醯基、二異丙基膦醯基、二丁基膦醯基)。

【0055】 在本說明書中，「視需要經取代的胺基」的實例，包括視需要具有「選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-16}芳烷基、C_{1-6}烷基-羰基、C_{6-14}芳基-羰基、C_{7-16}芳烷基-羰基、5-至14-員芳族雜環羰基、3-至14-員非芳族雜環羰基、C_{1-6}烷氧基-羰基、5-至14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基、單-或二-C_{7-16}芳烷基-胺甲醯基、C_{1-6}烷基磺醯基及C_{6-14}芳基磺醯基之1或2個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基A群的1至3個取代基」的胺基。

視需要經取代的胺基的較佳實例包括胺基、單-或二-(視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基)胺基(例如，甲胺基、三氟甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、丙胺基、二丁胺基)、單-或二-C_{2-6}烯胺基(例如，二烯丙胺基)、單-或二-C_{3-10}環烷基胺基(例如，環丙胺基、環己胺基)、單-或二-C_{6-14} 芳基胺基(例如，苯基胺基)、單-或二-C_{7-16}芳烷胺基(例如，苯甲胺基、二苯甲胺基)、單-或二-(視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基)-羰胺基(例如，乙醯胺基、丙醯胺基)、單-或二-C_{6-14} 芳基-羰胺基(例如，苯甲醯基胺基)、單-或二-C_{7-16}芳烷基-羰胺基(例如，苯甲基羰胺基)、單-或二-5-至 14-員芳族雜環基羰胺基(例如，菸鹼醯胺基、異菸鹼醯胺基)、單-或二-3-至 14-員非芳族雜環基羰胺基(例如，哌啶基羰胺基)、單-或二-C_{1-6} 烷氧基-羰胺基(例如，第三丁氧基羰胺基)、5-至 14-員芳族雜環基胺基(例如，吡啶基胺基)、胺甲醯胺基、(單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基)胺基(例如，甲基胺甲醯胺基)、(單-或二-C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基)胺基(例如，苯甲基胺甲醯胺基)、C_{1-6}烷基磺醯胺基(例如，甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基)、C_{6-14} 芳基磺醯胺基(例如，苯基磺醯胺基)、(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)胺基(例如，N-乙醯基-N-甲胺基)及(C_{1-6}烷基)(C_{6-14}芳基-羰基)胺基 (例如，N-苯甲醯基-N-甲胺基)。

【0056】 在本說明書中，「視需要經取代的胺甲醯基」的實例包括視需要具有「由 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、C_{6-14} 芳基、C_{7-16} 芳烷基、C_{1-6} 烷基-羰基、C_{6-14}

芳基-羰基、C_{7-16} 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基羰基、3-至 14-員非芳族雜環基羰基、C_{1-6} 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基及單-或二-C_{7-16}芳烷基-胺甲醯基選擇的 1 或 2 個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的胺甲醯基。

視需要經取代的胺甲醯基的較佳實例包括胺甲醯基、單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、單-或二-C_{2-6} 烯基-胺甲醯基(例如，二烯丙基胺甲醯基)、單-或二-C_{3-10}環烷基-胺甲醯基(例如，環丙基胺甲醯基、環己基胺甲醯基)、單-或二-C_{6-14} 芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基)、單-或二-C_{7-16}芳烷基-胺甲醯基、單-或二-C_{1-6}烷基-羰基-胺甲醯基(例如，乙醯基胺甲醯基、丙醯基胺甲醯基)、單-或二-C_{6-14} 芳基-羰基-胺甲醯基(例如，苯甲醯基胺甲醯基)及 5-至 14-員芳族雜環基胺甲醯基(例如，吡啶基胺甲醯基)。

【0057】 在本說明書中，「視需要經取代的胺硫甲醯基」的實例包括視需要具有「由 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、C_{6-14} 芳基、C_{7-16} 芳烷基、C_{1-6} 烷基-羰基、C_{6-14} 芳基-羰基、C_{7-16} 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、C_{1-6} 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基及單-或二-C_{7-16}芳烷基-胺甲醯基選擇的 1 或 2 個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的胺硫甲醯基。

視需要經取代的胺硫甲醯基的較佳實例包括胺硫甲醯基、單-或二-C_{1-6}烷基-胺硫甲醯基(例如，甲基胺硫甲醯基、乙基胺硫甲醯基、二甲基胺硫甲醯基、二乙基胺硫甲醯基、N-乙基-N-甲基胺硫甲醯基)、單-或二-C_{2-6}烯基-胺硫甲醯基(例如，二烯丙基胺硫甲醯基)、單-或二-C_{3-10}環烷基-胺硫甲醯基(例如，環丙基胺硫甲醯基、環己基胺硫甲醯基)、單-或二-C_{6-14}芳基-胺硫甲醯基(例如，苯基胺硫甲醯基)、單-或二-C_{7-16}芳烷基-胺硫甲醯基(例如，苯甲基胺硫甲醯基、苯乙基胺硫甲醯基)、單-或二-C_{1-6}烷基-羰基-胺硫甲醯基(例如，乙醯基胺硫甲醯基、丙醯基胺硫甲醯基)、單-或二-C_{6-14}芳基-羰基-胺硫甲醯基(例如，苯甲醯基胺硫甲醯基)及5-至14-員芳族雜環基胺硫甲醯基(例如，吡啶基胺硫甲醯基)。

【0058】 在本說明書中，「視需要經取代的胺磺醯基」的實例包括視需要具有「由C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-16}芳烷基、C_{1-6}烷基-羰基、C_{6-14}芳基-羰基、C_{7-16}芳烷基-羰基、5-至14-員芳族雜環基羰基、3-至14-員非芳族雜環基羰基、C_{1-6}烷氧基-羰基、5-至14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基及單-或二-C_{7-16}芳烷基-胺甲醯基選擇的1或2個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基A群的1至3個取代基」的胺磺醯基。

視需要經取代的胺磺醯基的較佳實例包括胺磺醯基、單-或二-C_{1-6}烷基-胺磺醯基(例如，甲基胺磺醯基、乙基胺

磺醯基、二甲基胺磺醯基、二乙基胺磺醯基、N-乙基-N-甲基胺磺醯基)、單-或二-C_{2-6}烯基-胺磺醯基(例如，二烯丙基胺磺醯基)、單-或二-C_{3-10}環烷基-胺磺醯基(例如，環丙基胺磺醯基、環己基胺磺醯基)、單-或二-C_{6-14}芳基-胺磺醯基(例如，苯基胺磺醯基)、單-或二-C_{7-16}芳烷基-胺磺醯基(例如，苯甲基胺磺醯基、苯乙基胺磺醯基)、單-或二-C_{1-6}烷基-羰基-胺磺醯基(例如，乙醯胺磺醯基、丙醯基胺磺醯基)、單-或二-C_{6-14}芳基-羰基-胺磺醯基(例如，苯甲醯基胺磺醯基)及5-至14-員芳族雜環基胺磺醯基(例如，吡啶基胺磺醯基)。

【0059】 在本說明書中，「視需要經取代的羥基」的實例包括視需要具有「由C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-16}芳烷基、C_{1-6}烷基-羰基、C_{6-14}芳基-羰基、C_{7-16}芳烷基-羰基、5-至14-員芳族雜環基羰基、3-至14-員非芳族雜環基羰基、C_{1-6}烷氧基-羰基、5-至14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基、單-或二-C_{7-16}芳烷基-胺甲醯基、C_{1-6}烷基磺醯基及C_{6-14}芳基磺醯基選擇之取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基A群的1至3個取代基」的羥基。

需要經取代的羥基的較佳實例包括羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基(例如，烯丙氧基、2-丁烯氧基、2-戊烯氧基、3-己烯氧基)、C_{3-10}環烷氧基(例如，環己氧基)、C_{6-14}芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基)、C_{7-16}芳烷氧基(例如，苯甲氧基，苯乙氧基)、C_{1-6}烷基-羰氧基(例如，乙醯氧基、

丙醯氧基、丁醯氧基、異丁醯氧基、三甲基乙醯氧基)、C_{6-14}芳基-羰氧基(例如，苯甲醯氧基)、C_{7-16}芳烷基-羰氧基(例如，苯甲基羰氧基)、5-至 14-員芳族雜環基羰氧基(例如，菸鹼醯氧基)、3-至 14-員非芳族雜環基羰氧基(例如，哌啶基羰氧基)、C_{1-6}烷氧基-羰氧基(例如，第三丁氧基羰氧基)、5-至 14-員芳族雜環氧基(例如，吡啶基氧基)、胺甲醯氧基、C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基(例如，甲基胺甲醯氧基)、C_{7-16}芳烷基-胺甲醯氧基(例如，苯甲基胺甲醯氧基)、C_{1-6}烷基磺醯氧基(例如，甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基)及C_{6-14}芳基磺醯氧基(例如，苯基磺醯氧基)。

【0060】 在本說明書中，「視需要經取代的氫硫基(sulfanyl)」的實例包括視需要具有「由C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-16}芳烷基、C_{1-6}烷基-羰基、C_{6-14}芳基-羰基及 5-至 14-員芳族雜環基選擇的取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的氫硫基及鹵化氫硫基。

視需要經取代的氫硫基的較佳實例包括氫硫基(-SH)、C_{1-6}烷基硫基、C_{2-6}烯硫基(例如，烯丙硫基、2-丁烯硫基、2-戊烯硫基、3-己烯硫基)、C_{3-10}環烷基硫基(例如，環己硫基)、C_{6-14}芳硫基(例如，苯硫基、萘硫基)、C_{7-16}芳烷基硫基(例如，苯甲硫基、苯乙硫基)、C_{1-6}烷基-羰基硫基(例如，乙醯硫基、丙醯硫基、丁醯硫基、異丁醯硫基、三甲基乙醯硫基)、C_{6-14}芳基-羰基硫基(例如，苯甲醯基硫基)、5-至 14-員芳族雜環基硫基(例如，吡啶硫基)及鹵化

硫基(例如，五氟硫基)。

【0061】 在本說明書中，「視需要經取代的矽基」的實例包括視需要具有「由 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{6-14} 芳基及 C_{7-16} 芳烷基選擇的 1 至 3 個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的矽基。

視需要經取代的矽基的較佳實例包括三-C_{1-6} 烷基矽基 (例如，三甲基矽基、第三丁基(二甲基)矽基)。

【0062】 在本說明書中，「C_{1-6} 伸烷基」的實例包括 $-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH(C_2H_5)-$、$-CH(C_3H_7)-$、$-CH(CH(CH_3)_2)-$、$-(CH(CH_3))_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-$、$-CH(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$及$-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-$。

在本說明書中，「C_{2-6} 伸烯基」的實例包括 $-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-CH=CH-$、$-CH=CH-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-CH_2-$、$-CH=CH-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$及$-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$。

在本說明書中，「C_{2-6} 伸炔基」的實例包括 $-C\equiv C-$、$-CH_2-C\equiv C-$、$-C\equiv C-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-C\equiv C-$、$-C\equiv C-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-C\equiv C-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-C\equiv C-$、$-C\equiv C-CH_2-CH_2-$、$-C\equiv C-C\equiv C-$、$-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$及$-CH_2-CH_2-CH_2-C\equiv C-$。

【0063】 在本說明書中，「烴環」的實例包括 C_{6-14}

芳族烴環、C_{3-10}環烷及C_{3-10}環烯。

在本說明書中，「C_{6-14}芳族烴環」的實例包括苯及萘。

在本說明書中，「C_{3-10} 環烷」的實例包括環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷及環辛烷。

在本說明書中，「C_{3-10} 環烯」的實例包括環丙烯、環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯及環辛烯。

在本說明書中，「雜環」的實例包括芳族雜環及非芳族雜環，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子作為環構成原子。

【0064】 在本說明書中，「芳族雜環」的實例包括 5-至 14-員(較佳是 5-至 10-員)芳族雜環，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子作為環構成原子。「芳族雜環」的較佳的實例包括 5-或 6-員單環芳族雜環例如噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、異噻唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡哄、嘧啶、嗒哄，1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、三唑、四唑、三哄等；及

8-至 4-員稠合多環(較佳是雙或三環)芳族雜環例如苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噻唑、苯并異噻唑、苯并三唑、咪唑并吡啶、噻吩并吡啶、呋喃并吡啶、吡咯并吡啶、吡唑并吡啶、噁唑并吡啶、噻唑并吡啶、咪唑并吡哄、咪唑并嘧啶、噻吩并嘧啶、呋喃并嘧啶、吡咯并嘧啶、吡唑并嘧啶、噁唑并嘧啶、噻唑并嘧啶、吡唑并三哄，萘并[2,3-b]噻吩、啡噁

噻、吲哚、異吲哚、1H-吲唑、嘌呤、異喹啉、喹啉、呔啡，萘啶、喹噁啉、喹唑啉、噌啉、咔唑、β-咔啉、啡啶、吖啶、啡啡、啡噻啡，啡噁啡等。

【0065】 在本說明書中，「非芳族雜環」的實例包括3-至14-員(較佳是4-至10-員)非芳族雜環，係在碳原子之外，含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的1至4個雜原子作為環構成原子。

較佳的「非芳族雜環」的實例包括3-至8-員單環非芳族雜環例如為氮丙啶(aziridine)、環氧乙烷(oxirane)、環硫乙烷(thiirane)、氮雜環丁烷(azetidine)、氧雜環丁烷(oxetane)、硫雜環丁烷(thietane)、四氫噻吩(tetrahydrothiene)、四氫呋喃、吡咯啉、吡咯啶、咪唑啉、咪唑啶(imidazolidine)、噁唑啉(oxazoline)、噁唑啶(oxazolidine)、吡唑啉(pyrazoline)、吡唑啶(pyrazolidine)、噻唑啉(thiazoline)、噻唑啶(thiazolidine)、四氫異噻唑、四氫噁唑、四氫異噁唑、哌啶、哌啡(piperazine)、四氫吡啶、二氫吡啶、二氫硫哌喃(dihydrothiopyrane)、四氫嘧啶、四氫嗒啡、二氫哌喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、嗎啉、硫嗎啉、氮雜環庚烷(azepane)、二氮雜環庚烷、氮雜環庚三烯(azepine)、氮雜環辛烷(azocane)、二氮雜環辛烷、氧雜環庚烷(oxepane)等；及

9-至14-員稠合多環(較佳是雙或三環)非芳族雜環，例如二氫苯并呋喃、二氫苯并咪唑、二氫苯并噁唑、二氫苯并噻唑、二氫苯并異噻唑、二氫萘并[2,3-b]噻吩、四氫異喹啉、

四氫喹啉、4H-喹啉(quinolizine)、吲哚啉、異吲哚啉、四氫噻吩并[2,3-c]吡啶、四氫苯并氮雜環庚三烯、四氫喹噁啉、四氫啡啶、六氫啡噻啉、六氫啡噁啉、四氫呫啉、四氫萘啶、四氫喹唑啉、四氫噌啉、四氫咔唑、四氫-β-咔啉、四氫吖啶(tetrahydroacridine)、四氫啡啉、四氫硫雜蒽(tetrahydrothioxanthene)、八氫異喹啉等。

在本說明書中，「含氮雜環」的實例包括含有至少一個氮原子作為環構成原子的「雜環」。

【0066】 式(I)中每一符號之定義係詳細解釋如下。

【0067】 R^1係視需要經取代之 C_{1-6}烷基或視需要經取代之環狀基團。

R^1表示之「視需要經取代之 C_{1-6}烷基」之「C_{1-6}烷基」係於可取代位置，視需要經選自上述取代基 A 群的取代基取代。取代基之數目為，舉例而言，1 至 3。當該取代基之數目係 2 或更多時，各取代基可係相同或相異。

【0068】 R^1表示之「視需要經取代之環狀基團」之「環狀基團」之實例係包括 C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烯基、C_{6-14}芳基、5-至 14-員芳族雜環基、及 3-至 14-員非芳族雜環基，且較佳係 C_{3-10}環烷基、C_{6-14}芳基、5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基)及 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-員至 8-員單環非芳族雜環基)。

R^1表示之「視需要經取代之環狀基」之「環狀基」係於可取代位置，視需要經選自上述取代基 A 群的取代基取代。取代基之數目為，舉例而言，1 至 3。當該取代基之數

目係 2 或更多時，各取代基可係相同或相異。此外，該取代基 A 群係視需要經選自上述取代基 A 群的取代基取代。取代基之數目，舉例而言，1 至 3。當該取代基之數目係 2 或更多時，各取代基可係相同或相異。

【0069】 R^1 較佳係

(1) 視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基、環己基)，

(2) 視需要經取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(3) 視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜芳基(如，吡啶基、異噁唑基、吡唑基))，或

(4) 視需要經取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基，更佳係 5-或 6-員單環非芳族雜環基(包括 6-員單環非芳族雜環基及 5-或 6-員單環含氮非芳族雜環基)(如，四氫哌喃基、哌啶基、嗎啉基))。

【0070】 R^1 更佳係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基、環己基)

(a) 胺基，

(b) C_{1-6} 烷氧基(如，丁氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之1至3個取代基取代之 C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基，乙氧基羰基胺基，丙氧基羰基胺基，第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基)，

(f) 單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(g) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(該 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基中之 C_{3-10} 環烷基可係橋接基團或螺環基團。如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基、螺[2.3]己基羰基胺基、螺[3.3]庚基羰基胺基、雙環[1.1.1]戊基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(h) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(i) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(j) C_{7-16}芳烷基-氧基羰基胺基(如，苄氧基羰基胺基)，

(k) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基、三唑基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係雙環或三環)芳族雜環基(如，吲唑基))，

(l) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、四氫喔啉基、六氫嘧啶基、喔唑啶基、咪唑啶基、1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係雙環或三環)非芳族雜環基(如，二氫異吲哚基、5-氮雜螺[2.4]庚基))

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6}烷基(如，甲基)，

(m) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基羰基胺基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基羰基胺基(如，喔唑基羰基胺基、咪唑基羰基胺基、吡唑基羰基胺基、吡啶基羰基胺基))，以及

(n) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-

至 14-員非芳族雜環基羰基胺基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基胺基(如，氧雜環丁烷基羰基胺基、四氫呋喃基羰基胺基、四氫哌喃基羰基胺基))

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)

(a) 鹵素原子(如，氟原子、溴原子)，

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，

(c) C_{1-6}烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，

(iii) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(iv) C_{1-6}烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基))，

(f) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基))，以及

(g) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-

員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡啶基、異噁唑基、吡唑基))

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(c) C_{3-10}環烷基(如，環丙基)，以及

(d) C_{6-14}芳基(如，苯基)，或

(4) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基，更佳係 5-或 6-員單環非芳族雜環基(包括 6-員單環非芳族雜環基以及 5-或 6-員單環含氮非芳族雜環基)(如，四氫哌喃基、哌啶基、嗎啉基))

(a) C_{1-6}烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、新戊醯基胺基)，

(c) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(d) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(e) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(f) 視需要經 1 至 3 個視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(g) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，

(h) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(i) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之

C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(j) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之 C_{6-14}芳基磺醯基(如，苯基磺醯基)，以及

(k) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基))。

【0071】 R^1再較佳係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 胺基，

(b) C_{1-6}烷氧基(如，丁氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代之 C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰

基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基(該C_{3-10}環烷基-羰基胺基中之C_{3-10}環烷基可係橋接基團或螺環基團。如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基、螺[2.3]己基羰基胺基、螺[3.3]庚基羰基胺基、雙環[1.1.1]戊基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(g) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(h) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氯原子)取代之C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(i) C_{7-16}芳烷基-氧基羰基胺基(如，苄氧基羰基胺基)，

(j) 視需要經1至3個C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)取代之5-至14-員芳族雜環基(較佳係5-或6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基、三唑基)或8-至14-員稠合多環(較

佳係雙環或三環)芳族雜環基(如，吲唑基))，

(k) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、四氫喔啉基、六氫嘧啶基、喔唑啶基、咪唑啶基、1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係雙環或三環)非芳族雜環基(如，二氫異吲哚基、5-氮雜螺[2.4]庚基))

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(l) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基羰基胺基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基羰基胺基(如，喔唑基羰基胺基、咪唑基羰基胺基、吡唑基羰基胺基、吡啶基羰基胺基))，以及

(m) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基羰基胺基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基胺基(如，氧雜環丁烷基羰基胺基、四氫呋喃基羰基胺基、四氫哌喃基羰基胺基))

(i) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(2) 視需要經 1 至 3 個之視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基)所取代之環丙基，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、溴原子)，

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(c) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(iii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，以及

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基))，

(f) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基))，以及

(g) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(4) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，以及

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(5) 視需要經 1 至 3 個 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)取代之異噁唑基，

(6) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，以及

(b) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(7) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之四氫哌

喃基

(a) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、新戊醯胺基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14} 芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，以及

(e) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基))，

(8) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6} 烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(c) C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，

(d) C_{3-10} 環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(e) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，或

(9) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之嗎啉基

(a) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(b) C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(c) C_{3-10} 環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之 C_{6-14} 芳基磺醯基(如，苯基磺醯基)。

【0072】 R^1 又更佳係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 胺基，

(b) C_{1-6} 烷氧基(如，丁氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) 苯基，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}

環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之苯基，

(g) 螺[2.3]己基羰基胺基，

(h) 螺[3.3]庚基羰基胺基，

(i)視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)取代之雙環[1.1.1]戊基羰基胺基，

(j) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(k) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之苯基羰基胺基，

(l) 苄氧基羰基胺基，

(m) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)取代之吡唑基，

(n) 三唑基，

(o) 吲唑基

(p) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，

(q) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，

(r) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之嗎啉基，

(s) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之四氫喔咁基，

(t) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之六氫嘧啶基，

(u) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之喔唑啶基，

(v) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之咪唑啶基

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(w) 1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基，

(x) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之二氫異吲哚基，

(y) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 5-氮雜螺[2.4]庚基，

(z) 喔唑基羰基胺基，

(aa) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之咪唑基羰基胺基，

(bb) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡唑基羰基胺基，

(cc) 吡啶基羰基胺基，

(dd) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之氧雜環丁烷基羰基胺基

(i) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) 苯基，

(ee) 四氫呋喃基羰基胺基，以及

(ff) 四氫哌喃基羰基胺基，

(2) 視需要經 1 至 3 個之視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基)所取代之環丙基，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、溴原子)，

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(c) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(iii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，以及

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡唑基，

(f) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，以及

(g) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(4) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，以及

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(5) 視需要經 1 至 3 個 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)取代之異噁唑基，

(6) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，以及

(b) 苯基，

(7) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之四氫哌喃基

(a) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、新戊醯胺基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之苯基羰基胺基，

(e) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，以及

(f) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，

(8) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6} 烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(c) C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，

(d) C_{3-10} 環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(e) 苯基，或

(9) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之嗎啉基

(a) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(b) C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(c) C_{3-10} 環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之苯基磺醯基。

【0073】 R^1 特佳係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基)，以及

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，或

(2) 苯基。

【0074】 作為另一態樣，R^1 較佳係

(1) 視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基、環己基)，

(2) 視需要經取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(3) 視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡啶基、異噁唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻吩基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係雙環或三環)芳族雜環基(如，吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基))，

(4) 視需要經取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基，更佳係 5-或 6-員單環非芳族雜環基(包括 6-員單環非芳族雜環基以及 5-或 6-員單環含氮非芳族雜環基)(如，四氫哌喃基、哌啶基、嗎啉基、吡咯啶基))，或

(5) 視需要經取代之 C_{1-6} 烷基(如，乙基)。

【0075】 於此態樣中，R^1更佳係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環己基)

(a) 胺基，

(b) 鹵素原子(如，氟原子)，

(c) 羥基，

(d) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{1-6}烷基(如，甲基)

(i) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，以及

(ii) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基磺醯基胺基(如，乙基磺醯基胺基)，

(e) C_{1-6}烷氧基(如，丁氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之1至6個取代基取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(g) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(h) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基)，

(i) 單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(j) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基(該 C_{3-10}環烷基-羰基胺基中之 C_{3-10}環烷基可係橋接基團或螺環基團。如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基、螺[2.3]己基羰基胺基、螺[3.3]庚基羰基胺基、雙環[1.1.1]戊基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(k) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(l) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之

N-5-或 6-員單環芳族雜環基-N-C_{1-6}烷基-羰基-胺基(如，N-吡啶基-N-乙醯胺基)，

(m) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基磺醯基胺基(如，乙基磺醯基胺基)，

(n) C_{3-10}環烷基磺醯胺基(如，環丙基磺醯基胺基)，

(o) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基胺基(如，乙基胺基)，

(p) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(q) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(ii) 氰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，

(r) C_{7-16}芳烷基-羰基胺基(如，苄基羰基胺基)，

(s) C_{7-16}芳烷基-氧基羰基胺基(如，苄氧基羰基胺基)，

(t) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基、三唑基、噁唑基、噁二唑基、吡啶基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係雙環或三環)芳族雜環基(如，吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑并吡啶基(如，[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基)))

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) C_{3-10}環烷基(如，環丙基)，

(u) 視需要經選自下列者之 1 至 6 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、四氫喔啉基、六氫嘧啶基、喔唑啶基、咪唑啶基、1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)非芳族雜環基(如，二氫異吲哚基、5-氮雜螺[2.4]庚基))

(i) 側氧基，

(ii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，以及

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基羰基胺基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基羰基胺基(如，喔唑基羰基胺基、咪唑基羰基胺基、吡唑基羰基胺基、吡啶基羰基胺基))，

(w) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基羰基胺基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基胺基(如，氧雜環丁烷基羰基胺基、四氫呋喃基羰基胺基、四氫哌喃基羰基胺基))

(i) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(x) 3-至 14-員非芳族雜環基羰氧基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰氧基(如，氮雜環丁烷基羰氧基、吡咯啶基羰氧基、哌啶基羰氧基))，

(y) 5-至 14-員芳族雜環基胺基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基胺基(如，吡啶基胺基))，

(z) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14} 芳氧基(如，苯氧基)，

(aa) 氰基，以及

(bb) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 5-至 14-員芳族雜環氧基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基氧基(如，吡啶氧基))，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(b) 氰基，

(c) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基、二氟甲基)，

(d) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基)，

(e) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、三氟甲基、二氟甲基)，

(iii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟原子)、C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基)，

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(v) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(vi) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，以及

(vii) 3-至 14-員非芳族雜環基羰基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基(如，吡咯啶基羰基))，

(g) C_{7-16} 芳烷基(如，苄基)，

(h) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基、吡啶基、嘧啶基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，呋喃并吡啶基(如，呋喃并[2,3-b]吡啶基)、咪唑并吡啶基(如，咪唑并[1,2-a]吡啶基)))

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(ii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟原子)及吡啶基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟乙氧基)，

(iv) C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，

(v) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，以及

(vi) 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，四氫哌喃基))，

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜

環基(如，吡咯啶基、哌啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)非芳族雜環基(如，二氫苯并呋喃基))

(i) 側氧基，

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，第三丁氧基羰基)，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基-羰基(如，五氟丙醯基)，

(j) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(k) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)取代之 C_{3-10}環烯基(如，環己烯基)，以及

(l) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}環烷基(如，環己基)

(i) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基)，以及

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡啶基、異噁唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻吩基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基)、咪唑并吡啶基(如，咪唑并[1,2-a]吡啶基)))

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6}

烷基(如，甲基，異丙基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(ii) 羥基，

(c) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環己基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(iii) 視需要經1至5個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基)，以及

(iv) 視需要經1至5個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6}烷基胺基(如，丙胺基)，

(d) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{4-10}環烯基(如，環己烯基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{6-14}芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，以及

(iii) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之5-至14-員芳族雜環基(較佳係5-或6-員單環芳族雜環基

(如，吡啶基、吡唑基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基)))

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，甲基，二氟甲基)，

(g) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基))

(i) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，第三丁氧基羰基)，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基-羰基(如，五氟丙醯基)，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，五氟丙基)，

(h) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(如，甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(ii) C_{3-10}環烷基(如，環丙基)，

(i) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 3-至 14-員非芳族雜環基羰基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基(如，哌啶基羰基))，以及

(j) C_{6-14}芳基-羰基(如，苯甲醯基)，

(4) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-

員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基，更佳係 5-或 6-員單環非芳族雜環基(包括 6-員單環非芳族雜環基以及 5-或 6-員單環含氮非芳族雜環基)(如，四氫哌喃基、哌啶基、嗎啉基、吡咯啶基))

(a) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 側氧基，

(c) 胺基，

(d) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，四氟丙基、五氟丙基、七氟丙基)，

(e) 視需要經 1 至 7 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基胺基(如，乙基胺基、丙基胺基、丁基胺基)，

(f) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基-羰基(如，乙醯基、丙醯基、二氟乙醯基、二氟丙醯基、五氟丙醯基)，

(g) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、丁醯胺基、新戊醯胺基)，

(h) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(i) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(j) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基磺醯基(如，乙基磺醯基)，

(k) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，

(l) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基)，

(m) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，

(n) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(o) C_{7-16}芳烷基(如，苄基)，

(p) C_{6-14}芳基-羰基(如，苯甲醯基)，

(q) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(r) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基磺醯基(如，苯基磺醯基)

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基)，以及

(ii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(s) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基))

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6}烷基-羰基(如，乙醯基)，

(t) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基，吡啶基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係

二環或三環)芳族雜環基(如，苯并三唑基))

(i) 鹵素原子(如，氯原子、氟原子)，以及

(ii) C_{1-6}烷基(如，甲基)，

(u) 視需要經1至5個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基，丙基胺甲醯基，二乙基胺甲醯基)，

(v) C_{7-16}芳烷氧基-羰基(如，苄氧基羰基)，以及

(w) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{6-14}芳氧基(如，苯氧基)，或

(5) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{1-6}烷基(如，乙基)

(a) C_{6-14}芳氧基(如，苯氧基)，以及

(b) C_{7-16}芳烷氧基(如，苄氧基)。

【0076】 本態樣中，R^1再更佳係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之環己基

(a) 胺基，

(b) 鹵素原子(如，氟原子)，

(c) 羥基，

(d) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{1-6}烷基(如，甲基)

(i) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，以及

(ii) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基磺醯基胺基(如，乙基磺醯基胺基)，

(e) C_{1-6}烷氧基(如，丁氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之1至5個取代基取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(g) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(h) 單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(i) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基(該C_{3-10}環烷基-羰基胺基中之C_{3-10}環烷基可係橋接基團或螺環基團。如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基、螺[2.3]己基羰基胺基、螺[3.3]庚基羰基胺基、雙環[1.1.1]戊基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(j) C_{3-10} 環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(k) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 N-5-或 6-員單環芳族雜環基-N-C_{1-6} 烷基-羰基-胺基(如，N-吡啶基-N-乙醯胺基)，

(l) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基(如，乙基磺醯基胺基)，

(m) C_{3-10} 環烷基磺醯胺基(如，環丙基磺醯基胺基)，

(n) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基胺基(如，乙基胺基)，

(o) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(ii) 氰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(p) C_{7-16} 芳烷基-羰基胺基(如，苄基羰基胺基)，

(q) C_{7-16} 芳烷基-氧基羰基胺基(如，苄氧基羰基胺基)，

(r) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基、三唑基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吲唑基))，

(s) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、四氫喔啉基、六氫嘧啶基、喔唑啶基、咪唑啶基、1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)非芳族雜環基(如，二氫異吲哚基、5-氮雜螺[2.4]庚基))

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(t) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基羰基胺基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基羰基胺基(如，喔唑基羰基胺基、咪唑基羰基胺基、吡唑基羰基胺基、吡啶基羰基胺基))，

(u) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基羰基胺基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基胺基(如，氧雜環丁烷基羰基胺基、四氫呋喃基羰基胺基、四氫哌喃基羰基胺基))

(i) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，以及

(v) 3-至 14-員非芳族雜環基羰氧基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰氧基(如，氧雜環丁烷基羰氧基、吡

咯啶基羰氧基、哌啶基羰氧基))，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環丙基

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基)，以及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(b) 氰基，

(c) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基、二氟甲基)，

(d) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基)，

(e) C_{1-6}烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，甲基、三氟甲基、二氟甲基)，

(iii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟原子)、C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基、乙氧基)，

(iv) C_{1-6}烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(v) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(vi) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，以及

(vii) 3-至 14-員非芳族雜環基羰基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基(如，吡咯啶基羰基))，

(g) C_{7-16} 芳烷基(如，苄基)，

(h) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基、吡啶基、嘧啶基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，呋喃并吡啶基(如，呋喃并[2,3-b]吡啶基)、咪唑并吡啶基(如，咪唑并[1,2-a]吡啶基)))

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(ii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟原子)及吡啶基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟乙氧基)，

(iv) C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，

(v) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，以及

(vi) 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，四氫哌喃基))，

(i) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)非芳

族雜環基(如，二氫苯并呋喃基))，以及

(j) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(4) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，二氟甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基))，

(5) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之異噁唑基

(a) C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，以及

(b) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(6) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(b) 鹵素原子(如，溴原子)，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，以及

(iii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環己基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{4-10} 環烯基(如，環己烯基)，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡啶基，吡唑基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基)))

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(ii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，以及

(g) 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，四氫哌喃基、二氫哌喃基))，

(7) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡咯基，

(8) 噻唑基，

(9) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之噻吩基，

(10) 吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基)，

(11) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之四氫哌喃基

(a) 胺基，

(b) 視需要經 1 至 7 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基胺基(如，乙基胺基、丙基胺基、丁基胺基)，

(c) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、丁醯胺基、新戊醯胺基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之

C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基)，

(f) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(g) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基))，以及

(h) C_{7-16}芳烷基(如，苄基)，

(12) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6}烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(c) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，

(d) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(e) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(13) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之嗎啉基

(a) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，四氟丙基、五氟丙基、七氟丙基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(c) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(d) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，

(e) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{6-14}芳基磺醯基(如，苯基磺醯基)

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基)，以及

(ii) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(f) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基磺醯基(如，乙基磺醯基)，

(14) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之吡咯啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 側氧基，

(c) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，第三丁氧基羰基)，

(d) C_{6-14}芳基-羰基(如，苯甲醯基)，

(e) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，

(f) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基磺醯基(如，乙基磺醯基)，

(g) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{6-14}芳基磺醯基(如，苯基磺醯基)，以及

(h) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，或

(15) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{1-6}烷基(如，乙基)

(a) C_{6-14}芳氧基(如，苯氧基)，以及

(b) C_{7-16}芳烷氧基(如，苄氧基)。

【0077】 本態樣中，R^1又更佳係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之環己基

(a) 胺基，

(b) 鹵素原子(如，氟原子)，

(c) 羥基，

(d) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{1-6}烷基(如，甲基)

(i) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，以及

(ii) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基磺醯基胺基(如，乙基磺醯基胺基)，

(e) C_{1-6}烷氧基(如，丁氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之1至5個取代基取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) 苯基，

(g) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰

基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(h) 單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(i) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之苯基，

(j) 螺[2.3]己基羰基胺基，

(k) 螺[3.3]庚基羰基胺基，

(l) 視需要經1至3個之視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)取代之雙環[1.1.1]戊基羰基胺基，

(m) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(n) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之N-吡啶基-N-C_{1-6}烷基-羰基-胺基(如，N-吡啶基-N-乙醯胺基)，

(o) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基磺醯基胺基(如，乙基磺醯基胺基)，

(p) C_{3-10}環烷基磺醯胺基(如，環丙基磺醯基胺基)，

(q) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基胺基(如，乙基胺基)，

(r) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基羰基胺基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(ii) 氰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，

(s) 苄基羰基胺基，

(t) 苄氧基羰基胺基，

(u) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)取代之吡唑基，

(v) 三唑基，

(w) 吲唑基，

(x) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，

(y) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，

(z) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之嗎啉基，

(aa) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之四氫喔啉基，

(bb) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之六氫嘧啶基，

(cc) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之喔唑啶基，

(dd) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之咪唑啶基

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6}烷基(如，甲基)，

(ee) 1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基，

(ff) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之二氫異吲哚基，

(gg) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 5-氮雜螺[2.4]庚基，

(hh) 噁唑基羰基胺基，

(ii) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之咪唑基羰基胺基，

(jj) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡唑基羰基胺基，

(kk) 吡啶基羰基胺基，

(ll) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之氧雜環丁烷基羰基胺基

(i) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) 苯基，

(mm) 四氫呋喃基羰基胺基，

(nn) 四氫哌喃基羰基胺基，

(oo) 氧雜環丁烷基羰氧基，

(pp) 吡咯啶基羰氧基，以及

(qq) 哌啶基羰氧基，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環丙基

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基)，以及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之苯基，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(b) 氰基，

(c) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基、二氟甲基)，

(d) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基)，

(e) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、三氟甲基、二氟甲基)，

(iii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟原子)、C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基)，

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(v) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(vi) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，以及

(vii) 吡咯啶基羰基，

(g) 苄基，

(h) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(ii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟原子)及吡啶基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，

(iii) C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，以及

(iv) 四氫哌喃基，

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡啶基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，乙基、三氟甲基)，

(iii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、異丙氧基)，以及

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(j) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷氧基(如，三氟乙氧基)取代之嘧啶基，

(k) 呋喃并吡啶基(如，呋喃并[2,3-b]吡啶基)，

(l) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之咪唑并吡啶基(如，咪唑并[1,2-a]吡啶基)，

(m) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，

(n) 二氫苯并呋喃基，以及

(o) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(4) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之苯基，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，二氟甲基)取代之吡唑基，

(5) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之異噁唑基

(a) C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，以及

(b) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(6) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(b) 鹵素原子(如，溴原子)，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(i) 氰基，

(ii) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，以及

(iii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環己基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{4-10} 環烯基(如，環己烯基)，

(f) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之吡啶基，

(g) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡唑基，

(h) 吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基)，

(i) 四氫哌喃基，以及

(j) 二氫哌喃基，

(7) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡咯基，

(8) 噻唑基，

(9) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之噻吩基，

(10) 吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基)，

(11) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之四氫哌喃基

(a) 胺基，

(b) 視需要經 1 至 7 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基胺基(如，乙基胺基、丙基胺基、丁基胺基)，

(c) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、丁醯胺基、新戊醯胺基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基)，

(f) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之苯基羰基胺基，

(g) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，

(h) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，以及

(i) 苄基，

(12) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6}烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(c) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，

(d) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(e) 苯基，

(13) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之嗎啉基

(a) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，四氟丙基、五氟丙基、七氟丙基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(c) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(d) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，

(e) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之苯磺醯基

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基)，以及

(ii) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(f) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基磺醯基(如，乙基磺醯基)，

(14) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之吡咯啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 側氧基，

(c) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，第三丁氧基羰基)，

(d) 苯甲醯基，

(e) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，

(f) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基磺醯基(如，乙基磺醯基)，

(g) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之苯磺醯基，以及

(h) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，或

(15) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{1-6}烷基(如，乙基)

(a) 苯氧基，以及

(b) 苄氧基。

【0078】 本態樣中，R^1甚至更佳係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之環己基

(a) 視需要經1至5個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基)，

(b) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，以及

(c) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(2) 視需要經1至3個之視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基胺基(如，乙基胺基)所取代之四氫哌喃基，或

(3) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6}烷基(如，甲基)，以及

(b) 苯基。

【0079】 作為另一態樣，R^1甚至更佳係視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之環己基

(a) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 視需要經1至5個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基)，

(c) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，以及

(d) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)。

【0080】 R^2與R^3係各自獨立為氫原子、鹵素原子或視需要經取代之C_{1-6}烷基，或R^2與R^3係組合形成側氧基，或R^2與R^3係鍵結至彼此以與相鄰之碳原子一起形成視需要經取代之環。

【0081】 R^2或R^3表示之「視需要經取代之C_{1-6}烷基」的「C_{1-6}烷基」係以選自上揭A組取代基之取代基，於可取代的位置，視需要經取代。該取代基之數目係，舉例而言，1至3。當該取代基之數目係2或更多時，各取代基可係相同或相異。

【0082】 藉由R^2或R^3鍵結至彼此而與相鄰之碳原子一起形成之「視需要經取代之環」的「環」之實例係包括烴環及雜環。

藉由R^2或R^3鍵結至彼此而與相鄰之碳原子一起形成

之「視需要經取代之環」的「環」係以選自上揭 A 組取代基之取代基，於可取代位置，視需要經取代。該取代基之數目係，舉例而言，1 至 3。當該取代基之數目係 2 或更多時，各取代基可係相同或相異。

【0083】 R^2 與 R^3 較佳係兩者皆為氫原子，或 R^2 與 R^3 係組合形成側氧基。

R^2 與 R^3 特佳係兩者皆為氫原子。

【0084】 R^4 與 R^5 係各自獨立為氫原子或鹵素原子。

R^4 與 R^5 較佳係兩者皆為氫原子。

【0085】 X 係 CR^6 或 N。

R^6 係氫原子或鹵素原子。

X 較佳係 CH、CF 或 N。

X 更佳係 CH 或 N。

【0086】 L 係鍵或視需要經取代之 C_{1-6} 伸烷基。

L 表示之「視需要經取代之 C_{1-6} 伸烷基」之「C_{1-6} 伸烷基」係以選自上揭 A 組取代基之取代基，於可取代位置，視需要經取代。該取代基之數目係，舉例而言，1 至 3。當該取代基之數目係 2 或更多時，各取代基可係相同或相異。

【0087】 L 較佳係鍵、$-CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)-$。

L 更佳係鍵、或 $-CH_2-$。

L 特佳係 $-CH_2-$。

【0088】 作為另一態樣，L 較佳係

(1) 鍵，或

(2) 視需要經 1 至 3 個 C_{6-14} 芳基(如，苯基)取代之 C_{1-6} 伸

烷基(如，$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-CH_2CH_2-$)。

本態樣中，L更佳係

(1) 鍵，或

(2) 視需要經1至3個苯基取代之C_{1-6}伸烷基(如，$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-CH_2CH_2-$)。

本態樣中，L特佳係鍵。

【0089】 R^1與L之較佳組合係如下。

(a) 一組合，其中，L係鍵，以及R^1係視需要經取代之環己基或視需要經取代之6-員單環非芳族雜環基(如，四氫哌喃基、哌啶基)；

(b) 一組合，其中，L係鍵，以及R^1係視需要經取代之苯基或視需要經取代之5-或6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基)；

(c) 一組合，其中，L係$-CH_2-$或$-CH(CH_3)-$，以及R^1係視需要經取代之苯基或視需要經取代之5-或6-員單環芳族雜環基(如，吡啶基、異噁唑基)；或

(d) 一組合，其中，L係$-CH_2-$，以及R^1係視需要經取代之5-或6-員單環含氮非芳族雜環基(如，哌啶基、嗎啉基)。

【0090】 於R^1與L之較佳組合之(a)中，該組合較佳係

L係鍵，以及

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之環己基

(a) 胺基，

(b) C_{1-6}烷氧基(如，丁氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之1至5個取代基取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(d) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基(該C_{3-10}環烷基-羰基胺基中之C_{3-10}環烷基可係橋接基團或螺環基團。如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基、螺[2.3]己基羰基胺基、螺[3.3]庚基羰基胺基、雙環[1.1.1]戊基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(g) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(h) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(i) C_{7-16}芳烷基-氧基羰基胺基(如，苄氧基羰基胺基)，

(j) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基、三唑基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吲唑基))，

(k) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、四氫喔啉基、六氫嘧啶基、喔唑啶基、咪唑啶基、1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)非芳族雜環基(如，二氫異吲哚基、5-氮雜螺[2.4]庚基))

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6}烷基(如，甲基)，

(l) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基羰基胺基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基羰基胺基(如，噁唑基羰基胺基、咪唑基羰基胺基、吡唑基羰基胺基、吡啶基羰基胺基))，以及

(m) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基羰基胺基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基胺基(如，氧雜環丁烷基羰基胺基、四氫呋喃基羰基胺基、四氫哌喃基羰基胺基))

(i) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之四氫哌喃基

(a) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、新戊醯胺基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14} 芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，以及

(e) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基))，或

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6}烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，以及

(c) C_{6-14}芳基(如，苯基)。

【0091】 於R^1與L之較佳組合之(a)中，該組合更佳係

L係鍵，以及

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之環己基

(a) 胺基，

(b) C_{1-6}烷氧基(如，丁氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之1至5個取代基取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基(如，環丙基，環丁基，環戊基)，以及

(vi) 苯基，

(d) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之

C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之苯基，

(g) 螺[2.3]己基羰基胺基，

(h) 螺[3.3]庚基羰基胺基，

(i) 視需要經1至3個之視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)取代之雙環[1.1.1]戊基羰基胺基，

(j) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(k) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氯原子)取代之C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(l) 苄氧基羰基胺基，

(m) 視需要經1至3個C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)取代

之吡唑基，

(n) 三唑基，

(o) 吲唑基

(p) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，

(q) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，

(r) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之嗎啉基，

(s) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之四氫喔啉基，

(t) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之六氫嘧啶基，

(u) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之喔唑啶基，

(v) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之咪唑啶基

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(w) 1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基，

(x) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之二氫異吲哚基，

(y) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 5-氮雜螺[2.4]庚基，

(z) 喔唑基羰基胺基，

(aa) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之咪唑基羰基胺基，

(bb) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡唑基羰基胺基，

(cc) 吡啶基羰基胺基，

(dd) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之氧

雜環丁烷基羰基胺基

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) 苯基，

(ee) 四氫呋喃基羰基胺基，以及

(ff) 四氫哌喃基羰基胺基，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之四氫哌喃基

(a) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、新戊醯胺基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之苯基羰基胺基，

(e) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，以及

(f) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，或

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6}烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，以及

(c) 苯基。

【0092】 於 R^1與 L 之較佳組合之(a)中，該組合再更佳係

L 係鍵，以及

R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基)，以及

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(2) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)取代之四氫哌喃基，或

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基)，以及

(b) 苯基。

【0093】 於 R^1 與 L 之較佳組合之(a)中，該組合特佳係

L 係鍵，以及

R^1 係視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基)，以及

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)。

【0094】 於 R^1 與 L 之較佳組合之(b)中，該組合較佳係

L 係鍵，以及

R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，溴原子)，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(iii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，以及

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基))，

(d) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基))，以及

(e) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，或

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，以及

(b) C_{6-14} 芳基(如，苯基)。

【0095】 於 R^1 與 L 之較佳組合之(b)中，該組合更佳係

L 係鍵，以及

R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，溴原子)，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(iii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，以及

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡唑基，

(d) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，以及

(e) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，或

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，以及

(b) 苯基。

【0096】 於 R^1 與 L 之較佳組合之(b)中，該組合特佳係

L 係鍵，以及

R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之苯基，

(b) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡唑基，以及

(c) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，或

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6}烷基(如，甲基)，以及

(b) 苯基。

【0097】 於R^1與L之較佳組合之(c)中，該組合較佳係

L係$-CH_2-$或$-CH(CH_3)-$，以及

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，以及

(c) C_{1-6}烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(2) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之吡啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，以及

(b) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，或

(3) 視需要經1至3個C_{3-10}環烷基(如，環丙基)取代之異噁唑基。

【0098】 於R^1與L之較佳組合之(c)中，該組合特佳係

L係$-CH_2-$或$-CH(CH_3)-$，以及

R^1係

(1) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之苯基，

(2) 視需要經1至3個之視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)取代之吡啶基，或

(3) 視需要經1至3個C_{3-10}環烷基(如，環丙基)取代之異噁唑基。

【0099】 於 R^1 與 L 之較佳組合之(d)中，該組合較佳係

L 係 $-CH_2-$，以及

R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(b) C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，以及

(c) C_{3-10} 環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，或

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之嗎啉基

(a) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(b) C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(c) C_{3-10} 環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之 C_{6-14} 芳基磺醯基(如，苯基磺醯基)。

【0100】 於 R^1 與 L 之較佳組合之(d)中，該組合更佳係

L 係 $-CH_2-$，以及

R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(b) C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，以及

(c) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，或

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之嗎啉基

(a) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(b) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(c) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之苯磺醯基。

【0101】 於 R^1與 L 之較佳組合之(d)中，該組合特佳係

L 係-CH_2-，以及

R^1係

(1) 視需要經 1 至 3 個 C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)取代之哌啶基，或

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之嗎啉基

(a) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環戊基羰基)，

(b) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(c) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之苯磺醯基。

【0102】 R^1與 L 之組合的另一態樣如下。

L 係鍵，以及

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}

烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基)，

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，以及

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(2) 視需要經 1 至 3 個之視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基胺基(如，乙基胺基)所取代之四氫哌喃基，或

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，以及

(b) 苯基。

【0103】 化合物(I)之較佳實例係包括下列化合物。

【0104】 [化合物 A-1]

化合物(I)，其中，

R^1 係

(1) 視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基、環己基)，

(2) 視需要經取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(3) 視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡啶基、異噁唑基、吡唑基))，或

(4) 視需要經取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基，更佳係 5-或 6-員單環非芳族雜環基(包括 6-員單環非芳族雜環基以及 5-或 6-員單環含氮非芳族雜環基)(如，四氫哌喃基、哌啶基、嗎啉基))；

R^2與R^3係兩者皆為氫原子，或R^2與R^3係組合形成側氧基；

R^4與R^5係兩者皆為氫原子；

X係CR^6或N；

R^6係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L係鍵或視需要經取代之C_{1-6}伸烷基。

【0105】 [化合物B-1]

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環己基)

(a) 胺基，

(b) C_{1-6}烷氧基(如，丁氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之1至5個取代基取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基)，

(f) 單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(g) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(該 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基中之 C_{3-10} 環烷基可係橋接基團或螺環基團。如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基、螺[2.3]己基羰基胺基、螺[3.3]庚基羰基胺基、雙環[1.1.1]戊基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(h) C_{3-10} 環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(i) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14} 芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(j) C_{7-16}芳烷基-氧基羰基胺基(如，苄氧基羰基胺基)，

(k) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基、三唑基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吲唑基))，

(l) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、四氫喔啉基、六氫嘧啶基、喔唑啶基、咪唑啶基、1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)非芳族雜環基(如，二氫異吲哚基、5-氮雜螺[2.4]庚基))

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6}烷基(如，甲基)，

(m) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基羰基胺基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基羰基胺基(如，喔唑基羰基胺基、咪唑基羰基胺基、吡唑基羰基胺基、吡啶基羰基胺基))，以及

(n) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基羰基胺基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基胺基(如，氧雜環丁烷基羰基胺基、四氫呋喃基羰基胺基、四氫哌喃基羰基胺基))

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳

基(如，苯基)

(a) 鹵素原子(如，氟原子、溴原子)，

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(c) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(iii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，以及

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基))，

(f) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基))，以及

(g) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡啶基、異噁唑基、吡唑基))

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(c) C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，以及

(d) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，或

(4) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基，更佳係 5-或 6-員單環非芳族雜環基(包括 6-員單環非芳族雜環基以及 5-或 6-員單環含氮非芳族雜環基) (如，四氫哌喃基、哌啶基、嗎啉基))

(a) C_{1-6} 烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、新戊醯胺基)，

(c) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(d) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(e) C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(f) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(g) C_{3-10} 環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，

(h) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(i) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14} 芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(j) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之 C_{6-14} 芳基磺醯基(如，苯基磺醯基)，以及

(k) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基))；

R^2與R^3係兩者皆為氫原子，或R^2與R^3係組合形成側氧基；

R^4與R^5係兩者皆為氫原子；

X係CR^6或N；

R^6係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L係鍵，$-CH_2-$或$-CH(CH_3)-$。

【0106】 [化合物C-1]

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之環己基

(a) 胺基，

(b) C_{1-6}烷氧基(如，丁氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之1至5個取代基取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(d) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之

C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基(該C_{3-10}環烷基-羰基胺基中之C_{3-10}環烷基可係橋接基團或螺環基團。如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基、螺[2.3]己基羰基胺基、螺[3.3]庚基羰基胺基、雙環[1.1.1]戊基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(g) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(h) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氯原子)取代之C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(i) C_{7-16}芳烷基-氧基羰基胺基(如，苄氧基羰基胺基)，

(j) 視需要經1至3個C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)取代之5-至14-員芳族雜環基(較佳係5-或6-員單環芳族雜

環基(如，吡唑基、三唑基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吲唑基))，

(k) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、四氫喔啉基、六氫嘧啶基、喔唑啶基、咪唑啶基、1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)非芳族雜環基(如，二氫異吲哚基、5-氮雜螺[2.4]庚基))

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(l) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基羰基胺基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基羰基胺基(如，喔唑基羰基胺基、咪唑基羰基胺基、吡唑基羰基胺基、吡啶基羰基胺基))，以及

(m) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基羰基胺基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基胺基(如，氧雜環丁烷基羰基胺基、四氫呋喃基羰基胺基、四氫哌喃基羰基胺基))

(i) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(2) 視需要 1 至 3 個之視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基)所取代之環丙基，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、溴原子)，

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，

(c) C_{1-6}烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，

(iii) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(iv) C_{1-6}烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基))，

(f) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基))，以及

(g) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(4) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，以及

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，

(5) 視需要經 1 至 3 個 C_{3-10}環烷基(如，環丙基)取代之異噁唑基，

(6) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6}烷基(如，甲基)，以及

(b) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(7) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之四氫哌喃基

(a) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、新戊醯胺基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14} 芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，以及

(e) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基))，

(8) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6} 烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(c) C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，

(d) C_{3-10} 環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(e) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，或

(9) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之嗎啉基

(a) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(b) C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(c) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之 C_{6-14}芳基磺醯基(如，苯基磺醯基)；

R^2與 R^3係兩者皆為氫原子，或 R^2與 R^3係組合形成側氧基；

R^4與 R^5係兩者皆為氫原子；

X 係 CR^6或 N；

R^6係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L 係鍵，$-CH_2-$或$-CH(CH_3)-$。

【0107】 [化合物 C-a]

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 胺基，

(b) C_{1-6}烷氧基(如，丁氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代之 C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，

以及

(vi) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}環烷基-羰基胺基(該 C_{3-10}環烷基-羰基胺基中之 C_{3-10}環烷基可係橋接基團或螺環基團。如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基、螺[2.3]己基羰基胺基、螺[3.3]庚基羰基胺基、雙環[1.1.1]戊基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(g) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(h) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(i) C_{7-16}芳烷基-氧基羰基胺基(如，苄氧基羰基胺基)，

(j) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基、三唑基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吲唑基))，

(k) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、四氫喔啉基、六氫嘧啶基、喔唑啶基、咪唑啶基、1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)非芳族雜環基(如，二氫異吲哚基、5-氮雜螺[2.4]庚基))

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6}烷基(如，甲基)，

(l) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基羰基胺基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基羰基胺基(如，喔唑基羰基胺基、咪唑基羰基胺基、吡唑基羰基胺基、吡啶基羰基胺基))，以及

(m) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基羰基胺基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基胺基(如，氧雜環丁烷基羰基胺基、四氫呋喃基羰基胺基、四氫哌喃基羰基胺基))

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之四氫哌

喃基

(a) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、新戊醯胺基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14} 芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，以及

(e) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基))，或

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6} 烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，以及

(c) C_{6-14} 芳基(如，苯基)；

R^2 與 R^3 係兩者皆為氫原子，或 R^2 與 R^3 係組合形成側氧基；

R^4 與 R^5 係兩者皆為氫原子；

X 係 CR^6 或 N；

R^6 係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L 係鍵。

【0108】 [化合物 C-b]

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，溴原子)，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，

(iii) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(iv) C_{1-6}烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基))，

(d) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基))，以及

(e) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，或

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6}烷基(如，甲基)，以及

(b) C_{6-14}芳基(如，苯基)；

R^2與 R^3係兩者皆為氫原子；

R^4與 R^5係兩者皆為氫原子；

X 係 CH；以及

L 係鍵。

【0109】 [化合物 C-c]

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，以及

(c) C_{1-6}烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(2) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之吡啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，以及

(b) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，或

(3) 視需要經1至3個C_{3-10}環烷基(如，環丙基)取代之異噁唑基；

R^2與R^3係兩者皆為氫原子；

R^4與R^5係兩者皆為氫原子；

X係CR^6或N；

R^6係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L係$-CH_2-$或$-CH(CH_3)-$。

【0110】 [化合物C-d]

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(b) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，以及

(c) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，或

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之嗎啉基

(a) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(b) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(c) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之 C_{6-14}芳基磺醯基(如，苯基磺醯基)；

R^2與 R^3係兩者皆為氫原子；

R^4與 R^5係兩者皆為氫原子；

X 係 CR^6；

R^6係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L 係-CH_2-。

【0111】 [化合物 D-1]

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 胺基，

(b) C_{1-6}烷氧基(如，丁氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代之 C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之1至3個取代基取代之 C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) 苯基，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之 C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之苯基，

(g) 螺[2.3]己基羰基胺基，

(h) 螺[3.3]庚基羰基胺基，

(i) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之雙環[1.1.1]戊基羰基胺基，

(j) C_{3-10} 環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(k) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之苯基羰基胺基，

(l) 苄氧基羰基胺基，

(m) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)取代之吡唑基，

(n) 三唑基，

(o) 吲唑基

(p) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，

(q) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，

(r) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之嗎啉基，

(s) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之四氫喔啉基，

(t) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之六氫嘧啶基，

(u) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之噁唑啶基，

(v) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之咪唑啶基

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(w) 1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基，

(x) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之二氫異吲哚基，

(y) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 5-氮雜螺[2.4]庚基，

(z) 噁唑基羰基胺基，

(aa) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之咪唑基羰基胺基，

(bb) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡唑基羰基胺基，

(cc) 吡啶基羰基胺基，

(dd) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之氧雜環丁烷基羰基胺基

(i) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) 苯基，

(ee) 四氫呋喃基羰基胺基，以及

(ff) 四氫哌喃基羰基胺基，

(2) 視需要經 1 至 3 個之視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基)所取代之環丙基，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、溴原子)，

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(c) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(iii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，以及

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡唑基，

(f) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，以及

(g) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(4) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，以及

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(5) 視需要經 1 至 3 個 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)取代之異噁唑基，

(6) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，以及

(b) 苯基，

(7) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之四氫哌喃基

(a) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、新戊醯胺基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之苯基羰基胺基，

(e) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，以及

(f) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，

(8) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6}烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(c) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，

(d) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(e) 苯基，或

(9) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之嗎啉基

(a) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(b) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(c) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之苯磺醯基；

R^2與R^3係兩者皆為氫原子，或R^2與R^3係組合形成側氧基；

R^4與R^5係兩者皆為氫原子；

X 係 CR^6或 N；

R^6係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L 係鍵，$-CH_2-$或$-CH(CH_3)-$。

【0112】 [化合物 D-a']

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 胺基，

(b) C_{1-6}烷氧基(如，丁氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之1至5個取代基取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) 苯基，

(d) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之苯基，

(g) 螺[2.3]己基羰基胺基，

(h) 螺[3.3]庚基羰基胺基，

(i) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)取代之雙環[1.1.1]戊基羰基胺基，

(j) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(k) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(l) 苄氧基羰基胺基，

(m) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)取代之吡唑基，

(n) 三唑基，

(o) 吲唑基

(p) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，

(q) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，

(r) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之嗎啉基，

(s) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之四氫喔啉基，

(t) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之六氫嘧啶基，

(u) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之喔唑啶基，

(v) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之咪唑

啶基

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6}烷基(如，甲基)，

(w) 1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基，

(x) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之二氫異吲哚基，

(y) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 5-氮雜螺[2.4]庚基，

(z) 喔唑基羰基胺基，

(aa) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之咪唑基羰基胺基，

(bb) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之吡唑基羰基胺基，

(cc) 吡啶基羰基胺基，

(dd) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之氧雜環丁烷基羰基胺基

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) 苯基，

(ee) 四氫呋喃基羰基胺基，以及

(ff) 四氫哌喃基羰基胺基，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之四氫哌喃基

(a) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、新戊醯胺基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之苯基羰基胺基，

(e) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，

(f) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，以及

(g) 視需要經 1 至 7 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基胺基(如，乙基胺基、丙基胺基、丁基胺基)，或

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6} 烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，以及

(c) 苯基；

R^2 與 R^3 係兩者皆為氫原子，或 R^2 與 R^3 係組合形成側氧基；

R^4 與 R^5 係兩者皆為氫原子；

X 係 CR^6 或 N；

R^6 係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L 係鍵。

【0113】 [化合物 D-a]

化合物(I)，其中，

R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 胺基，

(b) C_{1-6}烷氧基(如，丁氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之1至5個取代基取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) 苯基，

(d) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之苯基，

(g) 螺[2.3]己基羰基胺基，

(h) 螺[3.3]庚基羰基胺基，

(i) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之雙環[1.1.1]戊基羰基胺基，

(j) C_{3-10} 環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(k) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14} 芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(l) 苄氧基羰基胺基，

(m) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)取代之吡唑基，

(n) 三唑基，

(o) 吲唑基

(p) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，

(q) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，

(r) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之嗎啉基，

(s) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之四氫喔啉基，

(t) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之六氫嘧啶基，

(u) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之喔唑啶基，

(v) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之咪唑啶基

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6}烷基(如，甲基)，

(w) 1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基，

(x) 視需要經1至3個側氧基取代之二氫異吲哚基，

(y) 視需要經1至3個側氧基取代之5-氮雜螺[2.4]庚基，

(z) 嗯唑基羰基胺基，

(aa) 視需要經1至3個C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之咪唑基羰基胺基，

(bb) 視需要經1至3個C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之吡唑基羰基胺基，

(cc) 吡啶基羰基胺基，

(dd) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之氧雜環丁烷基羰基胺基

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) 苯基，

(ee) 四氫呋喃基羰基胺基，以及

(ff) 四氫哌喃基羰基胺基，

(2) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之四氫哌喃基

(a) 視需要經1至5個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、新戊醯胺基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之苯基羰基胺基，

(e) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，以及

(f) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，或

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6}烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，以及

(c) 苯基；

R^2與R^3係兩者皆為氫原子，或R^2與R^3係組合形成側氧基；

R^4與R^5係兩者皆為氫原子；

X 係 CR^6或 N；

R^6係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L 係鍵。

【0114】 [化合物 D-b]

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，溴原子)，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(iii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，以及

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡唑基，

(d) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，以及

(e) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，或

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，以及

(b) 苯基；

R^2 與 R^3 係兩者皆為氫原子；

R^4 與 R^5 係兩者皆為氫原子；

X 係 CH；以及

L 係鍵。

【0115】 [化合物 D-c]

化合物(I)，其中，

R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，以及

(c) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，以及

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，或

(3) 視需要經 1 至 3 個 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)取代之異噁唑基；

R^2 與 R^3 係兩者皆為氫原子；

R^4 與 R^5 係兩者皆為氫原子；

X 係 CR^6 或 N；

R^6 係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L 係 $-CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)-$。

【0116】 [化合物 D-d]

化合物(I)，其中，

R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(b) C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，以及

(c) C_{3-10} 環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，或

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之嗎啉基

(a) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(b) C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(c) C_{3-10} 環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之苯磺醯基；

R^2 與 R^3 係兩者皆為氫原子；

R^4與R^5係兩者皆為氫原子；

X係CR^6；

R^6係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L係$-CH_2-$。

【0117】 [化合物E-a]

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之環己基

(a) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基，丙醯胺基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基)，以及

(c) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(2) 視需要經1至3個C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)取代之四氫哌喃基，或

(3) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基)，以及

(b) 苯基；

R^2與R^3係兩者皆為氫原子；

R^4與R^5係兩者皆為氫原子；

X係CR^6；

R^6係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L係鍵。

【0118】 [化合物E-b]

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之苯基，

(b) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之吡唑基，以及

(c) C_{1-6}烷基(如，甲基)，或

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6}烷基(如，甲基)，以及

(b) 苯基；

R^2與 R^3係兩者皆為氫原子；

R^4與 R^5係兩者皆為氫原子；

X 係 CH；以及

L 係鍵。

【0119】 [化合物 E-c]

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之苯基，

(2) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)取代之吡啶基，或

(3) 視需要經 1 至 3 個 C_{3-10}環烷基(如，環丙基)取代之異噁唑基；

R^2與 R^3係兩者皆為氫原子；

R^4與 R^5係兩者皆為氫原子；

X 係 CH 或 N；以及

L 係 $-CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)-$。

【0120】 [化合物 E-d]

化合物(I)，其中，

R^1 係

(1) 視需要經 1 至 3 個 C_{3-10} 環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)取代之哌啶基，或

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之嗎啉基

(a) C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環戊基羰基)，

(b) C_{3-10} 環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(c) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之苯磺醯基；

R^2 與 R^3 係兩者皆為氫原子；

R^4 與 R^5 係兩者皆為氫原子；

X 係 CH；以及

L 係 $-CH_2-$。

【0121】 [化合物 F-1]

化合物(I)，其中，

R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基，丙醯胺基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基)，以及

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之

C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，或

(2) 苯基；

R^2與R^3係兩者皆為氫原子；

R^4與R^5係兩者皆為氫原子；

X係CH或N；以及

L係鍵或-CH_2-。

【0122】 [化合物A-2]

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經取代之C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環己基)，

(2) 視需要經取代之C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(3) 視需要經取代之5-至14-員芳族雜環基(較佳係5-或6-員單環芳族雜環基(如，吡啶基、異噁唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻吩基)或8-至14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基))，

(4) 視需要經取代之3-至14-員非芳族雜環基(較佳係3-至8-員單環非芳族雜環基，更佳係5-或6-員單環非芳族雜環基(包括6-員單環非芳族雜環基以及5-或6-員單環含氮非芳族雜環基)(如，四氫哌喃基、哌啶基、嗎啉基、吡咯啶基))，或

(5) 視需要經取代之C_{1-6}烷基(如，乙基)；

R^2與R^3係兩者皆為氫原子，或R^2與R^3係組合形成側氧基；

R^4與R^5係兩者皆為氫原子；

X 係 CR^6 或 N；

R^6 係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L 係鍵或視需要經取代之 C_{1-6} 伸烷基(如，$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-CH_2CH_2-$)。

【0123】 [化合物 B-2]

化合物(I)，其中，

R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基，環己基)

(a) 胺基，

(b) 鹵素原子(如，氟原子)，

(c) 羥基，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)

(i) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，以及

(ii) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基(如，乙基磺醯基胺基)，

(e) C_{1-6} 烷氧基(如，丁氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 6 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之1至3個取代基取代之 C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(g) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(h) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基)，

(i) 單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(j) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之 C_{3-10}環烷基-羰基胺基(該 C_{3-10}環烷基-羰基胺基中之 C_{3-10}環烷基可係橋接基團或螺環基團。如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基、螺[2.3]己基羰基胺基、螺[3.3]庚基羰基胺基、雙環[1.1.1]戊基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲

基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(k) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(l) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 N-5-或 6-員單環芳族雜環基-N-C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，N-吡啶基-N-乙醯胺基)，

(m) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基磺醯基胺基(如，乙基磺醯基胺基)，

(n) C_{3-10}環烷基磺醯胺基(如，環丙基磺醯基胺基)，

(o) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基胺基(如，乙基胺基)，

(p) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(q) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(ii) 氰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，

(r) C_{7-16}芳烷基-羰基胺基(如，苄基羰基胺基)，

(s) C_{7-16}芳烷基-氧基羰基胺基(如，苄氧基羰基胺基)，

(t) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基

(如，吡唑基、三唑基，噁唑基、噁二唑基、吡啶基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑并吡啶基(如，[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基)))

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) C_{3-10}環烷基(如，環丙基)，

(u) 視需要經選自下列者之 1 至 6 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、四氫噁吩基、六氫嘧啶基、噁唑啶基、咪唑啶基、1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)非芳族雜環基(如，二氫異吲哚基、5-氮雜螺[2.4]庚基))

(i) 側氧基，

(ii) C_{1-6}烷基(如，甲基)，以及

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基羰基胺基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基羰基胺基(如，噁唑基羰基胺基、咪唑基羰基胺基、吡唑基羰基胺基、吡啶基羰基胺基))，

(w) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基羰基胺基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基胺基(如，氧雜環丁烷基羰基胺基、四氫呋喃基羰基胺基、四氫哌喃基羰基胺基))

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(x) 3-至14-員非芳族雜環基羰氧基(較佳係3-至8-員單環非芳族雜環基羰氧基(如，氮雜環丁烷基羰氧基、吡咯啶基羰氧基、哌啶基羰氧基))，

(y) 5-至14-員芳族雜環基胺基(較佳係5-或6-員單環芳族雜環基胺基(如，吡啶基胺基))，

(z) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{6-14}芳氧基(如，苯氧基)，

(aa) 氰基，以及

(bb) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之5-至14-員芳族雜環氧基(較佳係5-或6-員單環芳族雜環氧基(如，吡啶氧基))，

(2) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{6-14}芳基(如，苯基)

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子，溴原子)，

(b) 氰基，

(c) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，三氟甲基、二氟甲基)，

(d) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基)，

(e) C_{1-6}烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(f) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{6-14}芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、三氟甲基、二氟甲基)，

(iii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟原子)、C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基，乙氧基)，

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(v) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(vi) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，以及

(vii) 3-至 14-員非芳族雜環基羰基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基(如，吡咯啶基羰基))，

(g) C_{7-16} 芳烷基(如，苄基)，

(h) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基、吡啶基、嘧啶基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，呋喃并吡啶基(如，呋喃并[2,3-b]吡啶基)、咪唑并吡啶基(如，咪唑并[1,2-a]吡啶基)))

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(ii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟原子)及吡啶基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟乙氧基)，

(iv) C_{3-10}環烷基(如，環丙基)，

(v) C_{1-6}烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，以及

(vi) 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，四氫哌喃基))，

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)非芳族雜環基(如，二氫苯并呋喃基))

(i) 側氧基，

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，第三丁氧基羰基)，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基-羰基(如，五氟丙醯基)，

(j) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(k) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)取代之 C_{3-10}環烯基(如，環己烯基)，以及

(l) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}環烷基(如，環己基)

(i) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基)，以及

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡啶

基、異噁唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻吩基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基)、咪唑并吡啶基(如，咪唑并[1,2-a]吡啶基)))

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、異丙基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(ii) 羥基，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基、環己基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(iii) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基)，以及

(iv) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6} 烷基胺基(如，丙基胺基)，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{4-10} 環烯基(如，環己烯基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(ii) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}

芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，以及

(iii) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡啶基、吡唑基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基)))

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲基)，

(g) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基))

(i) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，第三丁氧基羰基)，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基-羰基(如，五氟丙醯基)，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，五氟丙基)，

(h) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(如，甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(ii) C_{3-10}環烷基(如，環丙基)，

(i) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之3-至14-員非芳族雜環基羰基(較佳係3-至8-員單環非芳族雜環基羰基(如，哌啶基羰基))，以及

(j) C_{6-14}芳基-羰基(如，苯甲醯基)，

(4) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之3-至14-員非芳族雜環基(較佳係3-至8-員單環非芳族雜環基，更佳係5-或6-員單環非芳族雜環基(包括6-員單環非芳族雜環基以及5-或6-員單環含氮非芳族雜環基)(如，四氫哌喃基、哌啶基、嗎啉基、吡咯啶基))

(a) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 側氧基，

(c) 胺基，

(d) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，四氟丙基、五氟丙基、七氟丙基)，

(e) 視需要經1至7個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基胺基(如，乙基胺基、丙基胺基、丁基胺基)，

(f) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基-羰基(如，乙醯基、丙醯基、二氟乙醯基、二氟丙醯基、五氟丙醯基)，

(g) 視需要經1至5個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、丁醯胺基、新戊醯胺基)，

(h) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(i) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(j) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基(如，乙基磺醯基)，

(k) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(l) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基)，

(m) C_{3-10} 環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，

(n) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(o) C_{7-16} 芳烷基(如，苄基)，

(p) C_{6-14} 芳基-羰基(如，苯甲醯基)，

(q) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之 C_{6-14} 芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(r) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基磺醯基(如，苯基磺醯基)

(i) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，以及

(ii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(s) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜

環基(如，吡咯啶基、哌啶基))

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6}烷基-羰基(如，乙醯基)，

(t) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基、吡啶基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，苯并三唑基))

(i) 鹵素原子(如，氯原子、氟原子)，以及

(ii) C_{1-6}烷基(如，甲基)，

(u) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基、丙基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基)，

(v) C_{7-16}芳烷氧基-羰基(如，苄氧基羰基)，以及

(w) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{6-14}芳氧基(如，苯氧基)，或

(5) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6}烷基(如，乙基)

(a) C_{6-14}芳氧基(如，苯氧基)，以及

(b) C_{7-16}芳烷氧基(如，苄氧基)；

R^2與 R^3係兩者皆為氫原子，或 R^2與 R^3係組合形成側氧基；

R^4與 R^5係兩者皆為氫原子；

X 係 CR^6或 N；

R^6係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L 係

(1) 鍵，或

(2) 視需要經 1 至 3 個 C_{6-14} 芳基(如，苯基)取代之 C_{1-6} 伸烷基(如，$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-CH_2CH_2-$)。

【0124】 [化合物 C-2]

化合物(I)，其中，

R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 胺基，

(b) 鹵素原子(如，氟原子)，

(c) 羥基，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)

(i) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，以及

(ii) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基(如，乙基磺醯基胺基)，

(e) C_{1-6} 烷氧基(如，丁氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之1至3個取代基取代之 C_{3-10}環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(g) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(h) 單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(i) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之 C_{3-10}環烷基-羰基胺基(該 C_{3-10}環烷基-羰基胺基中之 C_{3-10}環烷基可係橋接基團或螺環基團。如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基、螺[2.3]己基羰基胺基、螺[3.3]庚基羰基胺基、雙環[1.1.1]戊基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(j) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(k) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 N-5-或 6-員單環芳族雜環基-N-C_{1-6}烷基-羰基-胺基(如，N-吡啶基-N-乙醯胺基)，

(l) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基磺醯基胺基(如，乙基磺醯基胺基)，

(m) C_{3-10}環烷基磺醯胺基(如，環丙基磺醯基胺基)，

(n) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基胺基(如，乙基胺基)，

(o) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(ii) 氰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)，

(p) C_{7-16}芳烷基-羰基胺基(如，苄基羰基胺基)，

(q) C_{7-16}芳烷氧基-羰基胺基(如，苄氧基羰基胺基)，

(r) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基、三唑基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吲唑基))，

(s) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、四氫喹啉基、六氫嘧啶基、喹唑啶基、咪唑啶基、1,1-二氧離子基-1,2-

噻唑啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)非芳族雜環基(如，二氫異吲哚基、5-氮雜螺[2.4]庚基))

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6}烷基(如，甲基)，

(t) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基羰基胺基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基羰基胺基(如，噁唑基羰基胺基、咪唑基羰基胺基、吡唑基羰基胺基、吡啶基羰基胺基))，

(u) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基羰基胺基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基胺基(如，氧雜環丁烷基羰基胺基、四氫呋喃基羰基胺基、四氫哌喃基羰基胺基))

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) C_{6-14}芳基(如，苯基)，以及

(v) 3-至 14-員非芳族雜環基羰氧基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰氧基(如，氧雜環丁烷基羰氧基、吡咯啶基羰氧基、哌啶基羰氧基))，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環丙基

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基)，以及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(b) 氰基，

(c) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基、二氟甲基)，

(d) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基)，

(e) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、三氟甲基、二氟甲基)，

(iii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟原子)、C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基)，

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(v) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(vi) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，以及

(vii) 3-至 14-員非芳族雜環基羰基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基羰基(如，吡咯啶基羰基))，

(g) C_{7-16} 芳烷基(如，苄基)，

(h) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基、吡啶基、嘧啶基)或 8-至 14-員稠合多環

(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，呋喃并吡啶基(如，呋喃并[2,3-b]吡啶基)、咪唑并吡啶基(如，咪唑并[1,2-a]吡啶基)))

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(ii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟原子)及吡啶基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟乙氧基)，

(iv) C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，

(v) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，以及

(vi) 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，四氫哌喃基))，

(i) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳係 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯啶基)或 9-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)非芳族雜環基(如，二氫苯并呋喃基))，以及

(j) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(4) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之 C_{6-14} 芳基(如，苯基)，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基

(如，二氟甲基)取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡唑基))，

(5) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之異喔唑基

(a) C_{3-10}環烷基(如，環丙基)，以及

(b) C_{1-6}烷基(如，甲基)，

(6) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6}烷基(如，甲基)，

(b) 鹵素原子(如，溴原子)，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基(如，苯基)

(i) 氰基，

(ii) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，以及

(iii) C_{1-6}烷氧基(如，甲氧基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-10}環烷基(如，環己基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{4-10}環烯基(如，環己烯基)，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基(較佳係 5-或 6-員單環芳族雜環基(如，吡啶基、吡唑基)或 8-至 14-員稠合多環(較佳係二環或三環)芳族雜環基(如，吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基)))

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(ii) C_{1-6}烷基(如，甲基)，以及

(g) 3-至14-員非芳族雜環基(較佳係3-至8-員單環非芳族雜環基(如，四氫哌喃基、二氫哌喃基))，

(7) 視需要經1至3個C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之吡咯基，

(8) 噻唑基，

(9) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氯原子)取代之噻吩基，

(10) 吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基)，

(11) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之四氫哌喃基

(a) 胺基，

(b) 視需要經1至7個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基胺基(如，乙基胺基、丙基胺基、丁基胺基)，

(c) 視需要經1至5個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、丁醯胺基、新戊醯胺基)，

(d) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 視需要經1至3個之視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，三氟甲基)取代之C_{3-10}環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基)，

(f) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氯原子)取代之C_{6-14}芳基-羰基胺基(如，苯基羰基胺基)，

(g) 視需要經1至3個側氧基取代之3-至14-員非芳族雜環基(較佳係3-至8-員單環非芳族雜環基(如，吡咯

啶基、哌啶基))，以及

(h) C_{7-16}芳烷基(如，苄基)，

(12) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6}烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(c) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，

(d) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(e) C_{6-14}芳基(如，苯基)，

(13) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之嗎啉基

(a) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基(如，四氟丙基、五氟丙基、七氟丙基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(c) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(d) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，

(e) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{6-14}芳基磺醯基(如，苯基磺醯基)

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基)，以及

(ii) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(f) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基磺醯基(如，乙基磺醯基)，

(14) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之吡咯啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 側氧基，

(c) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，第三丁氧基羰基)，

(d) C_{6-14}芳基-羰基(如，苯甲醯基)，

(e) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，

(f) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基磺醯基(如，乙基磺醯基)，

(g) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{6-14}芳基磺醯基(如，苯基磺醯基)，以及

(h) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，或

(15) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{1-6}烷基(如，乙基)

(a) C_{6-14}芳氧基(如，苯氧基)，以及

(b) C_{7-16}芳烷氧基(如，苄氧基)；

R^2與R^3係兩者皆為氫原子，或R^2與R^3係組合形成側氧基；

R^4與R^5係兩者皆為氫原子；

X係CR^6或N；

R^6係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L係

(1) 鍵，或

(2) 視需要經1至3個C_{6-14}芳基(如，苯基)取代之C_{1-6}伸烷基(如，$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-CH_2CH_2-$)。

【0125】 [化合物D-2]

化合物(I)，其中，

R^1 係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 胺基，

(b) 鹵素原子(如，氟原子)，

(c) 羥基，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)

(i) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，以及

(ii) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基(如，乙基磺醯基胺基)，

(e) C_{1-6} 烷氧基(如，丁氧基)，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、2-甲基丙醯胺基、丁醯胺基、2,2-二甲基丙醯胺基、3-甲基丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基、庚醯胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基)，以及

(vi) 苯基，

(g) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(h) 單-或二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯氧基(如，甲基胺甲醯氧基)，

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環己基羰基胺基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)，

(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之苯基，

(j) 螺[2.3]己基羰基胺基，

(k) 螺[3.3]庚基羰基胺基，

(l) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之雙環[1.1.1]戊基羰基胺基，

(m) C_{3-10} 環烷氧基-羰基胺基(如，環丙氧基羰基胺基)，

(n) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 N-吡啶基-N-C_{1-6} 烷基-羰基-胺基(如，N-吡啶基-N-乙醯胺基)，

(o) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基(如，乙基磺醯基胺基)，

(p) C_{3-10} 環烷基磺醯胺基(如，環丙基磺醯基胺基)，

(q) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基胺基(如，乙基胺基)，

(r) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基羰基胺基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(ii) 氰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(s) 苄基羰基胺基，

(t) 苄氧基羰基胺基，

(u) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)取代之吡唑基，

(v) 三唑基，

(w) 吲唑基

(x) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，

(y) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，

(z) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之嗎啉基，

(aa) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之四氫喔啉基，

(bb) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之六氫嘧啶基，

(cc) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之喔唑啶基，

(dd) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之咪唑啶基

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6}烷基(如，甲基)，

(ee) 1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶基，

(ff) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之二氫異吲哚基，

(gg) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之 5-氮雜螺[2.4]庚基，

(hh) 喔唑基羰基胺基，

(ii) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之咪唑基羰基胺基，

(jj) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基(如，甲基)取代之吡唑基羰基胺基，

(kk) 吡啶基羰基胺基，

(ll) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之氧雜環丁烷基羰基胺基

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基、乙基)，以及

(ii) 苯基，

(mm) 四氫呋喃基羰基胺基，

(nn) 四氫哌喃基羰基胺基，

(oo) 氧雜環丁烷基羰氧基，

(pp) 吡咯啶基羰氧基，以及

(qq) 哌啶基羰氧基，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環丙基

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(如，乙基胺甲醯基)，以及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之苯基，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(b) 氰基，

(c) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基、二氟甲基)，

(d) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基)，

(e) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、三氟甲基、二氟甲基)，

(iii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟原子)、C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基)，

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(v) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(vi) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，以及

(vii) 吡咯啶基羰基，

(g) 苄基，

(h) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑

基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(ii) 視需要經選自鹵素原子(如，氟原子)及吡啶基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)，

(iii) C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，以及

(iv) 四氫哌喃基，

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡啶基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，乙基、三氟甲基)，

(iii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、異丙氧基)，以及

(iv) C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲基磺醯基)，

(j) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷氧基(如，三氟乙氧基)取代之嘧啶基，

(k) 呋喃并吡啶基(如，呋喃并[2,3-b]吡啶基)，

(l) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之咪唑并吡啶基(如，咪唑并[1,2-a]吡啶基)，

(m) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，

(n) 二氫苯并呋喃基，以及

(o) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(4) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(b) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之苯基，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，二氟甲基)取代之吡唑基，

(5) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之異噁唑基

(a) C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，以及

(b) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(6) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(b) 鹵素原子(如，溴原子)，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯基

(i) 氰基，

(ii) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，以及

(iii) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-10} 環烷基(如，環己基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{4-10} 環烯基(如，環己烯基)，

(f) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之吡啶基，

(g) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡唑基，

(h) 吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基)，

(i) 四氫哌喃基，以及

(j) 二氫哌喃基，

(7) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之吡咯基，

(8) 噻唑基，

(9) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之噻吩基，

(10) 吡唑并吡啶基(如，吡唑并[1,5-a]吡啶基)，

(11) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之四氫哌喃基

(a) 胺基，

(b) 視需要經 1 至 7 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基胺基(如，乙基胺基、丙基胺基、丁基胺基)，

(c) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，丙醯胺基、丁醯胺基、新戊醯胺基)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，

(e) 視需要經 1 至 3 個之視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基)，

(f) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代之苯基羰基胺基，

(g) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之吡咯啶基，

(h) 視需要經 1 至 3 個側氧基取代之哌啶基，以及

(i) 苄基，

(12) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之哌啶基

(a) C_{1-6}烷基-羰基(如，乙醯基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(c) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，

(d) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，以及

(e) 苯基，

(13) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之嗎啉基

(a) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基(如，四氟丙基、五氟丙基、七氟丙基)，

(b) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，甲氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(c) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基、環戊基羰基)，

(d) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，

(e) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之苯磺醯基

(i) C_{1-6}烷基(如，甲基)，以及

(ii) 鹵素原子(如，氟原子)，以及

(f) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6}烷基磺醯基(如，乙基磺醯基)，

(14) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡咯啶基

(a) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 側氧基，

(c) C_{1-6}烷氧基-羰基(如，第三丁氧基羰基)，

(d) 苯甲醯基，

(e) C_{3-10}環烷基-羰基(如，環丙基羰基)，

(f) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之C_{1-6}烷基磺醯基(如，乙基磺醯基)，

(g) 視需要經1至3個鹵素原子(如，氟原子)取代之苯磺醯基，以及

(h) C_{3-10}環烷基磺醯基(如，環丙基磺醯基)，或

(15) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{1-6}烷基(如，乙基)

(a) 苯氧基，以及

(b) 苄氧基；

R^2與R^3係兩者皆為氫原子，或R^2與R^3係組合形成側氧基；

R^4與R^5係兩者皆為氫原子；

X係CR^6或N；

R^6係氫原子或鹵素原子(如，氟原子)；以及

L係

(1) 鍵，或

(2) 視需要經1至3個苯基取代之C_{1-6}伸烷基(如，$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-CH_2CH_2-$)。

【0126】 [化合物F]

化合物(I)，其中，

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基)，

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，甲氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，以及

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)，

(2) 視需要經 1 至 3 個之視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基胺基(如，乙基胺基)所取代之四氫哌喃基，或

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之吡唑基

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基)，以及

(b) 苯基；

R^2 與 R^3 係兩者皆為氫原子；

R^4 與 R^5 係兩者皆為氫原子；

X 係 CH 或 N；以及

L 係鍵。

【0127】 [化合物 F']

化合物(I)，其中，

R^1 係視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基(如，乙醯胺基，丙醯胺基)，

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(如，第三丁氧基羰基胺基)，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基(如，環丙基羰基胺基)；

R^2 與 R^3 係兩者皆為氫原子；

R^4 與 R^5 係兩者皆為氫原子；

X 係 CH 或 N；以及

L 係鍵。

【0128】 化合物(I)之具體實例係包括實施例 1 至 56、58 至 117、119、121 至 134 及 136 至 661 之化合物。

【0129】 此等之中，化合物(I)較佳係

(1S)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟環丙烷甲醯胺(實施例 18)；

N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟乙醯胺(實施例 28)；

N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟丙醯胺(實施例 40)；

N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺(實施例 196、489)；

((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基

-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-酯(實施例 268)；

N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺(實施例 469)；

N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺(實施例 470)；

N-((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺(實施例 512)；

N-((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺(實施例 513)；

N-((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺(實施例 516)；

N-((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2,3,3-四氟丙醯胺(實施例 581)；

N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺(實施例 598)；

N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧

基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-2,2,3,3-四氟丙醯胺(實施例 601)；

或其鹽。

【0130】 化合物(I)特佳係

N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺(實施例 196、489)；

N-((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺(實施例 512)；

N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺(實施例 598)；

或其鹽。

【0131】 當化合物(I)係鹽之形態時，其實例係包括金屬鹽類、銨鹽、有機鹼鹽、無機酸鹽、有機酸鹽、鹼性或酸性胺基酸鹽等。該金屬鹽之較佳實例係包括鹼金屬鹽類如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽類如鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等；鋁鹽等。該有機鹼鹽之較佳實例係包括三甲胺鹽、三乙胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、2,6-二甲基吡啶鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、環己胺鹽、二環己胺鹽、N,N'-二苄基伸乙二胺鹽等。該無機酸鹽之較佳實例係包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等。該有機酸鹽之較佳實例係包括甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、鄰苯二

甲酸鹽、富馬酸鹽、草酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、枸櫞酸鹽、琥珀酸鹽、蘋果酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等。該鹼性胺基酸鹽之較佳實例係包括精胺酸鹽、離胺酸鹽、鳥胺酸鹽等。該酸性胺基酸鹽之較佳實例係包括天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽等。

此等之中，藥學可接受之鹽係較佳者。舉例而言，當化合物具有酸性官能基時，其實例係包括無機鹽類如鹼金屬鹽類(如，鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土金屬鹽類(如，鈣鹽、鎂鹽等)等、銨鹽等；以及，當化合物具有鹼性官能基時，其實例係包括無機酸鹽類如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等，以及有機酸鹽類如乙酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、富馬酸鹽、草酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、枸櫞酸鹽、琥珀酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等。

【0132】 [製造方法]

【0133】 化合物(I)之製造方法係解釋如下。

【0134】 下述製造方法中使用之原料化合物及試劑以及每一步驟中所得之化合物各自可係鹽之形態，且此鹽之實例係包括彼等與化合物(I)之鹽類似者等。

【0135】 當每一步驟中獲得之化合物係游離形態時，其可根據本身已知之方法轉化為目標之鹽。當每一步驟中獲得之化合物係鹽時，其可根據本身已知之方法轉化為目標之游離形態或其他鹽。

【0136】 每一步驟中所得之化合物可直接用作反應混合物或作為粗產物用於下一反應中。或者，每一步驟中

所得之化合物可根據本身已知之方法從反應混合物中分離且純化，該方法係例如，分離手段如濃縮、結晶、再結晶、蒸餾、溶劑提取、分餾、層析等。

【0137】 當每一步驟中使用之原料化合物及試劑為可商購者時，該可商購之產品可直接使用。

【0138】 於該反應之每一步驟中，儘管反應時間係依據使用之試劑及溶劑之種類而變，但除非明確排除，通常係 1 分鐘(min)至 48 小時(hr)，較佳係 10 min 至 8 hr。

【0139】 於該反應之每一步驟中，儘管反應溫度係依據使用之試劑及溶劑之種類而變，但除非明確排除，通常係-78℃至 300℃，較佳係-78℃至 150℃。

【0140】 於該反應之每一步驟中，儘管壓力係依據使用之試劑及溶劑之種類而變，但除非明確排除，通常係 1 大氣壓(atm)至 20 atm，較佳係 1 atm 至 3 atm。

【0141】 微波合成器如 Biotage 所製之 Initiator 等可用於每一步驟之反應。儘管反應溫度係依據使用之試劑及溶劑之種類而變，但除非明確排除，通常係室溫至 300℃，較佳係 50℃至 250℃。儘管反應時間係依據使用之試劑及溶劑之種類而變，但除非明確排除，通常係 1 min 至 48 hr，較佳係 1 min 至 8 hr。

【0142】 於該反應之每一步驟中，除非明確排除，該試劑之用量係，相對於該受質，0.5 當量至 20 當量，較佳係 0.8 當量至 5 當量。當該試劑係用作催化劑時，該試劑之用量係，相對於該受質，0.001 當量至 1 當量，較佳

係 0.01 當量至 0.2 當量。當該試劑係用作反應溶劑時，該試劑係以溶劑量使用。

【0143】 除非明確指出，否則每一步驟之反應係於無溶劑下進行，或藉由將該原料化合物溶解或懸浮於適當溶劑中進行。該溶劑之實例係包括彼等於實施例中揭示者及下述溶劑。

醇類：甲醇、乙醇、第三丁醇、2-甲氧基乙醇等；

醚類：二乙醚、二苯醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷等；

芳族烴類：氯苯、甲苯、二甲苯等；

飽和烴類：環己烷、己烷等；

醯胺類：N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啶酮等；

經鹵化之烴類：二氯甲烷、四氯化碳等；

腈類：乙腈等；

亞碸類：二甲基亞碸等；

芳族有機鹼類：吡啶等；

酐類：乙酸酐等；

有機酸類：甲酸、乙酸、三氟乙酸等；

無機酸類：鹽酸、硫酸等；

酯類：乙酸乙酯等；

酮類：丙酮、甲基乙基酮等；

水。

上揭之溶劑可以兩種或更多種之適宜比例之混合物而使用。

【0144】 當鹼係用於每一步驟之反應時，其實例係

包括彼等於實施例中揭示者及下列鹼類。

無機鹼類：氫氧化鈉、氫氧化鎂、碳酸鈉、碳酸鈣、碳酸氫鈉、碳酸銫等；

有機鹼類：三乙胺、二乙胺、吡啶、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯、咪唑、哌啶等；

金屬烷氧化物類：乙醇鈉、第三丁醇鉀等；

鹼金屬氫化物類：氫化鈉等；

胺基金屬類：胺基鈉、二異丙基胺基鋰、六甲基二矽氮烷鋰等；

有機鋰類：正丁基鋰等。

【0145】 當酸或酸催化劑係用於每一步驟之反應時，其實例係包括彼等揭示於實施例中者以及下述酸及酸催化劑。

無機酸類：鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸等；

有機酸類：乙酸、三氟乙酸、枸櫞酸、對甲苯磺酸、10-樟腦磺酸等；

路易士酸類：三氟化硼二乙基醚錯合物、碘化鋅、無水氯化鋁、無水氯化鋅、無水氯化鐵等。

【0146】 除非明確排除，每一步驟之反應係根據本身已知之方法進行，該方法係例如，《化學實驗教程》(Jikken Kagaku Kouza)第5版第13至19卷(日本化學學會編撰)；《新化學實驗教程》(Shin Jikken Kagaku Kouza)第14至15卷(日本化學學會編撰)；《精細有機化學(第2修訂

版)》(Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo))；《有機命名反應，反應機制及本質(修訂版)》(Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha))；《有機合成合訂本(第 I 至 VII 卷)》(ORGANIC SYNTHESES Collective Volume (John Wiley & Sons Inc.))；《現代實驗室有機合成--標準實驗過程彙編》(Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY))；《綜合雜環化學 III》第 1 至 14 卷(Comprehensive Heterocyclic Chemistry III (Elsevier Japan))；《命名反應在有機合成中之戰略性應用》(Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis) (Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin 譯)；《綜合有機轉化》(Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989)等中揭示之方法，或實施例中揭示之方法。

【0147】 每一步驟中，係根據本身已知之方法進行官能基之保護或去保護反應，該方法係例如，《有機合成中之保護基團(第 4 版)》(Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed, Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene，Peter G. M. Wuts))；《保護基團(第 3 版)》(Protecting Groups, 3rd Ed., Thieme, 2004 (P.J. Kocienski)等中揭示之方法，或實施例中揭示之方法。

用於醇等之羥基及酚系羥基之保護基團的實例係包括

醚型保護基團，如甲氧基甲基醚、苄基醚、第三丁基二甲基矽基醚、四氫哌喃基醚等；羧酸酯型保護基團，如乙酸酯等；磺酸酯型保護基團，如甲磺酸酯等；碳酸酯型保護基團如碳酸第三丁酯等等。

用於醛之羰基之保護基圖的實例係包括縮醛型保護基團，如二甲基縮醛等；環狀縮醛型保護基團，如 1,3-二噁烷等等。

用於酮之羰基之保護基圖的實例係包括　縮酮型保護基團，如二甲基縮酮等；環狀縮酮型保護基團，如 1,3-二噁烷等；肟型保護基團，如 O-甲基肟等；腙型保護基團，如 N,N-二甲基腙等等。

用於羧基之保護基團的實例係包括酯型保護基團如甲基酯等；醯胺型保護基團如 N,N-二甲基醯胺等等。

用於巰基之保護基圖的實例係包括醚型保護基團如苄基硫醚等；酯型保護基團如硫代乙酸酯、硫代碳酸酯、硫代胺基甲酸酯等等。

用於胺基及芳族雜環如咪唑、吡咯、吲哚等之保護基團的實例係包括胺基甲酸酯型保護基團如胺基甲酸苄酯等；醯胺型保護基團如乙醯胺等；烷基胺型保護基團如 N-三苯基甲胺等；磺醯胺型保護基團如甲磺醯胺等等。

可根據本身已知之方法移除保護基團，該方法係例如，使用酸、鹼、紫外線、肼、苯肼、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈀、鹵化三烷基矽(如，碘化三甲基矽、溴化三甲基矽)等之方法，還原方法等。

【0148】 於每一步驟中，當進行還原反應時，使用之還原劑的實例係包括金屬氫化物如氫化鋰鋁、三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)、硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化四甲基銨等；硼烷類如硼烷四氫呋喃錯合物等；雷尼鎳；雷尼鈷；氫；甲酸；三乙基矽烷等。當被還原者係碳-碳雙鍵或三鍵時，可採用使用催化劑如鈀-碳、林德拉催化劑等之方法。

【0149】 於每一步驟中，當進行氧化反應時，使用之氧化劑的實例係包括過氧化物如間氯過氧苯甲酸(mCPBA)、過氧化氫、第三丁基過氧化氫等；高氯酸鹽如高氯酸四丁基銨等；氯酸鹽如氯酸鈉等；亞氯酸鹽如亞氯酸鈉等；高碘酸鹽如高碘酸鈉等；高價碘試劑如亞碘醯苯等；含有錳之試劑如二氧化錳、高錳酸鉀等；鉛類如四乙酸鉛等；含有鉻之試劑如氯鉻酸吡啶鹽(PCC)、二鉻酸吡啶鹽(PDC)、瓊斯試劑等；鹵素化合物如 N-溴琥珀醯亞胺(NBS)等；氧；臭氧；三氧化硫-吡啶錯合物；四氧化鋨；二氧化硒；2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)等。

【0150】 於每一步驟中，當進行自由基環化反應時，使用之自由基起始劑係包括偶氮化合物如偶氮雙異丁腈(AIBN)等；水溶性自由基起始劑如 4-4'-偶氮雙-4-氰基戊酸(ACPA)等；於空氣或氧氣存在下之三乙基硼；過氧化苯甲醯基等。使用之自由基試劑的實例係包括三丁基錫烷、參(三甲基矽基)矽烷、1,1,2,2-四苯基二矽烷、二苯基矽烷、碘化釤等。

【0151】 於每一步驟中，當進行 Wittig 反應時，使用之 Wittig 試劑的實例係包括亞烷基磷烷等。該亞烷基磷烷可根據本身已知之方法製備，例如，藉由將鏻鹽與強鹼反應而製備。

【0152】 於每一步驟中，當進行 Horner-Emmons 反應時，使用之試劑的實例係包括磷醯乙酸酯如二甲基磷醯乙酸甲酯、二乙基磷醯乙酸乙酯等；以及鹼類如鹼金屬氫化物、有機鋰等。

【0153】 於每一步驟中，當進行 Friedel-Crafts 反應時，使用之試劑的實例係包括路易士酸與酸氯之組合或路易士酸與烷基化劑(如，鹵化烷基、醇、烯烴等)之組合。或者，可使用有機酸或無機酸替代路易士酸，且亦可使用酐如乙酸酐等替代酸氯。

【0154】 於每一步驟中，當進行芳族親核取代反應時，係使用親核試劑(如，胺、咪唑等)及鹼(如，有機鹼等)作為試劑。

【0155】 於每一步驟中，當進行藉由碳陰離子之親核加成反應、藉由碳陰離子之親核 1,4-加成反應(Michael 加成反應)或藉由碳陰離子之親核取代反應時，使用於生成該碳陰離子之鹼的實例係包括有機鋰、金屬烷氧化物、無機鹼、有機鹼等。

【0156】 於每一步驟中，當進行 Grignard 反應時，使用之 Grignard 試劑的實例係包括鹵化芳基鎂如溴化苯基鎂等；以及鹵化烷基鎂如溴化甲基鎂等。該 Grignard 試劑

可根據本身已知之方法製備，例如，藉由將烷基鹵化物或芳基鹵化物與金屬鎂在作為溶劑之醚或四氫呋喃中反應而製備。

【0157】 於每一步驟中，當進行 Knoevenagel 縮合反應時，係使用具有經活化之亞甲基及兩個吸電子基團之化合物(如，丙二酸、丙二酸二乙酯、丙二腈等)與鹼(如，有機鹼、金屬烷氧化物、無機鹼)作為試劑。

【0158】 於每一步驟中，當進行 Vilsmeier-Haack 反應時，係使用磷醯氯及醯胺衍生物(如，N,N-二甲基甲醯胺等)作為試劑。

【0159】 於每一步驟中，當進行醇、烷基鹵化物或磺酸酯之疊氮化反應時，使用之疊氮化劑的實例係包括二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)、三甲基矽基疊氮化物、疊氮化鈉等。例如，對於醇之疊氮化反應，係採取使用二苯基磷醯基疊氮化物及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)之方法、使用三甲基矽基疊氮化物及路易士酸之方法、使用二苯基磷醯基疊氮化物、三苯基膦及偶氮二羧酸酯之方法等。

【0160】 於每一步驟中，當進行還原性胺化反應時，所使用之還原劑的實例係包括三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、氫、甲酸等。當該受質係胺化合物時，使用之羰基化合物的實例係包括多聚甲醛、醛類如乙醛等，以及酮類如環己酮等。當該受質係羰基化合物時，使用之胺的實例係包括氨，初級胺類如甲胺等，二級胺類如二甲

胺等等。

【0161】 於每一步驟中，當進行 Mitsunobu 反應時，係使用偶氮二羧酸酯(如，偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)等)及三苯基膦作為試劑。

【0162】 於每一步驟中，當進行酯化反應、醯胺化反應或脲化反應時，使用之試劑的實例係包括醯基鹵化物如酸氯、酸溴等；經活化之羧酸如酐、經活化之酯、硫酸酯等。該羧酸之活化劑的實例係包括碳二亞胺縮合劑如 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(WSC HCl)等；三哄縮合劑如 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三哄-2-基)-4-甲基嗎啉鎓氯化物 n-水合物(DMT-MM)等；碳酸酯縮合劑如 1,1-羰基二咪唑(CDI)等；二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)；苯并三唑-1-基氧基-參(二甲基胺基)鏻鹽(BOP 試劑)；2-氯-1-甲基-吡啶鎓碘化物(Mukaiyama 試劑)；亞硫醯氯；鹵甲酸低級烷基酯如氯甲酸乙酯等；O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU)；硫酸；其組合等。當使用碳二亞胺縮合劑時，可將添加劑如 1-羥基苯并三唑(HOBt)、N-羥基琥珀醯亞胺(HOSu)、二甲基胺基吡啶(DMAP)等加至該反應系統。

【0163】 於每一步驟中，當進行偶合反應時，使用之金屬催化劑的實例係包括鈀化合物如乙酸鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、二氯雙(三乙基膦)鈀(II)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、氯化 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)等；鎳化合物如肆(三苯基鏻)鎳(0)等；銠

化合物如氯化參(三苯基膦)銠(III)等；鈷化合物；銅化合物如氧化銅、碘化亞銅(I)等；鉑化合物等。此外，可將鹼加至該反應系統，且其實例係包括無機鹼等。

【0164】 於每一步驟中，當進行硫羰基化反應時，五硫化二磷係典型用作該硫羰基化劑。或者，亦可使用具有 1,3,2,4-二硫雜二磷雜環己烷-2,4-二硫化物結構之化合物(如，2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫雜二磷雜環己烷-2,4-二硫化物(Lawesson 試劑)等)之試劑替代五硫化二磷。

【0165】 於每一步驟中，當進行鹵化反應時，使用之鹵化劑的實例係包括 N-碘琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺(NBS)、N-氯琥珀醯亞胺(NCS)、溴、硫醯氯、三氯異氰脲酸等。此外，該反應可藉由施加自由基起始劑如熱、光、過氧化苯甲醯基、偶氮雙異丁腈等至該反應系統反應而得以加速。

【0166】 於每一步驟中，當進行羥基之鹵化反應時，使用之鹵化劑的實例係包括氫鹵酸及無機酸之酸鹵化物，詳而言，用於氯化之鹽酸、亞硫醯氯、氧氯化磷等，用於溴化之 48%氫溴酸等。此外，可採取藉由將醇與三苯基膦及四氯化碳或四溴化碳等反應而製造烷基鹵化物之方法。或者，亦可採取經由兩個步驟製造烷基鹵化物之方法，該方法包含將醇轉化為相應之磺酸酯，隨後將該磺酸酯與溴化鋰、氯化鋰或碘化鈉反應。

【0167】 於每一步驟中，當進行 Arbuzov 反應時，使用之試劑的實例係包括烷基鹵化物如溴乙酸乙酯等；以

及亞磷酸酯如亞磷酸三乙酯、亞磷酸三(異丙酯)等。

【0168】 於每一步驟中，當進行磺酸酯化反應時，使用之磺酸酯化劑係包括甲磺醯氯、對甲苯磺醯氯、甲磺酸酐、對甲苯磺酸酐等。

【0169】 於每一步驟中，當進行水解反應時，係使用酸或鹼作為試劑。對於第三丁酯之酸水解反應，可將甲酸、三乙基矽烷等加至作為副產物之還原性捕捉的第三丁基陽離子。

【0170】 於每一步驟中，當進行脫水反應時，使用之脫水劑的實例係包括硫酸、五氧化二磷、氧氯化磷、N,N'-二環己基碳二亞胺、氧化鋁、多磷酸等。

【0171】 於每一步驟中，當進行烷基化反應時，係使用親電子試劑(如，烷基鹵化物等)及鹼(如，有機鹼、無機鹼、金屬烷氧化物、金屬胺化物等)作為試劑。

【0172】 化合物(I)可根據下文所示之製造方法製造。除非明確排除，否則反應式內各式之每一符號係如上文所定義。P^1 係「用於胺基之保護基團」。該「用於胺基之保護基團」的實例除了包括上文例示之用於胺基之保護基團之外，亦包括第三丁氧基羰基等。R^7 係視需要經取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基)。LG 係離去基團(如，氯原子、溴原子、碘原子)。

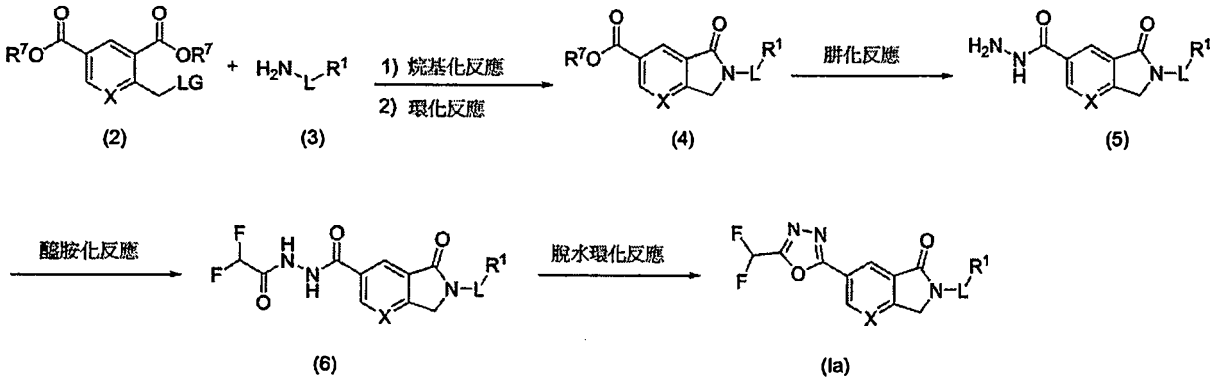
此外，化合物(I)可藉由單獨進行保護反應、去保護反應、醯胺化反應、磺醯胺化反應、脲化反應、胺甲醯化反應、烷基化反應、Mitsunobu 反應、氫化反應、氧化反應、

還原反應、鹵化反應、偶合反應、藉由碳陰離子之親核加成反應、Grignard 反應、去氧氟化反應、脫水反應等或該等反應兩者或更多者之組合而製造。

【0173】 製造方法 A

【0174】 化合物(I)中，化合物(Ia)可根據下述方法製造之。

【0175】 (反應式 1)



【0176】 化合物(4)可藉由將化合物(2)與化合物(3)進行烷基化反應，之後進行環化反應而製造之。該環化反應跟隨該烷基化反應，或可逐步進行。於後者之情形中，該環化反應可於鹼性或酸性條件下進行。該鹼之實例係包括三乙胺、甲醇鈉等。使用之酸的實例係包括乙酸等。

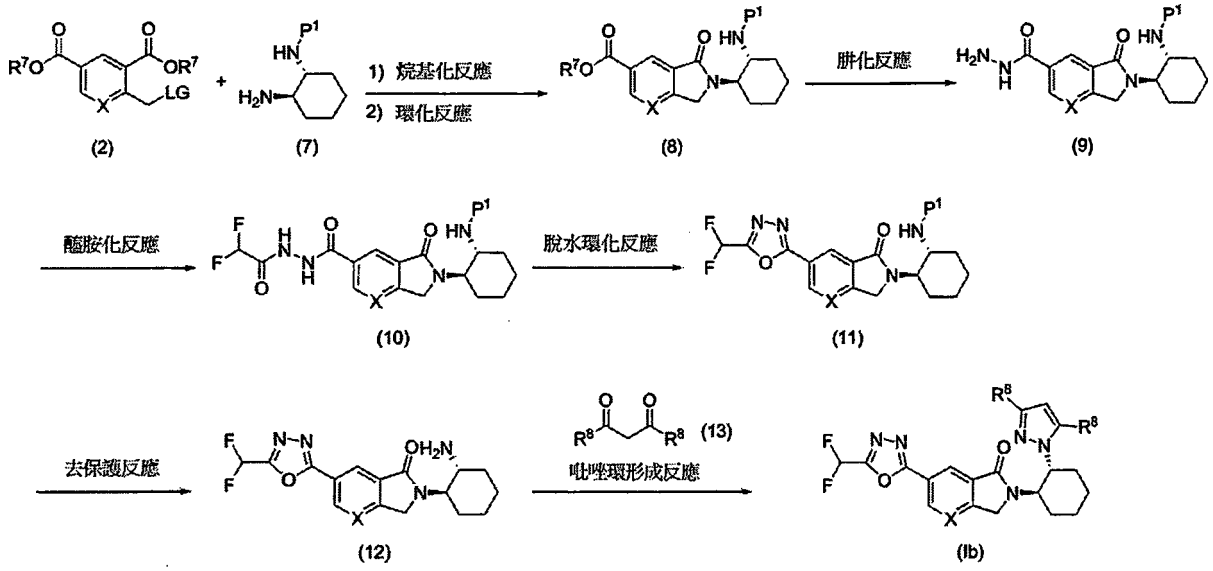
【0177】 化合物(5)可藉由將化合物(4)進行肼化反應而製造之。肼化劑之實例係包括單水合肼等。

【0178】 化合物(Ia)可藉由將化合物(6)進行脫水環化反應而製造之。使用之試劑的實例係包括 Burgess 試劑或對甲苯磺醯氯與鹼之組合。該鹼之實例係包括上述之有機鹼(如，N,N-二異丙基乙基胺、三乙胺等)。

【0179】 製造方法 B

【0180】 化合物(I)中，化合物(Ib)可根據下述方法製造之。

【0181】 (反應式 2)



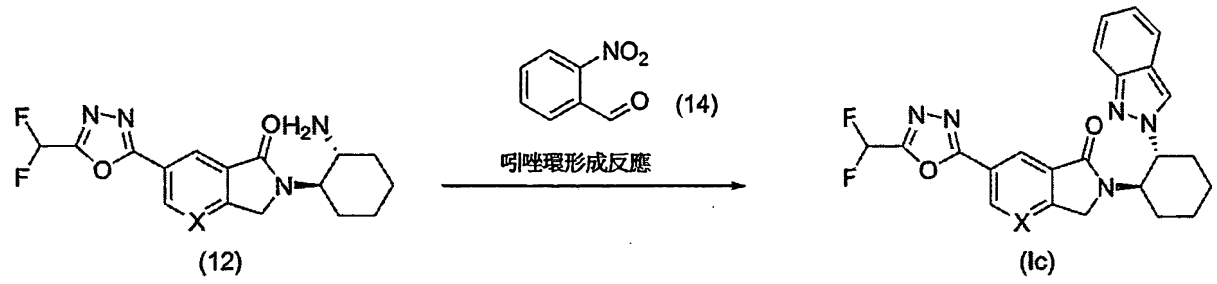
【0182】 化合物(11)可根據製造方法 A 從化合物(2)及化合物(7)製造之。

【0183】 化合物(Ib)可藉由將化合物(12)及化合物(13)進行吡唑環形成反應而製備之。使用之試劑的實例係包括 O-(4-硝基苯甲醯基)羥胺等。

【0184】 製造方法 C

【0185】 化合物(I)中，化合物(Ic)可根據下述方法製造之。

【0186】 (反應式 3)



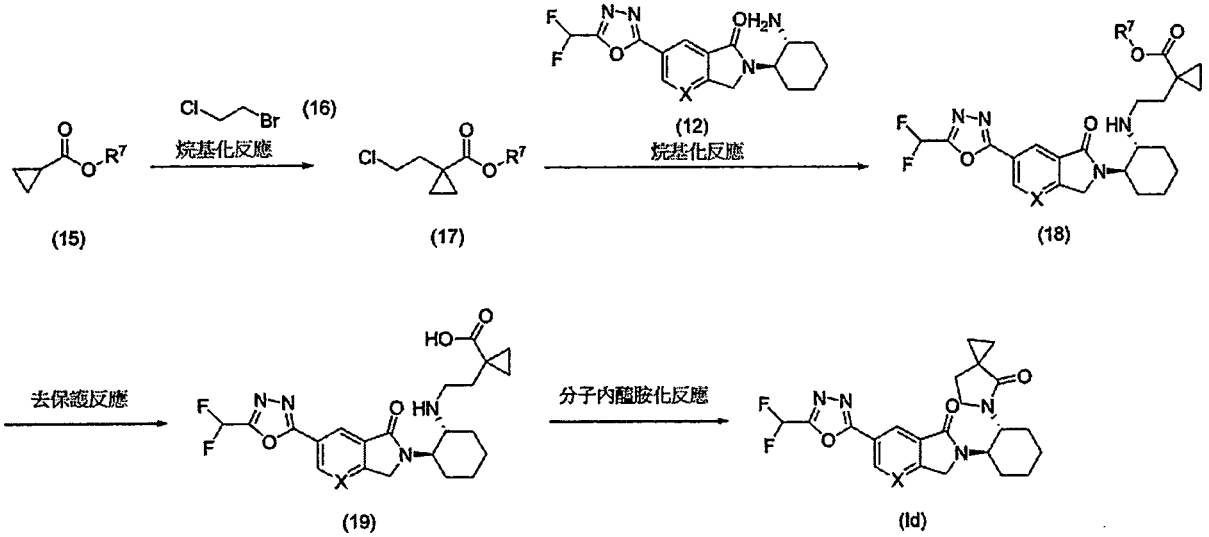
【0187】 化合物(Ic)可藉由將化合物(12)及化合物

(14)進行吲唑環形成反應而製造之。使用之還原劑的實例係包括三丁基膦等。

【0188】 製造方法 D

【0189】 化合物(I)中，化合物(Id)可根據下述方法製造之。

【0190】 (反應式 4)

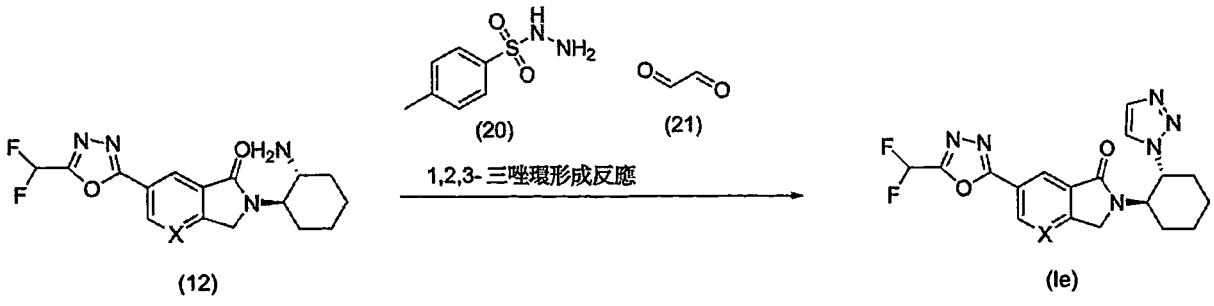


【0191】 化合物(Id)可藉由將化合物(19)進行分子內醯胺化反應而製造之。使用之試劑的實例係包括彼等類似於上揭醯胺化反應中例示之試劑者。

【0192】 製造方法 E

【0193】 化合物(I)中，化合物(Ie)可根據下述方法製造之。

【0194】 (反應式 5)

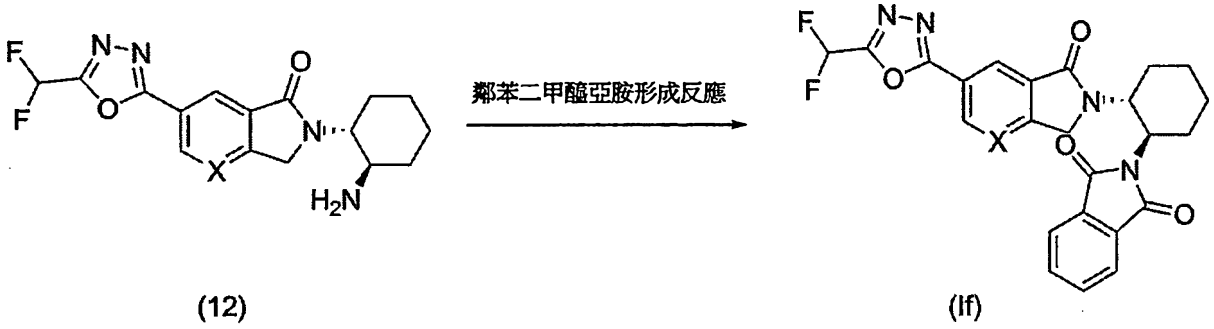


【0195】 化合物(Ie)可藉由將化合物(12)進行 1,2,3-三唑環形成反應而製造之。使用之試劑的實例係包括對甲苯磺醯肼(20)與乙二醛(21)之組合等。

【0196】 製造方法 F

【0197】 化合物(I)中，化合物(If)可根據下述方法製造之。

【0198】 (反應式 6)



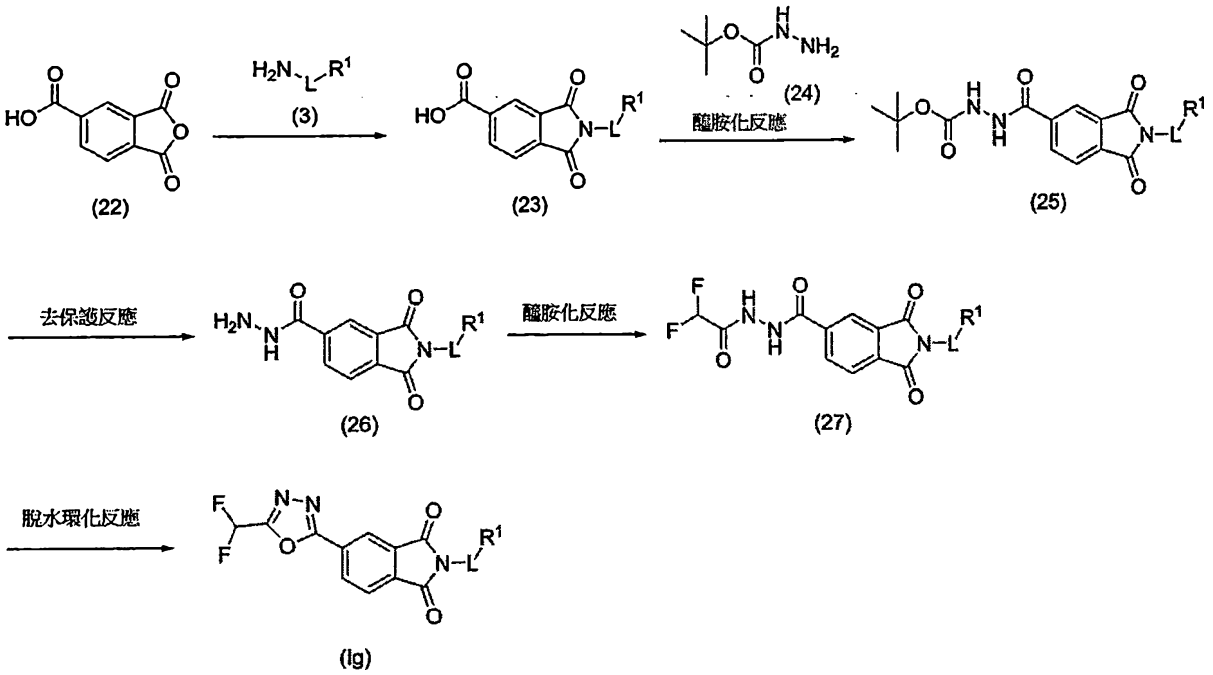
(12) (If)

【0199】 化合物(If)可藉由將化合物(12)進行鄰苯二甲醯亞胺形成反應而製造之。使用之試劑的實例係包括鄰苯二甲酸酐等。

【0200】 製造方法 G

【0201】 化合物(I)中，化合物(Ig)可根據下述方法製造之。

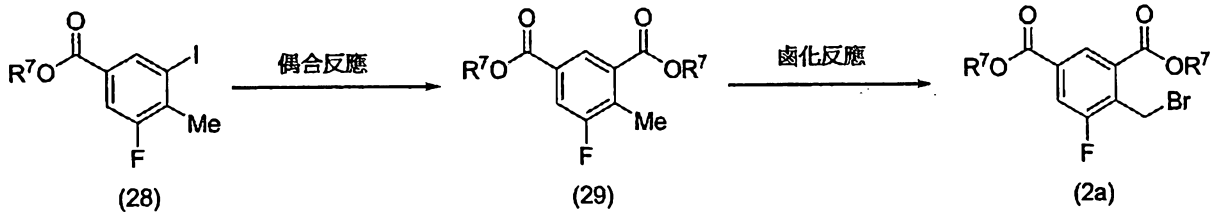
【0202】 (反應式 7)



【0203】 化合物(23)可藉由將化合物(22)及化合物(3)進行鄰苯二甲醯亞胺形成反應而製造之。該酸之實例係包括乙酸等。

【0204】 化合物(2)中，化合物(2a)可根據下述方法製造之。

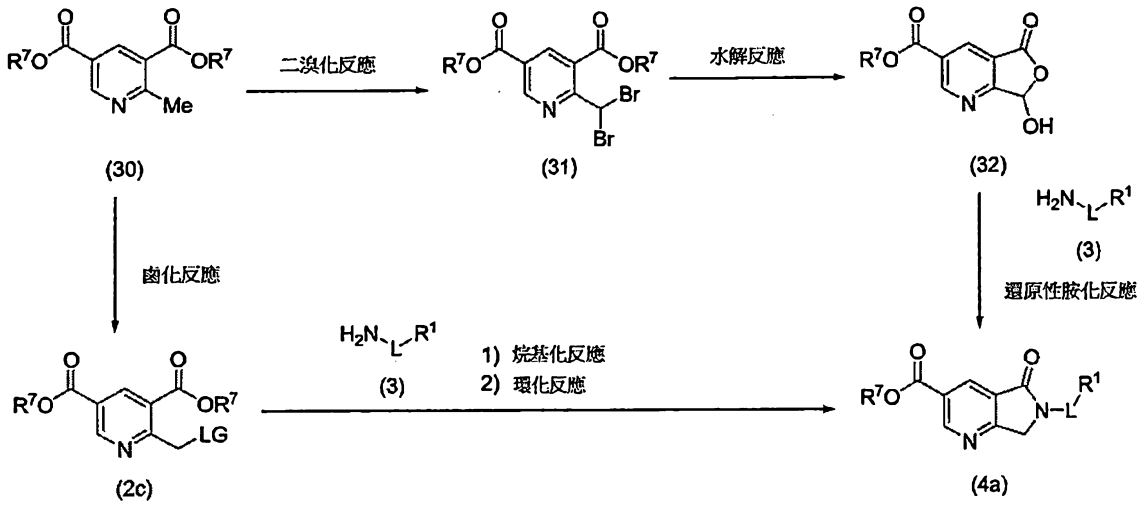
【0205】 (反應式 8)



【0206】 化合物(29)可藉由將化合物(28)進行與一氧化碳之偶合反應而製造之。化合物(28)可根據 WO 2011/12191 中揭示之方法製造之。

【0207】 化合物(4)中，化合物(4a)可根據下述方法製造之。

【0208】 (反應式 9)

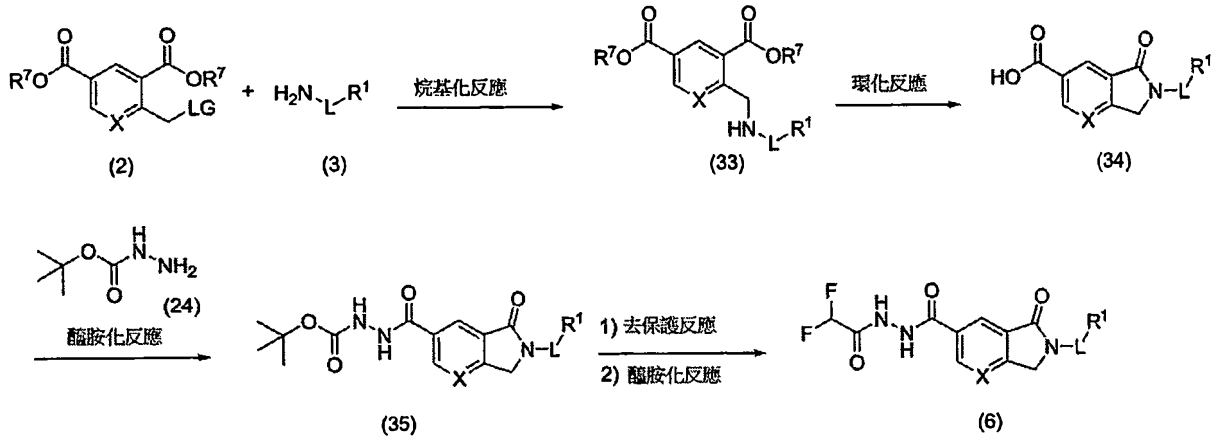


【0209】 化合物(31)可藉由將化合物(30)進行二溴化反應而製造之。該試劑之實例係包括彼等與使用於鹵化反應中之試劑(NBS，溴)類似者等。

【0210】 化合物(32)可藉由將化合物(31)進行水解反應而製造之。使用之試劑的實例係包括硝酸銀等。

【0211】 化合物(6)亦可根據下述方法製造之。

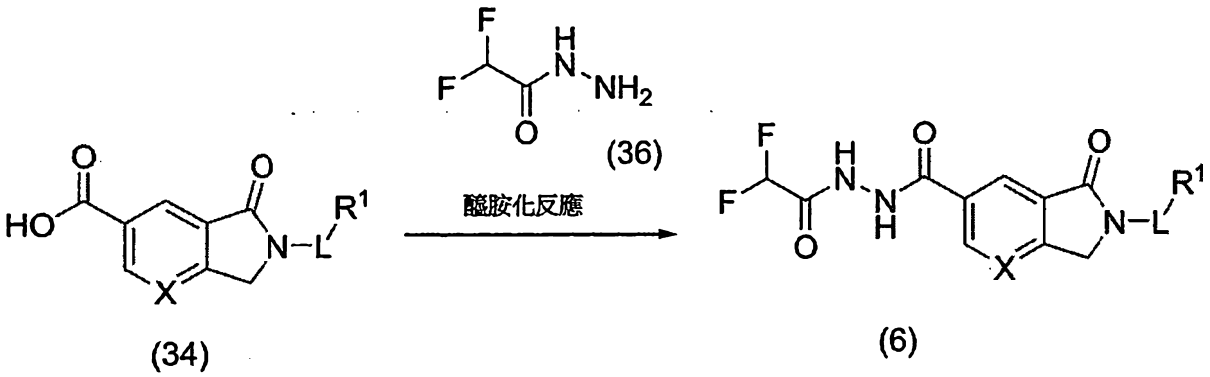
【0212】 (反應式 10)



【0213】 化合物(34)可藉由將化合物(33)進行環化反應而製造之。使用之酸的實例係包括鹽酸等。

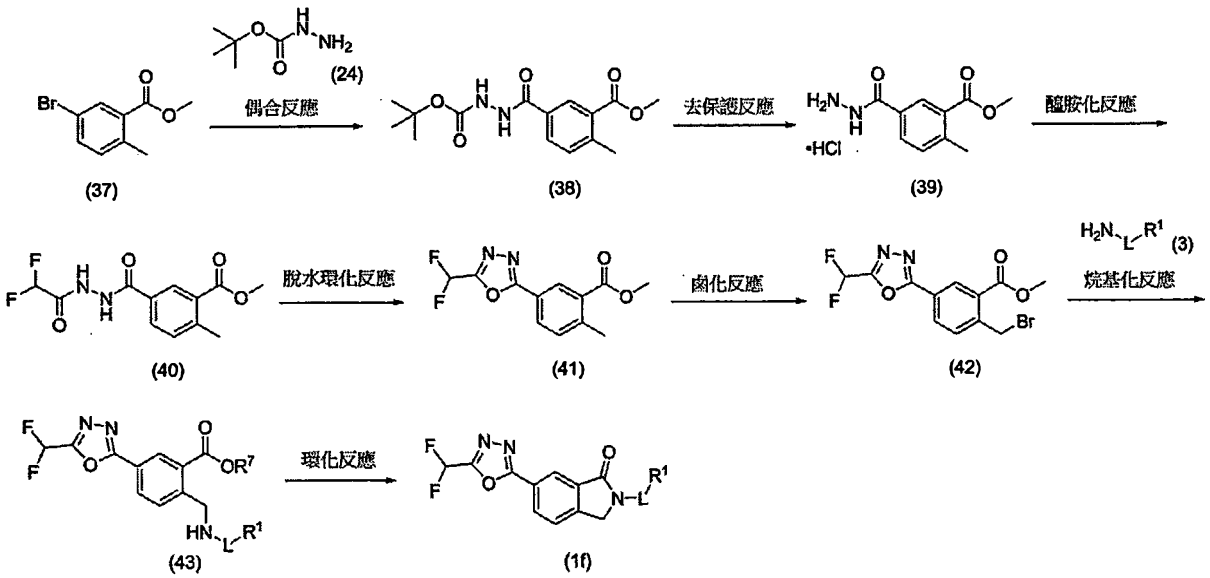
【0214】 化合物(6)亦可根據下述方法製造之。

【0215】 (反應式 11)



【0216】 化合物(1)中，化合物(1f)可根據下述方法製造之。

【0217】 (反應式 12)



【0218】 化合物(38)可藉由使用鈀催化劑及鹼在一氧化碳氣氛(0.5 MPa)下將化合物(37)與化合物(24)偶合而製造之。該鈀催化劑之實例係 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽(別名：Xantophos)與雙(二亞苄基丙酮)鈀(0)之組合等。該鹼之實例係包括 N,N-二環己基甲胺。

【0219】 於每一製造方法中用作原料之化合物(2)、(3)、(7)、(13)、(14)、(15)、(16)、(20)、(21)、(22)、(24)、

(28)、(30)、(36)及(37)可根據本身已知之方法製造之。

用於化合物(I)之起始化合物及/或製造中間體可形成鹽。儘管該鹽並無特別限制，只要該反應可施行即可，但其實例係包括彼等類似於化合物(I)視需要形成的鹽類者等。

至於化合物(I)之構型異構體(E 形態、Z 形態)，當出現異構化時，他們可根據例如傳統分離手段如萃取、再結晶、蒸餾、層析等單離及純化，以獲得純化合物。此外，相應之純異構體亦可根據《新實驗化學教程 14》(日本化學學會編撰)第 251 至 253 頁或第四版《實驗化學教程 19》(日本化學學會編撰)第 273 至 274 頁中揭示之方法或與其類似之方法，藉由使用熱、酸催化劑、過渡金屬錯合物、金屬催化劑、自由基催化劑、光輻照、強鹼催化劑等異構化雙鍵而獲得。

【0220】 依據取代基之種類，化合物(I)係含有立體異構體，且每一立體異構體及其混合物係為本發明所涵蓋。

化合物(I)可係水合物或非水合物。

當該目標產物係藉由上揭反應作為游離形態而獲得時，可根據傳統方法將其轉化為鹽；或當該目標產物係作為鹽而獲得時，可根據傳統方法將其轉化為游離形態或其他鹽。由是獲得之化合物(I)亦可根據已知之方法如相轉移、濃縮、溶劑萃取、蒸餾、結晶、再結晶、層析等從反應混合物單離並純化。

當化合物(I)含有構型異構體、非對映異構體、構象異

構體等時，若需要，各自可根據上揭分離及純化方法單離之。此外，當化合物(I)係外消旋體時，可根據傳統光學離析如製備型高效能液相層析術(製備型 HPLC)、超臨界流體層析術(製備型 SFC)等拆分 d-形態與 l-形態。

【0221】 由是獲得之化合物(I)、為其之其他反應中間體及其起始化合物可根據本身已知之方法從反應混合物單離並純化，該方法係例如，萃取、濃縮、中和、過濾、蒸餾、再結晶、管柱層析、薄層層析、製備型高效能液相層析(製備型 HPLC)、中壓製備型液相層析(中壓製備型 LC)等。

【0222】 可根據本身已知之方法製造化合物(I)之鹽。例如，當化合物(I)係鹼性化合物時，可藉由加入無機酸或有機酸而製造之，或當化合物(I)係酸性化合物時，藉由加入有機鹼或無機鹼而製造之。

當化合物(I)含有光學異構體時，每一光學異構體及其混合物係為本發明之範疇所涵蓋，且若需要，此等異構體係根據本身已知之方法經光學離析或可分別製造。

【0223】 化合物(I)可係晶體。

化合物(I)之晶體可根據本身已知之結晶方法製造。

該結晶方法之實例係包括從溶液結晶之方法、從蒸氣結晶之方法、從熔體結晶之方法等。

【0224】 該「從溶液結晶之方法」典型係藉由改變牽涉於化合物之溶解度中之因素(溶劑組成、pH、溫度、離子強度、氧化還原狀態等)或溶劑之量而將非飽和狀態變

為超飽和狀態的方法。其具體實例係包括濃縮方法、慢冷卻方法、反應方法(擴散法、電解法)、水熱生長法、助溶劑法等。使用之溶劑的實例係包括芳族烴類(如，苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴類(如，二氯甲烷、氯仿等)、飽和烴類(如，己烷、庚烷、環己烷等)、醚類(如，乙醚、異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等)、腈類(如，乙腈等)、酮類(如，丙酮等)、亞碸類(如，二甲基亞碸等)、醯胺類(如，N,N-二甲基甲醯胺等)、酯類(如，乙酸乙酯、乙酸異丙酯等)、醇類(如，甲醇、乙醇、2-丙醇等)、水等。此等溶劑係單獨使用或以適當之比(如，1：1 至 1：100 (體積比))的兩種或更多種組合使用。若必需，可使用種晶。

【0225】 該「從蒸氣結晶之方法」係，舉例而言，蒸氣化方法(密封管法、氣流法)、氣相反應法、化學輸送法等。

【0226】 該「從熔體結晶之方法」係，舉例而言，正常冷凍法(拉晶法、溫度梯度法、Bridgman 法)、區域熔融法(區域平均法、浮動區域法)、特異性生長方法(VLS 法、液相磊晶法)等。

【0227】 該結晶方法之較佳實例係一種包含在 20℃至 120℃將化合物(I)溶解於適當溶劑(如，醇類如甲醇、乙醇等)中，以及將所得溶液冷卻至不高於該溶解溫度之溫度(如，0 至 50℃，較佳 0 至 20℃)的方法等。

本發明之由是獲得之晶體可藉由例如過濾等單離。

對所得晶體之分析方法通常係藉由粉末 X 射線繞射進

行之晶體分析方法。作為測定晶體取向之方法，亦可使用機械方法或光學方法等。

【0228】 藉由上揭製造方法獲得之化合物(I)的晶體可具有高純度、高品質、及低吸濕性，即使在一般條件下長期保存後仍不變性，以及可預期在安定性方面傑出。此外，其亦可能在生物學特性(如，藥物代謝動力學(吸收、分佈、代謝、排出)、藥效表現等)方面傑出且可能在作為醫藥方面極其有用。

【0229】 化合物(I)可係前驅藥。該化合物(I)之前驅藥係意為，由於酶、胃酸等在活體中的生理學條件下之反應而轉化為化合物(I)的化合物，換言之，藉由酶促氧化、還原、水解等轉化為化合物(I)之化合物；藉由胃酸進行之水解等轉化為化合物(I)的化合物等。化合物(I)之前驅藥的實例係包括藉由將化合物(I)中之胺基進行醯化、烷基化或磷酸化所得之化合物(如，藉由將化合物(I)之胺基進行二十碳醯化、丙胺醯化、戊基胺基羰基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啶基甲基化、新戊醯氧甲基化或第三丁基化所得之化合物)；藉由將化合物(I)之羥基進行醯化、烷基化、磷酸化或硼化所得之化合物(如，藉由將化合物(I)之羥基進行乙醯基化、棕櫚醯化、丙醯化、新戊醯化、琥珀醯化、反丁烯二醯化、丙胺醯化或二甲基胺基甲基羰基化所得之化合物)；藉由將化合物(I)之羧基進行酯化或醯胺化所得之化合物(如，藉由將化合物(I)之羧基進行乙酯化、苯酯化、羧甲

酯化、二甲基胺基甲酯化、新戊醯氧甲酯化、乙氧基羰氧基乙酯化、酞酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯化、環己氧基羰基乙酯化或甲基醯胺化所得之化合物)等。此等化合物可根據本身已知之方法從化合物(I)製造。

該化合物(I)之前驅藥亦可係在生理學條件下轉化為化合物(I)者，如在《醫藥品開發論》(IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)，廣川書店印行(1990))第7卷《分子設計》第163至198中所揭示者。

【0230】 本說明書中，化合物(I)及化合物(I)之前驅藥有時係共同縮寫為「本發明之化合物」。

【0231】 化合物(I)可係水合物、非水合物、溶劑合物或非溶劑合物。

此外，化合物(I)可係以同位素(如，^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{14}C、^{18}F、^{35}S、^{125}I)等標記或取代之化合物。該以同位素標記或取代之化合物可用作，舉例而言，用於正電子發射斷層攝影術(PET)之示蹤劑(PET示蹤劑)，且可用於醫學診斷等領域中。

化合物(I)亦涵蓋氘變換形態，其中，^{1}H 係轉化為 $^{2}H(D)$。

化合物(I)亦涵蓋其互變異構體。

化合物(I)可係藥學可接受之共晶或其鹽。該共晶或其鹽係意指由兩種或更多種室溫特別固體構建之晶形物質，各者係具有不同之物理特性(如，結構、熔點、熔解熱、吸

濕性、溶解性及安定性)。該共晶或其鹽可根據本身已知之共結晶方法製造。

化合物(I)亦可用作 PET 示蹤劑。

【0232】 由於本發明之化合物係具有傑出之 HDAC 抑制作用，較佳係具有 II 類 HDAC 抑制作用，更佳係具有 HDAC6 抑制作用，基於此等作用，其可能亦可用作安全醫藥。

例如，可預期本發明之含有本發明化合物的醫藥係顯示低毒性(如，急性毒性、慢性毒性、遺傳毒性、生殖毒性、心臟毒性、致癌性)，以及用於哺乳動物(如，小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、牛、羊、猴、人)作為 HDAC 相關疾病之預防劑或治療劑，較佳 II 類 HDAC 相關疾病，更佳 HDAC6 相關疾病，更詳而言，下述(1)至(7)中揭示之疾病。

特別地，可預期本發明之化合物係顯示低遺傳毒性，且因此，可預期本發明之醫藥係顯示低遺傳毒性。

【0233】 (1) 炎性疾病(如，急性胰腺炎、慢性胰腺炎、哮喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺病(COPD)、特發性肺間質纖維化、炎性骨病、炎性肺病、炎性腸病、乳糜瀉、肝炎、全身炎性反應症候群(SIRS)、術後或創傷後炎症、肺炎、腎炎、腦膜炎、膀胱炎、咽喉炎、胃黏膜損傷、脊椎炎、關節炎、皮膚炎、慢性肺炎、支氣管炎、肺梗塞、矽肺病、肺結節病、糖尿病性腎病、葡萄膜炎、化膿性汗腺炎等)，

(2) 自體免疫疾病(如，類風濕性關節炎、牛皮癬、炎性腸

病(如，克隆氏病、潰瘍性結腸炎等)、修格連氏症候群、貝塞特氏病)、多發性硬化、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、盤狀紅斑狼瘡、卡斯特曼氏病、僵直性脊椎關節炎、多肌炎、皮肌炎(DM)、結節性多動脈炎(PN)、混合性結締組織病(MCTD)、硬皮病、深在性紅斑狼瘡、慢性甲狀腺炎、葛瑞夫氏病、自體免疫性胃炎、I 型糖尿病、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性嗜中性白血球減少、血小板減少、異位性皮膚炎、天皰瘡、慢性活動性肝炎、重症肌無力、移植物抗宿主疾病、艾迪生氏病、異常免疫應答、關節炎、皮膚炎、放射性皮膚炎、原發性膽汁性肝硬化等)，

(3) 骨關節變性疾病(如，類風濕性關節炎、骨質疏鬆、骨關節炎等)，

4) 腫瘤性疾病[如，惡性腫瘤、血管生成性青光眼、嬰兒血管瘤、多發性骨髓瘤、慢性肉瘤、轉移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、血管增生、惡病質、乳癌之轉移、癌症(如，結直腸癌(如，家族性結直腸癌、遺傳性非息肉病性結直腸癌、胃腸道間質瘤等)、肺癌(如，非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性間皮瘤等)、間皮瘤、胰臟癌(如，胰管癌等)、胃癌(如，乳頭狀腺癌、黏液性腺癌、腺鱗癌等)、乳癌(如，浸潤性導管癌、原位導管癌、炎性乳癌等)、卵巢癌(如，卵巢上皮癌、性腺外生殖細胞瘤、卵巢生殖細胞瘤、低惡性潛力卵巢瘤等)、前列腺癌(如，激素依賴性前列腺癌、非激素依賴性前列腺癌等)、肝癌(如，原發性肝癌、肝外膽管癌等)、甲狀腺癌(如，甲狀腺髓質癌等)、腎癌(如，腎

細胞癌、腎臟及尿道內移行細胞癌等)、子宮癌、腦腫瘤(如，松果體星形細胞瘤、纖維性星形細胞瘤、擴散性星形細胞瘤、間變性星形細胞瘤等)、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、血癌等，包括多發性骨髓瘤、垂體腺瘤、膠質瘤、聽神經瘤、視網膜母細胞瘤、咽癌、喉癌、舌癌、胸腺癌、食道癌、十二指腸癌、結直腸癌、直腸癌、肝癌、胰內分泌腫瘤、膽管癌、膽囊癌、陰莖癌、尿道癌、睪丸腫瘤、外陰癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、子宮肌瘤、絨毛膜疾病、陰道癌、皮膚癌、真菌狀黴菌病、基底細胞腫瘤、軟組織肉瘤、惡性淋巴瘤、何杰金氏病、骨髓發育不良症候群、成年 T 細胞白血病、慢性骨髓增殖性疾病、胰內分泌腫瘤纖維組織細胞瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、未知之原發性癌)、白血病(如，急性白血病(如，急性淋巴性白血病、急性粒細胞白血病等)、慢性白血病(如，慢性淋巴性白血病、慢性骨髓細胞性白血病等)、骨髓發育不良症候群)、子宮肌瘤(如，混合性中胚葉腫瘤、子宮平滑肌肉瘤、子宮內膜間質瘤等)、骨髓纖維化等]，

(5) 神經變性疾病及/或中樞疾病

(i) 精神疾病[如，抑鬱症、重性抑鬱症、兩極型抑鬱症、神經官能性憂鬱障礙、情緒障礙(季節性情緒失調等)、週期性抑鬱症、產後抑鬱症、應激障礙、抑鬱症候群、狂躁症、焦慮症、廣泛性焦慮疾患、焦慮症候群、恐慌症、恐懼症、社交恐懼症、社交焦慮症、強迫症、創傷後應激症候群、創傷後應激障礙、妥瑞特症候群、孤獨症、自閉

症譜系症候群、脆弱X染色體症候群、雷特症候群、適應障礙、躁鬱症、神經官能症、思覺失調症(如，陽性症狀、陰性症狀、認知症狀)、與思覺失調症相關之認知功能障礙、慢性疲勞症候群、焦慮性神經官能症、強迫性神經官能症、癲癇、焦慮、焦慮之心理狀態、情緒異常、循環性情感疾患、神經異常興奮、昏厥、成癮、性衝動低下、注意力缺陷多動障礙(ADHD)、精神病性重性抑鬱症、難治性重性抑鬱症、抗治療性抑鬱症、遺傳性痙攣性截癱]，

(ii) 神經變性疾病[如，阿茲海默症、阿茲海默型癡呆、阿茲海默型老年癡呆、帕金森氏病、肌肉營養不良、與癡呆相關之帕金森症、亨丁頓氏病、多發性腦梗塞、額顳葉變性[進行性核上性麻痺、皮質基底核變性、與MAPT突變(FTDP-17)關聯之額顳性癡呆及帕金森症、皮克氏病、嗜銀顆粒癡呆等]、帕金森型癡呆、尼曼-皮克症候群、唐氏病、血管性癡呆、腦炎後帕金森症、路易氏體癡呆、魯賓斯坦-泰必症候群、恰克-馬利-杜斯氏病、HIV癡呆、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、運動神經發生疾病(MND)、庫賈氏病或普里昂疾病、大腦性麻痺、多發性硬化、雷德二氏症候群]，

(iii) 年齡相關性認知記憶障礙[如，年齡相關性記憶障礙、老年癡呆]，

(iv) 睡眠障礙[如，內因性睡眠障礙(如，神經生理性失眠等)、外因性睡眠障礙、生理節律障礙(如，時區改變症候群(時差)、輪班工作睡眠障礙、不規則之睡眠-覺醒模

式、睡眠相位後移症候群、睡眠相位前移症候群、非 24 小時睡眠-覺醒等)、異睡症、與內部醫療或精神障礙相關之睡眠障礙(如，慢性阻塞性肺病、阿茲海默症、帕金森氏病、腦血管性癡呆、思覺失調症、抑鬱症、焦慮精神官能症)、應激失眠症、失眠症、失眠精神官能症、睡眠呼吸中止症候群]，

(v) 由麻醉藥、創傷性疾病、或神經變性疾病等造成之呼吸抑制，

(vi) 創傷性腦損傷、腦中風、神經性厭食症、進食障礙、神經性食慾缺乏、食慾過盛、其他進食障礙、酒精依賴症、酗酒、酒精性記憶缺失、酒精性妄想症、酒精偏愛、戒斷、酒精性精神病、酒精中毒、酒精性嫉妒、酒精性狂躁、酒精依賴性精神障礙、酒精性精神病、嗜藥症、恐藥症、藥物癖、藥物戒斷、偏頭痛、應激性頭痛、緊張性頭痛、糖尿病性神經病變、肥胖、糖尿病、肌痙攣、梅尼爾氏病、自主神經失調症、禿頭症、青光眼、高血壓、心臟病、心動過速、充血性心衰竭、換氣過度、支氣管哮喘、窒息、嬰兒猝死症候群、炎性疾病、過敏性疾病、陽痿、更年期病患、不孕症、癌症、由 HIV 感染造成之免疫缺陷症候群、由壓力造成之免疫缺陷症候群、腦脊髓膜炎、肢端肥大症、失禁、代謝症候群、骨質疏鬆、消化性潰瘍、腸道易激症候群、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、應激性腸胃失調、應激性嘔吐、消化性潰瘍、腹瀉、便秘、術後腸梗阻，

(vii) 疼痛，

(6) 慢性心衰竭或急性心衰竭、急性代償失調性心衰竭、缺血性心臟病、心肌症、心肌炎、瓣膜病，

(7) 周圍神經病變等。

【0234】 本發明之醫藥較佳可作為預防或治療之劑用於自體免疫疾病、炎性疾病、骨關節變性疾病、神經變性疾病、中樞疾病、腫瘤疾病、或周圍神經病變，更佳係用於炎性腸病(較佳係克隆氏病或潰瘍性結腸炎)、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、牛皮癬、修格連氏症候群、貝塞特氏症候群、多發性硬化、移植物抗宿主疾病、阿茲海默症(較佳係阿滋海默型癡呆)、思覺失調症、具路易氏體之癡呆、額顳葉變性[進行性核上性麻痺、皮質基底核變性、與 MAPT 突變(FTDP-17)關聯之額顳性癡呆及帕金森症、額顳性癡呆、皮克氏病、嗜銀顆粒癡呆等]、帕金森氏病、亨丁頓氏病、魯賓斯坦-泰必症候群、肌肉營養不良、雷特症候群、肌萎縮性脊髓側索硬化症、恰克-馬利-杜斯氏病、抑鬱症、遺傳性痙攣性截癱、雷德二症候群、卡斯特曼氏病、白血病、子宮平滑肌肉瘤、前列腺癌、結腸癌、多發性骨髓瘤、惡病質或骨髓纖維變性、慢性心衰竭或急性心衰竭、急性代償失調性心衰竭、缺血性心臟病、心肌症、心肌炎、瓣膜病、周圍神經病變等。

本發明之醫藥更佳可作為預防或治療之劑用於阿茲海默症、額顳葉變性[進行性核上性麻痺、皮質基底核變性、與 MAPT 突變(FTDP-17)關聯之額顳性癡呆及帕金森症、

額顳性癡呆、皮克氏病、嗜銀顆粒癡呆等]等，尤其是阿茲海默症或進行性核上性麻痺。

【0235】 本文中，上揭之「預防」疾病之手段係，舉例而言，將含有本發明之化合物的醫藥投藥至被預期具有由於與該疾病有關之某些因子而發病之高風險但尚未發展為該疾病的患者或已經發展為患病但尚未具有主觀症狀之患者，或將含有本發明之化合物的醫藥投藥至在治療該疾病後畏懼其復發的患者。

【0236】 含有本發明之化合物的醫藥可單獨或藉由與藥理學可接受之擔體根據本身已知之作為藥物製劑之製造方法的方法(如，日本藥典中揭示之方法)混合而安全地投藥，其劑型為，舉例而言，片劑(包括糖衣片、膜衣片、舌下片、口腔崩解片、含片等)、丸劑、粉末劑、顆粒劑、膠囊劑(包括軟膠囊、微膠囊)、錠劑、糖漿劑、液體、乳液、懸浮體、控釋製劑(如，立即釋放製劑、持續釋放製劑、持續釋放微膠囊)、氣霧劑、膜劑(如，口腔崩解膜、口腔黏膜黏附膜)、注射劑(如，皮下注射劑、靜脈注射劑、肌肉注射劑、腹腔注射劑)、滴注劑、透皮吸收型製劑、乳霜、乳膏、洗劑、黏附製劑、栓劑(如，直腸栓劑、陰道栓劑)、小丸劑、鼻腔製劑、肺部製劑(吸入劑)、滴眼劑等，口服或腸胃外(如，靜脈內、肌肉內、皮下、器官內、鼻內、皮內、滴注、腦內、直腸內、陰道內、腹膜內及腫瘤內)投藥、投藥至腫瘤附近以及投藥至病灶。

本發明之化合物於本發明之醫藥中的含量係，以整體

醫藥之重量為基準計，約 0.01 至 100%。本發明之醫藥的劑量可依據投藥對象、投藥途徑、疾病等而變。例如，對於口服投藥至罹患神經變性疾病(例如，阿茲海默症、進行性核上性麻痺等)之患者(體重約 60 公斤(kg))，約 0.01 mg/kg 體重至約 50 mg/kg 體重，較佳約 0.05 mg/kg 體重至約 25 mg/kg 體重，更佳約 0.1 mg/kg 體重至約 2 mg/kg 體重之活性成分(化合物(I))可每天投藥一次或分為幾部分投藥。

該藥學可接受之擔體的實例係包括傳統上用作製劑材料之多種有機或無機擔體材料，例如，用於固體製劑之賦形劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑；或用於液體製劑之溶劑、增溶劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑、舒緩劑等。此外，當必要時，常規添加劑如防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、潤濕劑等亦可酌情以適宜之量使用。

本發明之醫藥作為持續釋放製劑的劑量係依據化合物(I)之種類、劑型、持續藥物釋放期間、投藥之對象動物(如，哺乳動物如小鼠、大鼠、倉鼠、豚鼠、兔、貓、狗、牛、馬、豬、羊、猴、人等)、以及投藥目標而變。例如，對於藉由腸胃外投藥之應用，需要每 1 週從所投藥之製劑釋放約 0.1 至約 100 mg 之化合物(I)。

【0237】 該賦形劑之實例係包括乳糖、白糖、D-甘露醇、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、以及輕質無水矽酸。

該潤滑劑之實例係包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、以及膠體氧化矽。

該黏合劑之實例係包括結晶纖維素、白糖、D-甘露醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啶酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素、以及羧甲基纖維素鈉。

該崩解劑之實例係包括澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、以及L-羥丙基纖維素。

該溶劑之實例係包括注射用水、醇、丙二醇、Macrogol、芝麻油、玉米油、以及橄欖油。

該增溶劑之實例係包括聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、苯甲酸苄酯、乙醇、參胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、以及碳酸鈉、檸檬酸鈉。

該懸浮劑之實例係包括界面活性劑如硬脂基三乙醇胺、十二烷基硫酸鈉、十二烷基胺基丙酸、卵磷脂、氯化苯甲羥銨、苄索氯銨(benzetonium chloride)、單硬脂酸甘油酯等；以及親水性聚合物如聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啶酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等。

【0238】 該等張劑之實例係包括葡萄糖、D-山梨醇、氯化鈉、甘油、以及D-甘露醇。

該緩衝劑之實例係包括緩衝溶液如磷酸鹽類、乙酸鹽類、碳酸鹽類、以及枸櫞酸鹽類。

該舒緩劑之實例係包括苯甲醇。

該防腐劑之實例係包括對羥基苯甲酸酯類、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、無水乙酸、以及山梨酸。

該抗氧化劑之實例係包括亞硫酸鹽類、抗壞血酸、以及α-生育酚。

【0239】 對於多種疾病之預防或治療，本發明之化合物亦可與其他藥物(後文中指稱為伴隨藥物)一起使用。下文中，當本發明之化合物與其他藥物一起使用時，使用之醫藥係指稱為「本發明之組合劑」。

【0240】 例如，當本發明之化合物用作 HDAC 抑制劑時，較佳係 II 類 HDAC 抑制劑，更佳係 HDAC6 抑制劑，其可與下述藥物一起使用。

鎮靜劑(二氮平、勞拉西泮(lorazepam)、二鉀氯拉卓酸(clorazepate dipotassium)、奧沙西泮(oxazepam)、氯二氮平(chlordiazepoxide)、美達西泮(medazepam)、奧沙唑侖(oxazolam)、氯噁唑侖(cloxazolam)、氯噻西泮(clotiazepam)、溴西泮(bromazepam)、依替唑侖(etizolam)、氟地西泮(fludiazepam)、羥嗪(hydroxyzine)、硝西泮(nitrazepam)、三唑侖(triazolam)、阿普唑侖(alprazolam)等)，

抗精神病藥(鹽酸氯丙嗪(chlorpromazine hydrochloride)、普魯氯嗪(prochlorperazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、鹽酸甲硫噠嗪(thioridazine hydrochloride)、馬來酸羥哌氯丙嗪(perphenazine maleate)、庚酸氟非那嗪(fluphenazine enanthate)、馬來酸普魯氯嗪(prochlorperazine maleate)、馬來酸左美丙嗪(levomepromazine maleate)、鹽酸異丙嗪(promethazine

hydrochloride)、氟哌啶醇(haloperidol)、氯氮平(clozapine)、二鹽酸三氟拉嗪(trifluoperazine dihydrochloride)、鹽酸氟非那嗪(fluphenazine hydrochloride)、奧氮平(olanzapine)、富馬酸喹硫平(quetiapine fumarate)、利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、溴哌醇(bromperidol)、螺哌隆(spiperone)、利舍平(reserpine)、鹽酸氯卡比咪嗪(clocapramine hydrochloride)、舒必利(sulpiride)、佐替平(zotepine)、替沃噻噸(tiotixene)等)，

抗癲癇藥(苯妥英(phenytoin)、乙琥胺(ethosuximide)、乙醯偶氮胺、氯二氮平、三甲雙酮(trimethadione)、卡巴馬平(carbamazepine)、苯巴比妥米那(phenobarbital)、普里米酮(primidone)、硫噻嗪(sulthiame)、2-丙基戊酸鈉、氯硝西泮(clonazepam)、二氮平、硝西泮等)，

抗抑鬱藥及用於躁狂精神病之治療藥物[三環或四環之抗抑鬱藥物(鹽酸丙咪嗪(imipramine hydrochloride)、鹽酸氯丙咪嗪(clomipramine hydrochloride)、鹽酸地昔帕明(desipramine hydrochloride)、鹽酸阿米替林(amitriptyline hydrochloride)、鹽酸去甲替林(nortriptyline hydrochloride)、阿莫沙平(amoxapine)、鹽酸米安色林(mianserin hydrochloride)、鹽酸馬普替林(maprotiline hydrochloride)等)、諾昔替林(noxiptiline)、苯乙肼、舒必利、鹽酸曲唑酮(trazodone hydrochloride)、碳酸鋰、選擇性血清素再吸收抑制劑(馬來酸氟伏沙明(fluvoxamine

maleate)、鹽酸氟西汀(fluoxetine hydrochloride)、氫溴酸西酞普蘭(citalopram hydrobromide)、鹽酸舍曲林(sertraline hydrochloride)、鹽酸帕羅西汀(paroxetine hydrochloride)、水合鹽酸帕羅西汀、草酸右旋西酞普蘭(escitalopram oxalate)等)、血清素-去甲腎上腺素再吸收抑制劑(鹽酸文拉法辛(venlafaxine hydrochloride)、鹽酸度洛西汀(duloxetine hydrochloride)、鹽酸文拉法辛等)、去甲腎上腺素再吸收抑制劑(甲磺酸瑞波西汀(reboxetine mesylate)等)、去甲腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(鹽酸安非他酮(bupropion hydrochloride)等)、米氮平(mirtazapine)、鹽酸曲唑酮、鹽酸奈法唑酮(nefazodone hydrochloride)、馬來酸司普替林(setiptiline maleate)、5-HT_{1A}激動劑(鹽酸丁螺環酮(buspirone hydrochloride)、枸櫞酸坦度螺酮(tandospirone citrate)、鹽酸奧莫佐坦(osemozotan hydrochloride)等]，

苯二氮平類藥物(氯硝西泮等)、L-型鈣通道抑制劑(普瑞巴林(pregabalin)等)、5-HT_{1A}激動劑(鹽酸丁螺環酮、枸櫞酸坦度螺酮、鹽酸奧莫佐坦等)、5-HT_3拮抗劑(氰美馬嗪(cyamemazine)等)、心臟非選擇性β抑制劑(鹽酸普萘洛爾(propranolol hydrochloride)、鹽酸氧烯洛爾(oxiprenolol hydrochloride)等)、組胺 H_1 拮抗劑(鹽酸羥嗪(hydroxyzine hydrochloride)等)，

思覺失調症之治療藥物(氯丙嗪(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、舒必利、氯氮平、鹽酸三氟拉嗪、

鹽酸氟非那嗪、奧氮平、富馬酸喹硫平、利培酮、阿立哌唑(aripiprazole)等)、CRF 拮抗劑、其他抗焦慮藥物(美保梅(meprobamate)等)、速激肽(tachykinin)拮抗劑(MK-869、沙瑞度坦(saredutant)等)、作用於代謝性麩胺酸鹽受體之藥物、CCK 拮抗劑、β3 腎上腺素拮抗劑(鹽酸阿米貝格龍(amibegron hydrochloride)等)、GAT-1 抑制劑(鹽酸噻加賓(tiagabine hydrochloride)等)、N-型鈣通道抑制劑、II 型碳酸酐酶抑制劑、NMDA 甘胺酸位點激動劑、NMDA 拮抗劑(美金剛(memantine)等)、周圍苯二氮平受體激動劑、升壓素拮抗劑、升壓素 V1b 拮抗劑、升壓素 V1a 拮抗劑、磷酸二酯酶抑制劑、阿片類拮抗劑、阿片類激動劑、尿苷、菸鹼酸受體激動劑、甲狀腺激素(T3、T4)、TSH、TRH、MAO 抑制劑(硫酸苯乙肼、硫酸反苯環丙胺(tranylcypromine sulfate)、嗎氯貝胺(moclobemide)等)、5-HT_{2A} 拮抗劑、5-HT_{2A} 反相激動劑、COMT 抑制劑(恩他卡朋(entacapone)等)、躁鬱症之治療藥物(碳酸鋰、2-丙基戊酸鈉、拉莫三嗪(lamotrigine)、利魯唑(riluzole)、非爾氨酯(felbamate)等)、大麻素(cannabinoid) CB1 拮抗劑(利莫那班(rimonabant)等)、FAAH 抑制劑、鈉通道抑制劑、抗-ADHD 藥物(鹽酸哌甲酯(methylphenidate hydrochloride)、鹽酸甲基苯丙胺(methamphetamine hydrochloride)等)、酒精中毒之治療藥物、孤獨症之治療藥物、慢性疲勞症候群之治療藥物、驚厥之治療藥物、纖維組織肌痛(forfibromyalgia)之治療藥物、頭痛之治療藥物、失眠之治療藥物(依替唑

侖、唑吡酮(zopiclone)、三唑侖、唑吡坦(xolpidem)、雷莫替胺(ramelteon)、茚地普隆(indiplon)等)、用於戒煙之治療藥物、重症肌無力之治療藥物、腦梗塞之治療藥物、躁鬱性精神病之治療藥物、嗜睡症之治療藥物、疼痛之治療藥物、精神抑鬱之治療藥物、自主神經異常之治療藥物、男性及女性性功能障礙之治療藥物、偏頭痛之治療藥物、病態賭博之治療藥物、不寧腿症候群之治療藥物、物質依賴之治療藥物、酒精相關疾病之治療藥物、腸道易激症候群之治療藥物、阿茲海默症之治療藥物(多奈哌齊(donepezil)、加蘭他敏(galanthamine)、美金剛、卡巴拉汀(rivastigmine)等)、帕金森症之治療藥物(左旋多巴(levodopa)、卡比多巴(carbidopa)、苄絲肼(benserazide)、司來吉蘭(selegiline)、雷沙吉蘭(rasagiline)、唑尼沙胺(zonisamide)、恩他卡朋、金剛烷胺(amantadine)、他利克索(talipexole)、普拉克索(pramipexole)、羅匹尼羅(ropinirole)、羅替戈汀(rotigotine)、阿樸嗎啡(apomorphine)、卡麥角林(cabergoline)、培高利特(pergolide)、溴隱亭(bromocriptine)、伊曲茶鹼(istradefylline)、三己芬迪(trihexyphenidyl)、百比停(biperiden)、吡咯庚汀(piroheptine)、普羅吩胺(profenamine)、異丙嗪、屈西多巴(droxidopa)、鹽酸金剛烷胺、甲磺酸溴隱亭、鹽酸三己芬迪、延酸司來吉蘭、其組合等)、與癡呆相關之帕金森症的治療藥物(卡巴拉汀)、路易體癡呆之治療藥物(多奈哌齊)、ALS之治療藥物(利魯

唑(riluzole)、神經營養因子等)、高脂血症之治療藥物如降低膽固醇之藥物(他汀(statin)類(普伐他汀鈉(pravastatin sodium)、阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、羅素伐他汀(rosuvastatin)等)、貝特類藥物(fibrate)(氯貝特(clofibrate)等)、鯊烯合成酶抑制劑)、異常行為或癡呆相關之神志恍惚的治療藥物(鎮靜藥物、抗焦慮藥物等)、細胞凋亡抑制劑、抗肥胖藥物、抗糖尿病藥物、高血壓之治療藥物、低血壓之治療藥物、風濕病(DMARD)之治療藥物、抗癌藥物、副甲狀腺功能減退(PTH)之治療藥物、鈣受體拮抗劑、性激素或其衍生物(孕酮、雌二醇、苯甲酸雌二醇酯等)、神經元分化加速子、神經變性啟動子、非甾體抗炎藥(美洛昔康(meloxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、塞來昔布(celecoxib)、羅非考昔(rofecoxib)、阿司匹林等)、類固醇(地塞米松、乙酸皮質酮等)、抗細胞因子藥物(TNF 抑制劑、MAP 激酶抑制劑等)、抗體藥物、核酸或核酸衍生物、適體等。

【0241】 對於組合之用途而言，本發明之化合物及伴隨藥物的投藥時間並無限制，本發明之化合物或伴隨藥物可同步投藥至投藥對象，或可於不同時間投藥。該伴隨藥物之劑量可根據臨床試用之給藥方案決定，且可依據投藥對象、投藥途徑、疾病、組合等而適宜地選擇。

該組合用途之投藥形式並無特別限制，且本發明之化合物及該伴隨藥物僅需在投藥時組合。此投藥模式之實例

係包括下列：

(1) 對藉由同步處理本發明之化合物與該伴隨藥物而獲得之單一製劑進行投藥，(2) 藉由相同之投藥途徑，將單獨製造之本發明之化合物與該伴隨藥物之兩種類型之製劑同步投藥，(3) 以錯開模式且藉由相同之投藥途徑，將單獨製造之本發明之化合物與該伴隨藥物之兩種類型之製劑投藥，(4) 藉由不同之投藥途徑，將單獨製造之本發明之化合物與該伴隨藥物之兩種類型之製劑同步投藥，(5) 以錯開模式且藉由不同之投藥途徑，將單獨製造之本發明之化合物與該伴隨藥物之兩種類型之製劑投藥(如，以本發明之化合物及該伴隨藥物之次序投藥，或以相反之次序投藥)等。

本發明之組合劑中，本發明之化合物與伴隨藥物之混合比可基於投藥之對象、投藥途徑、疾病等而適宜地選擇。

舉例而言，儘管本發明之組合劑中本發明之化合物的含量可依據該製劑形態而變，其通常係整個製劑之約 0.01 至 100 wt%，較佳約 0.1 至 50 wt%，更佳約 0.5 至 20 wt%。

【0242】 本發明之組合劑中該伴隨藥物的含量可依據該製劑形態而變，且通常係該整體製劑之約 0.01 至 100 wt%，較佳約 0.1 至 50 wt%，再佳約 0.5 至 20 wt%。

儘管本發明之組合劑中該添加劑之含量如擔體等可依據製劑形態而變，但通常係，以該製劑之重量計，約 1 至 99.99%，較佳約 10 至 90%。

當本發明之化合物與該伴隨藥物係單獨製備時，可採

取相同之含量。

【0243】 可採取任意量之該伴隨藥物，只要不造成問題即可。該伴隨藥物之日劑量係依據該對象之嚴重性、年齡、性別、體重、敏感性差異、投藥週期、間隔、以及該藥物製劑之特性、藥理學、藥物製劑之種類、有效成分之種類等而變，且並無特別限制，以及藥物之量係，例如在口服投藥之情形中，每 1 kg 之哺乳動物通常約 0.001 至 2000 mg，較佳約 0.01 至 500 mg，再佳約 0.1 至 100 mg，通常每天分開投藥 1 至 4 次。

當對本發明之組合劑進行投藥時，本發明之化合物與該伴隨藥物可同步投藥，或可以錯開模式投藥。當以時間間隔投藥時，該間隔係依據有效成分、劑型及投藥方法而變，以及，舉例而言，當首先投藥該伴隨藥物時，一種實例係下述方法：本發明之化合物係於投藥該伴隨藥物後 1 分鐘至 3 天，較佳 10 分鐘至 1 天，更佳 15 分鐘至 1 小時之時間範圍內投藥。當首先對本發明之化合物進行投藥時，一種實例係下述方法：該伴隨藥物係於對本發明之化合物進行投藥後 1 分鐘至 1 天，較佳 10 分鐘至 6 小時，更佳 15 分鐘至 1 小時之時間範圍內投藥。

實施例

【0244】 本發明係藉由參考實施例、實驗例及調配例而詳述於下文中，該等實施例、實驗例及調配例不應理解為限制性者，且本發明可於本發明之範疇內改變。

下述實施例中，「室溫」通常係意指約 10℃ 至約 35℃。

除非明確排除，指明用於混合溶劑之比係體積混合比。除非明確排除，%係意指 wt%。

【0245】 除非明確排除，實施例中的管柱層析之沖提係於藉由 TLC (薄層層析)觀察下而實施。於藉由 TLC 之觀察中，Merck 製造之 60 F_{254} 係用作 TLC 板，於管柱層析中用作沖提溶劑之溶劑係用作展開溶劑，且使用 UV 偵檢器用於偵檢。於矽膠管柱層析中，NH 之標註係意指使用胺基丙基矽烷鍵結之矽膠，而 Diol 之標註係意指使用 3-(2,3-二羥基丙氧基)丙基矽烷鍵結之矽膠。於製備性 HPLC(高效能液相層析)中，C18 之標註係意指十八烷基鍵結之矽膠。除非明確排除，沖提溶劑之比係體積混合比。

【0246】 對於 ^{1}H NMR 之分析，係使用 ACD/SpecManager(商品名)軟體等。有時未揭示具有若質子峰之羥基、胺基等。

MS 係藉由 LC/MS 量測。作為離子化方法，係使用 ESI 方法或 APCI 方法。資料係指示實際測得之值(測量值)。儘管通常係觀察到分子離子峰，有時係觀察到片段離子峰。於鹽之情形中，係通常觀察到自由形態之分子離子峰或片段離子峰。

元素分析數值(Anal.)係揭示為計算之數值(計算值)及實際測得之值(測量值)。

粉末 X 射線繞射圖係使用來自日本理學株式會社之 Rigaku Ultima IV 的 Cu-Kα 特徵輻射量測之，且揭示特徵峰。

【0247】 於實施例中，係使用下述縮寫。

MS：質譜

M：莫耳濃度

N：當量濃度

$CDCl_3$：氘代氯仿

DMSO-d_6：氘代二甲基亞碸

^{1}H NMR：質子核磁共振

LC/MS：液相層析-質譜

ESI：電噴灑離子化

APCI：大氣壓化學離子化

AIBN：2,2'-偶氮雙(異丁腈)

Boc_2O：二碳酸二-第三丁酯

CDI：1,1'-羰基二咪唑

CPME：環戊基甲基醚

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

DME：1,2-二甲氧基乙烷

DIPEA：N,N-二異丙基乙胺

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMSO：二甲基亞碸

DPPA：二苯基磷醯基疊氮

HATU：O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲陽離子六氟磷酸鹽

NBS：N-溴琥珀醯亞胺

n-BuLi：正丁基鋰

TEA：三乙胺

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

WSC·HCl：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽

【0248】 實施例 1

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3S,4R)-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-1-酮

【0249】 A) ((3S,4R)-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯

於 0℃，將 4-氯丁醯氯(1.11 g)緩慢加入((3S,4R)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(1.51 g)、TEA (868.6 mg)與 THF (30 mL)之混合物中。該混合物於 0℃攪拌 30 min，將第三丁醇鉀(2.29 g，含量 85%)緩慢加入該混合物中，並將該混合物攪拌 1 小時(hr)。將冰水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。有機層以 0.1 N 鹽酸及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥之，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(1.51 g)。

MS，測量值：185.2。

【0250】 B) 1-((3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽

將((3S,4R)-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(1.51 g)與 4M 氯化氫 CPME 溶液(20 mL)之混合物於室溫攪拌 18 hr。濃縮該混合物，以乙酸乙酯洗滌殘質以得到標題化合物(1.01 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54-1.75 (1H, m) 1.80-2.08 (3H, m) 2.14-2.38 (2H, m) 3.12-3.26 (1H, m) 3.29-3.47 (3H, m) 3.49-3.62 (1H, m) 3.67 (1H, dd, J=11.1, 4.9 Hz) 3.77-3.96 (2H, m) 8.00 (3H, brs)。

【0251】 C) 3-側氧基-2-((3S,4R)-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯

將 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(141.7 mg)、1-((3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(125.3 mg)、DIPEA (0.332 mL)及 DMF (2 mL)之混合物於 50℃攪拌 5 hr，隨後，於室溫攪拌 3 天。將 1 N 鹽酸加入該混合物中，隨後，以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。有機層以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化以得到標題化合物(51.1 mg)。

MS：$[M+H]^+$359.2。

【0252】 D) 3-側氧基-2-((3S,4R)-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-5-碳醯肼

將 3-側氧基-2-((3S,4R)-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯(198.2 mg)、單水合肼(821.9 mg)及乙醇(2 mL)之混合物於 50℃攪拌 2 hr。濃縮該混合物，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至殘質中，並以乙酸乙酯/THF 萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(172.5 mg)。

MS：$[M+H]^+$359.2。

【0253】 E) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3S,4R)-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-1-酮

將 3-側氧基-2-((3S,4R)-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-5-碳醯肼(171.7 mg)、二氟乙酸酐(282.1 mg)、TEA (163.3 mg)及 THF (10 mL)之混合物於 80℃攪拌 2 hr。濃縮該混合物，並將殘質於乙酸乙酯-水之間分配。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。將所得殘質之一部分(240.2 mg)、氫氧化(甲氧基羰基胺基磺醯基)三乙銨內鹽(別名：Burgess 試劑)(395.1 mg)與 THF (5 mL)之混合物於微波輻射下於 130℃攪拌 1 hr。將飽和碳酸氫鈉水溶液加入該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化，並將所得固體從乙酸乙酯/己烷結晶以得到標題化合物(30.3 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64-1.92 (4H, m) 1.93-2.16 (2H, m) 3.16-3.30 (1H, m) 3.42-3.68 (3H, m) 3.81 (1H, dd, J = 10.9, 4.7 Hz) 3.96 (1H, dd, J = 11.4, 3.9 Hz) 4.12 (1H, td, J = 10.9, 4.7 Hz) 4.46-4.69 (3H, m) 7.36-7.79 (1H, m) 7.88 (1H, d, J = 8.1 Hz) 8.21 (1H, d, J = 0.9 Hz) 8.28 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz)。

【0254】 實施例 3

((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基

-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

【0255】 A) 2-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫，將 DIPEA (19.51 mL)加入 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(13.4 g)、((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(10.00 g)及 DMF (130 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌隔夜，隨後於 50℃攪拌 3 hr，之後於 80℃攪拌 3 hr。將該反應混合物冷卻至 0℃，加水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質係藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(14.7 g)。MS，測量值：411.3。

【0256】 B) ((1R,2R)-2-(6-(肼基羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於室溫，將單水合肼(6.09 mL)加入 2-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(12.2 g)、THF(60 mL)及甲醇(60 mL)之混合物中，並將該混合物於 80℃攪拌 16 hr。將該反應混合物冷卻至室溫，將二異丙醚(300 mL)加至其中，將該懸浮液於室溫攪拌 30 min。藉由過濾收集固體以得到標題化合物(11.2 g)。MS，測量值：289.1。

【0257】 C) ((1R,2R)-2-(6-((2-(二氟乙醯基)肼基)羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於 0℃，將二氟乙酸酐(4.30 mL)加入((1R,2R)-2-(6-(肼基羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(11.2 g)、TEA(6.01 mL)、以及 THF(110 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 1.5 hr。於室溫將 TEA (4.01 mL)及二氟乙酸酐(2.87 mL)加入該混合物中，並將該混合物攪拌 30 min。以飽和碳酸氫鈉水溶液/水稀釋該混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。萃取物以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮以得到標題化合物(8.57 g)。

MS，測量值：367.1。

【0258】 D) ((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於室溫，將 4-甲基苯磺醯氯(3.85 g)加入((1R,2R)-2-(6-((2-(二氟乙醯基)肼基)羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(8.56 g)、TEA(3.83 mL)及乙腈(100 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 3 hr。將該混合物傾入水中，以乙酸乙酯萃取。萃取物以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(6.02 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.00 (9H, s), 1.24-1.56 (3H, m), 1.59-1.90 (5H, m), 3.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.84-4.02 (1H, m), 4.44-4.90 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 9.4 Hz),

7.35-7.78 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.19 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 7.7 Hz)。

【0259】 實施例 4

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

【0260】 A) ((1R,2R)-2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

將 3-氯丙烷-1-磺醯氯(0.638 mL)、((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.072 g)及吡啶(10 mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。於室溫將該混合物加至水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。於室溫，將 60%氫化鈉(0.279 g)加入所得殘質與 DMF (12 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 1 hr。將該混合物於室溫加至飽和氯化銨水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(0.62 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20-1.41 (12H, m), 1.42-1.56 (1H, m), 1.56-1.81 (4H, m), 2.02-2.25 (2H, m), 2.98-3.18 (4H, m), 3.23-3.31 (1H, m), 3.42 (1H, td, J = 8.0, 3.3 Hz), 6.57 (1H, d, J = 9.3 Hz)。

【0261】 B) (1R,2R)-2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)環己烷胺鹽酸鹽

於室溫，將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(3.00 mL)加入((1R,2R)-2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(0.62 g)與乙酸乙酯(3 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌隔夜。濃縮該混合物以得到標題化合物(0.47 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12-1.31 (2H, m), 1.31-1.49 (1H, m), 1.51-1.85 (4H, m), 2.09 (1H, d, J = 12.7 Hz), 2.15-2.28 (1H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 3.01-3.20 (3H, m), 3.22-3.41 (3H, m), 7.98 (3H, brs)。

【0262】 C) 2-((1R,2R)-2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-挨酸甲酯

將 DIPEA (0.200 mL)、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(110 mg)及 DMF(1 mL)之混合物加入(1R,2R)-2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)環己烷胺鹽酸鹽(98 mg)與 DMF(1 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 4 hr，隨後於 50℃ 攪拌 18 hr。於室溫將 1N 鹽酸加至該混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(146 mg)。

MS：$[M+H]^+$393.1。

【0263】 D) 2-((1R,2R)-2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼

將 2-((1R,2R)-2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)環

己基)-3-異吲哚啉-5-羧酸甲酯(146 mg)、單水合肼(0.361 mL)及甲醇(2 mL)之混合物於 50℃攪拌 2 hr。濃縮該混合物，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至殘質中，並以乙酸乙酯-THF 萃取該混合物兩次。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(146 mg)。

MS：$[M+H]^+$393.2。

【0264】 E) N'-(二氟乙醯基)-2-((1R,2R)-2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼

於室溫，將二氟乙酸酐(0.055 mL)加入 2-((1R,2R)-2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼(146 mg)、TEA (0.078 mL)及 THF (4 mL)之混合物中。該混合物於室溫攪拌 30 min，並濃縮以得到標題化合物(81 mg)。

MS：$[M+H]^+$471.2。

【0265】 F) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

將 N'-(二氟乙醯基)-2-((1R,2R)-2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼(81 mg)、4-甲基苯磺醯氯(98 mg)、DIPEA (0.090 mL)及乙腈(2 mL)之混合物於室溫攪拌 2 hr。將該混合物於室溫加至飽和碳酸氫鈉水溶液中，以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，

以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(69 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31-1.47 (2H, m), 1.55-1.91 (7H, m), 2.05-2.21 (1H, m), 2.84-3.04 (2H, m), 3.12-3.23 (1H, m), 3.35-3.48 (1H, m), 3.52-3.66 (1H, m), 4.11-4.29 (1H, m), 4.56 (2H, s), 7.36-7.77 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.21 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz)。

【0266】 實施例 5

N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)乙醯胺

【0267】 A) 2-((1R,2R)-2-胺基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

將((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(6.02 g)與 TFA (50 mL)之混合物於 0℃ 攪拌 1 hr。該混合物在減壓下濃縮，殘質藉由矽膠管柱層析(NH，甲醇/乙酸乙酯)純化，並以乙酸乙酯/異丙醚/己烷結晶以得到標題化合物(3.70 g)。

MS：$[M+H]^+$349.2。

【0268】 B) N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)乙醯胺

於 0℃，將乙醯氯(0.018 mL)加入 2-((1R,2R)-2-胺基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(60.0 mg)、TEA (0.048 mL)及 THF (1 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 20 min。該混合物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷，之後為甲醇/乙酸乙酯)純化，以乙醚洗滌以得到標題化合物(19.7 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24-1.52 (3H, m), 1.55 (3H, s), 1.60-1.91 (5H, m), 3.78-4.10 (2H, m), 4.46-4.75 (2H, m), 7.35-7.80 (1H, m), 7.87 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz)。

【0269】 實施例 6

N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2,2-三氟乙醯胺

於 0℃，將三氟乙酸酐(0.034 mL)加入 2-((1R,2R)-2-胺基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(80 mg)、TEA (0.038 mL)及 THF (1 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 4 hr。將該混合物冷卻至 0℃，將 TEA (0.038 mL)及三氟乙酸酐(0.034 mL)加至其中，並將該混合物於室溫攪拌 30 min。該混合物在不加熱下在減壓下濃縮，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(73.2 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26-1.50 (2H, m), 1.63-1.91 (6H, m), 3.92-4.07 (1H, m), 4.08-4.22 (1H, m), 4.58 (2H, s), 7.35-7.78 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz),

8.19 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 9.46 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

【0270】 實施例 10

((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸甲酯

於室溫，將甲酸氯甲酯(0.032 mL)及 TEA (0.096 mL)相繼加入 2-((1R,2R)-2-胺基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(120.0 mg)與乙腈(5.0 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。將該反應混合物傾入水中，以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(140 mg)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, brs), 1.59-1.94 (5H, m), 3.26 (3H, s), 3.61 (1H, d, J = 7.7 Hz), 3.93-4.11 (1H, m), 4.60 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.38-7.79 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.20 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz)。

【0271】 實施例 18

(1S)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟環丙烷甲醯胺

於室溫，將草醯氯(0.063 mL)加入(1S)-2,2-二氟環丙烷羧酸(42.1 mg)與 THF(1 mL)之混合物中。隨後，將 DMF(一滴)加至其中，並將該混合物於氮氣氛中於室溫攪拌 10

min。於 0℃，將該混合物加至 2-((1R,2R)-2-胺基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(100 mg)、TEA (0.240 mL)及 THF (1 mL)之混合物中。隨後，加入 THF (1 mL)，並將該混合物於室溫攪拌隔夜。於 0℃，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，之後藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(65.1 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27-1.54 (3H, m), 1.56-1.93 (7H, m), 2.31-2.46 (1H, m), 3.89-4.07 (2H, m), 4.46-4.66 (2H, m), 7.33-7.76 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.18 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

【0272】 實施例 20

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基哌啶-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

【0273】 A) ((1R,2R)-2-(2-側氧基哌啶-1-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於 0℃，將 DIPEA (1.63 mL)逐滴加入((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.00 g)、5-氯戊醯氯(0.689 mL)及 THF(20 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr，將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及

在減壓下濃縮。於 0℃，將 60%氫化鈉(0.411 g)加入所得殘質與 DMF (20 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜，將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.28 g)。

MS：$[M+H]^+$297.3。

【0274】 B) 1-((1R,2R)-2-胺基環己基)哌啶-2-酮鹽酸鹽

於室溫將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(10 mL)加入((1R,2R)-2-(2-側氧基哌啶-1-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(415 mg)與乙酸乙酯(4 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 3 hr，濃縮以得到標題化合物(34 mg)。

MS：$[M+H]^+$197.2。

【0275】 C) 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基哌啶-1-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(41.9 mg)加入 1-((1R,2R)-2-胺基環己基)哌啶-2-酮鹽酸鹽(34 mg)、DIPEA (0.076 mL)及 DMF (1 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜，隨後於 50℃攪拌 4 hr。將 1N 鹽酸加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷，之後為甲醇/乙酸乙酯)純化以得到標題化合物(27

mg)。

MS：$[M+H]^+$371.1。

【0276】 D) 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基哌啶-1-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼

將 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基哌啶-1-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯(27 mg)、單水合肼(365 mg)及甲醇(1 mL)之混合物於 50℃攪拌 2 hr。濃縮該混合物，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至殘質中，並以乙酸乙酯/THF 萃取該混合物。水層係經分離，以碳酸鉀飽和化，並以乙酸乙酯/THF 萃取。有機層係以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(25 mg)。

MS：$[M+H]^+$371.2。

【0277】 E) N'-(二氟乙醯基)-3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基哌啶-1-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼

於室溫，將二氟乙酸酐(0.010 mL)加入 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基哌啶-1-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼(25 mg)、TEA (0.014 mL)及 THF (2 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 2 hr，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。水層係以碳酸鉀飽和化，並以乙酸乙酯/THF 萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(30 mg)。

MS：$[M+H]^+$449.2。

【0278】 F) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基哌啶-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將 4-甲基苯磺醯氯(38.3 mg)加入 N'-(二氟乙醯基)-3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基哌啶-1-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼(30 mg)、DIPEA (0.035 mL)及 THF (5 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 2 hr，隨後於 50℃，攪拌 1 hr。將該混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷，之後為甲醇/乙酸乙酯)純化以得到標題化合物(17 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16-2.04 (13H, m), 2.15-2.28 (1H, m), 3.06-3.27 (1H, m), 3.39-3.55 (1H, m), 4.30-4.55 (2H, m), 4.70-4.92 (2H, m), 6.64-7.16 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 8.44-8.60 (1H, m)。

【0279】 實施例 21

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁吩烷-3-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

【0280】 A) ((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁吩烷-3-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

將((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.072 g)、氯甲酸 3-氯丙酯(0.603 mL)及甲苯(10 mL)之混合物於 100℃攪拌隔夜。於室溫將該混合物加至水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。於室

溫將 60%氫化鈉(0.323 g)加入該殘質與 DMF(13 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr，於室溫加至飽和氯化銨水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(0.73 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.06-1.31 (3H, m), 1.37 (9H, s), 1.48-1.79 (5H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 3.13 (1H, dt, J = 11.5, 6.0 Hz), 3.23-3.31 (1H, m), 3.37-3.54 (1H, m), 3.85 (1H, brs), 3.95-4.18 (2H, m), 6.63 (1H, d, J = 9.3 Hz)。

【0281】 B) 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁吡烷-3-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(4.00 mL)加入((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁吡烷-3-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(0.73 g)與乙酸乙酯(4 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。濃縮該混合物以得到 3-((1R,2R)-2-胺基環己基)-1,3-噁吡烷-2-酮鹽酸鹽(0.60 g)。於室溫將 DIPEA (0.200 mL)、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(110 mg)及 DMF (1 mL)之混合物加入所得 3-((1R,2R)-2-胺基環己基)-1,3-噁吡烷-2-酮鹽酸鹽(90 mg)與 DMF (1 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌隔夜。該混合物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(66 mg)。

MS：$[M+H]^+$373.2。

【0282】 C) 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-

噁唏烷-3-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼

將 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唏烷-3-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯(142 mg)、單水合肼(0.370 mL)及甲醇(4 mL)之混合物於 50℃攪拌隔夜。濃縮該混合物以得到標題化合物(142 mg)。

MS：$[M+H]^+$373.2。

【0283】 D) N'-(二氟乙醯基)-3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唏烷-3-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼

將 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唏烷-3-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼(142 mg)、二氟乙酸酐(0.095 mL)、TEA (0.159 mL)及 THF (4 mL)之混合物於室溫攪拌 1 hr，並濃縮以得到標題化合物(172 mg)。

MS：$[M+H]^+$451.2。

【0284】 E) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唏烷-3-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

將 N'-(二氟乙醯基)-3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唏烷-3-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼(172 mg)、4-甲基苯磺醯氯(218 mg)、DIPEA (0.200 mL)及乙腈(4 mL)之混合物於室溫攪拌 1 hr，並濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(122 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33-1.92 (10H, m), 3.09-3.26 (2H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 3.83-4.12 (3H, m), 4.49-4.70 (2H, m), 7.38-7.76 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.9

Hz), 8.21 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz)。

【0285】 實施例 22

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

【0286】 A) ((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

將氯甲酸 2-氯乙酯(0.619 mL)、((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.072 g)及甲苯(10 mL)之混合物於100℃攪拌隔夜。於室溫將該混合物加至水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。於室溫將 60%氫化鈉(0.386 g)加入所得殘質與 DMF (15 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 1 hr。於室溫將該混合物加至飽和氯化銨水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(0.55 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11-1.52 (14H, m), 1.56-1.77 (4H, m), 3.33-3.48 (2H, m), 3.65 (1H, td, J = 8.6, 5.3 Hz), 3.97-4.09 (1H, m), 4.25 (1H, td, J = 8.8, 5.1 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz)。

【0287】 B) 3-((1R,2R)-2-胺基環己基)-1,3-噁唑啶-2-酮鹽酸鹽

於室溫將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(4.00 mL)加入

((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(0.55 g)與乙酸乙酯(4 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。濃縮該混合物以得到標題化合物(0.48 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14-1.30 (2H, m), 1.32-1.46 (1H, m), 1.47-1.60 (1H, m), 1.62-1.78 (3H, m), 2.08 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.20 (1H, td, J = 11.1, 4.1 Hz), 3.38-3.62 (3H, m), 4.23-4.35 (2H, m), 8.12 (3H, brs)。

【0288】 C) 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯

將 DIPEA (0.261 mL)、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(144 mg) and DMF (1 mL)之混合物加入 3-((1R,2R)-2-胺基環己基)-1,3-噁唑啶-2-酮鹽酸鹽(110 mg)與 DMF (1 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌隔夜。該反應混合物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(148 mg)。

MS：$[M+H]^+$359.2。

【0289】 D) N'-(二氟乙醯基)-3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼

將 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯(148 mg)、單水合肼(0.401 mL)及甲醇(4 mL)之混合物於 50℃ 攪拌隔夜。濃縮該混合物。將該殘質、二氟乙酸酐(0.103 mL)、TEA (0.172 mL)及 THF (4 mL)之混合物於室溫攪拌 1 hr。濃縮該混合物以

得到標題化合物(180 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 437.2。

【0290】 E) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

將 N'-(二氟乙醯基)-3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼(180 mg)、4-甲基苯磺醯氯(236 mg)、DIPEA (0.216 mL)及乙腈(4 mL)之混合物於室溫攪拌 2 hr，於室溫將該混合物加至飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(120 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.35-1.49 (2H, m), 1.61-1.90 (6H, m), 3.44-3.56 (1H, m), 3.62-3.83 (2H, m), 4.00-4.11 (1H, m), 4.12-4.30 (2H, m), 4.57 (2H, s), 7.36-7.76 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz)。

【0291】 實施例 28

N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟乙醯胺

於 0℃ 將二氟乙酸酐(0.037 mL)加入 2-((1R,2R)-2-胺基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(100 mg)、TEA (0.048 mL)及 THF (1 mL)之混合物

中，並將該混合物於室溫攪拌 4 hr。將該混合物在不加熱下在減壓下濃縮，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(102 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26-1.47 (2H, m), 1.50-1.91 (6H, m), 3.92-4.17 (2H, m), 4.58 (2H, s), 5.73-6.19 (1H, m), 7.37-7.78 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 8.86 (1H, d, J = 9.0 Hz)。

【0292】 實施例 30

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(3-側氧基嗎啉-4-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

【0293】 A) ((1R,2R)-2-(3-側氧基嗎啉-4-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於 0℃ 將(2-氯乙氧基)乙醯氯(0.140 mL)加入((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg)、DIPEA(0.326 mL)及 THF (10 mL)之混合物中。將該混合物於 0℃ 攪拌 1 hr，於 0℃ 將該混合物加至飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。於室溫將 60%氫化鈉(74.7 mg)加入殘質與 DMF (10 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr，於室溫將該混合物傾入飽和氯化銨水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己

烷)純化以得到標題化合物(178 mg)。

MS，測量值：199.1。

【0294】 B) 4-((1R,2R)-2-胺基環己基)嗎啉-3-酮鹽酸鹽

於室溫將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(6 mL)加入((1R,2R) -2-(3-側氧基嗎啉-4-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(175 mg)與乙酸乙酯(2 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 3 hr，濃縮該混合物以得到標題化合物(109 mg)。

MS：$[M+H]^+$199.3。

【0295】 C) 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(3-側氧基嗎啉-4-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(133 mg)加入4-((1R,2R)-2-胺基環己基)嗎啉-3-酮鹽酸鹽(109 mg)、DIPEA (0.243 mL)及 DMF (1 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜，隨後於 50℃ 攪拌 4 hr。將 1N 鹽酸加入該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷，之後為甲醇/乙酸乙酯)純化以得到標題化合物(132 mg)。

MS：$[M+H]^+$373.2。

【0296】 D) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(3-側氧基嗎啉-4-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

將 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(3-側氧基嗎啉-4-基)環己

基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯(132 mg)、單水合肼(355 mg)及甲醇(5 mL)於 50℃攪拌隔夜，並在減壓下濃縮。將殘質、DIPEA(0.185 mL)、二氟乙酸酐(0.088 mL)及 THF(2 mL)之混合物於室溫攪拌 5 min。隨後，於室溫將 DIPEA (0.185 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(203 mg)加至其中。將該混合物於 50℃攪拌 3 hr，並將該反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，之後為矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(90 mg)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32-1.51 (2H, m), 1.64-1.95 (6H, m), 3.22-3.44 (2H, m), 3.47-3.60 (2H, m), 3.77-3.93 (2H, m), 4.22-4.37 (1H, m), 4.48-4.70 (3H, m), 7.36-7.80 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.18-8.33 (2H, m)。

【0297】 實施例 31

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

【0298】 A) ((1R,2R)-2-(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於 0℃將 1-氯-3-異氰酸基丙烷(0.262 mL)加入((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg)及 DMF(10 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr，並於 0℃將 60%氫化鈉(112 mg)與 DMF (1 mL)之混合物加至

其中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr，於室溫將該混合物傾入飽和氯化銨水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。有機層經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(680 mg)。

MS：$[M+H]^+$298.3。

【0299】 B) 1-((1R,2R)-2-胺基環己基)四氫嘧啶-2(1H)-酮鹽酸鹽

將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(10 mL)加入((1R,2R)-2-(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(680 mg)與乙酸乙酯(4 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌隔夜。濃縮該混合物，以乙酸乙酯及己烷洗滌殘質以得到標題化合物(344 mg)。

MS：$[M+H]^+$198.2。

【0300】 C) 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 DIPEA (0.373 mL)、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(205 mg)及 DMF(1 mL)之混合物加入 1-((1R,2R)-2-胺基環己基)四氫嘧啶-2(1H)-酮鹽酸鹽(167 mg)與 DMF (1 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜，隨後於 50 ℃攪拌 4 hr。將 1N 鹽酸加入該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷，之後為甲

醇/乙酸乙酯)純化以得到標題化合物(182 mg)。

MS：$[M+H]^+$372.2。

【0301】 D) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

將 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯(96 mg)、單水合肼(259 mg)及甲醇(5 mL)之混合物於 50℃攪拌隔夜，濃縮該混合物。於室溫將二氟乙酸酐(0.064 mL)加入殘質、DIPEA(0.135 mL)及 THF(2 mL)之混合物中。將該反應混合物於室溫攪拌 5 min，並於室溫將 DIPEA(0.135 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(148 mg)加至其中。將該混合物於 50℃攪拌 3 hr，並於室溫將飽和碳酸氫鈉水溶液加至其中。將該混合物攪拌 1 hr，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化，之後藉由矽膠管柱層析(NH，甲醇/乙酸乙酯)純化以得到標題化合物(62 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30-1.57 (2H, m), 1.61-1.90 (8H, m), 2.76-2.97 (2H, m), 3.00-3.14 (1H, m), 3.19-3.30 (1H, m), 4.17-4.34 (1H, m), 4.37-4.59 (2H, m), 4.69-4.83 (1H, m), 6.00 (1H, brs), 7.27-7.77 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.18-8.31 (2H, m)。

【0302】 實施例 40

N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟丙醯胺

於室溫將草醯氯(0.038 mL)逐滴加入 2,2-二氟丙酸(47.4 mg)與 THF(2.0 mL)之混合物中，將 DMF(一滴)加至其中，並將該反應混合物於室溫攪拌 30 min。於 0℃將此混合物逐滴加至 2-((1R,2R)-2-胺基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(100.0 mg)、TEA(0.12 mL)及 THF(4.0 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌隔夜。將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(126 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27-1.49 (5H, m), 1.78 (6H, brs), 3.94 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.09-4.25 (1H, m), 4.48-4.69 (2H, m), 7.32-7.77 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.18 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz), 8.67 (1H, d, J = 9.1 Hz)。

【0303】 實施例 53

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(4-側氧基-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

【0304】 A) 1-(2-(((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基)乙基)環丙烷羧酸第三丁酯

於氮氣氛下，於-78℃將 n-BuLi(1.6M 己烷溶液，5.71

mL)加入二異丙基胺(1.067 g)與 THF(10 mL)之混合物中。將該混合物於-78℃攪拌 20 min，並將環丙烷羧酸第三丁酯(1.00 g)與 THF (10 mL)之混合物逐滴加至其中。將該混合物於氮氣氛下於-78℃攪拌 30 min，並將 1-溴-2-氯乙烷(1.166 mL)加至其中。將該混合物加溫至室溫，並於室溫攪拌隔夜。將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化。將一部分(150 mg)殘質、2-((1R,2R)-2-胺基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(128 mg)、碘化四丁基銨(13.53 mg)、DIPEA(0.064 mL)、碘化鈉(54.9 mg)及 DMF(1 mL)之混合物於室溫攪拌 30 min，隨後於 80℃攪拌隔夜。將水加入該混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(24.5 mg)。

MS：$[M+H]^+$517.3。

【0305】 B) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(4-側氧基-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

將 1-(2-(((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基)乙基)環丙烷羧酸第三丁酯(24.5 mg)與 TFA (0.25 mL)之混合

物於室溫攪拌，並將該混合物在減壓下濃縮。

於 0℃將 WSC·HCl (9.59 mg)加至一半殘質與吡啶(1 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。隨後，加入 WSC·HCl (9.59 mg)，並將該混合物於室溫攪拌 4 hr。

同樣，於 0℃將 1-(氯-1-吡咯啶基亞甲基)吡咯啶鎓六氟磷酸鹽(16.63 mg) 加至一半殘質與吡啶(1 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。

向每一混合物中添加 1N 鹽酸，合併該等混合物，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，並以乙醚洗滌以得到標題化合物(6.7 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ-0.10 (1H, ddd, J = 9.9, 6.6, 3.3 Hz), 0.26-0.37 (1H, m), 0.46-0.65 (2H, m), 1.40 (2H, d, J = 14.8 Hz), 1.65-1.98 (8H, m), 3.24-3.44 (2H, m), 3.53-3.66 (1H, m), 4.14-4.36 (1H, m), 4.44-4.69 (2H, m), 7.37-7.75 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.19-8.22 (1H, m), 8.25 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz)。

【0306】 實施例 54

2-((1R,2R)-2-(3,5-二乙基-1H-吡唑-1-基)環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

於氮氣氛下，於-40℃將庚-3,5-二酮(0.021 mL)及 O-(4-硝基苯甲醯基)羥胺(39.2 mg)加至 2-((1R,2R)-2-胺基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

(50.0 mg)與 DMF(1 mL)之混合物中，並將該混合物於 80℃攪拌 3 hr。將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(29.4 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94-1.09 (6H, m), 1.36-1.56 (2H, m), 1.72-1.98 (5H, m), 2.20-2.31 (1H, m), 2.37-2.57 (3H, m), 3.90-4.01 (1H, m), 4.08-4.19 (1H, m), 4.47 (1H, d, J = 18.8 Hz), 4.73 (1H, td, J = 10.6, 5.3 Hz), 5.64 (1H, s), 7.37-7.72 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.09-8.33 (3H, m)。

【0307】 實施例 55

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2H-吲唑-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

將 2-((1R,2R)-2-胺基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(50.0 mg)、2-硝基苯甲醛(21.69 mg)及 2-丙醇(1 mL)之混合物於 80℃攪拌 4.5 hr。將該混合物冷卻至室溫，加入三丁基膦(0.107 mL)，並將該混合物於 80℃攪拌隔夜。再次加入三丁基膦(0.215 mL)，並將該混合物於 80℃攪拌 5 hr。將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(35.7 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25-2.36 (8H, m), 4.37-4.52 (1H, m), 4.57-4.76 (2H, m), 4.91-5.09 (1H, m), 6.91 (1H, ddd, J = 8.3, 6.6, 0.8 Hz), 7.11 (1H, ddd, J = 8.7, 6.6, 1.1 Hz), 7.31-7.74 (3H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 8.39 (1H, d, J = 0.8 Hz)。

【0308】 實施例 62

((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

【0309】 A) 2-(溴甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

將 2-甲基吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(1.10 g)、NBS (2.476 g)、AIBN(0.114 g)及(三氟甲基)苯(15 mL)之混合物於回流下加熱 6 hr。於室溫將水及飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(748.0 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.36 (6H, q, J = 7.1 Hz), 4.40 (4H, qd, J = 7.1, 4.5 Hz), 5.03 (2H, s), 8.64 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.19 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

【0310】 B) 6-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯

於 0℃將 2-(溴甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(90.3 mg)與 DMF (1.5 mL)之混合物加入((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(92 mg)、DIPEA (0.124 mL)及 DMF (1 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜，隨後於 80℃攪拌 4 hr。於 0℃將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(48.8 mg)。

MS：$[M+H]^+$404.2。

【0311】 C) ((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於室溫將單水合肼(1.048 mL)加入 6-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯(2.18 g)、THF(10 mL)及甲醇(10 mL)之混合物中，並將該混合物於 80℃攪拌 5 hr。藉由使用甲苯之共沸蒸發濃縮該混合物，將殘質與 TEA(1.130 mL)及 THF(15 mL)混合，以及在 0℃將二氟乙酸酐(0.806 mL)加至其中。將該混合物於室溫攪拌 30 min。該混合物以乙酸乙酯稀釋，以及以飽和鹽水洗滌。有機層係經分離，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。於 0℃將 4-甲基苯磺醯氯(3.38 g)及 DIPEA(3.09 mL)加至所得殘質與 THF (30 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，

以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(2.07 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 (9H, s), 1.24-1.61 (3H, m), 1.64-1.89 (5H, m), 3.44-3.63 (1H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.50-4.94 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.32-7.84 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.37 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0312】 實施例 112

2-(2-溴苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

【0313】 A) 2-(2-溴苯基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

將 2-溴苯胺(0.172 g)、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(0.287 g)、DIPEA(0.174 mL)及 DMF(1 mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。於室溫將該混合物加至水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(1 mL)中，並將該溶液於 80℃ 攪拌隔夜。濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(0.346 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.92 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.36-7.45 (1H, m), 7.54 (1H, td, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.60-7.66 (1H, m), 7.78-7.89 (2H, m), 8.24-8.31 (2H, m)。

【0314】 B) 2-(2-溴苯基)-N'-(二氟乙醯基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼

將 2-(2-溴苯基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(0.346 g)、單水合肼(0.485 mL)及甲醇(2 mL)之混合物於 50℃ 攪拌隔夜。濃縮該混合物，並將所得殘質、二氟乙酸酐(0.249 mL)、TEA(0.417 mL)及 THF(4 mL)之混合物於室溫攪拌 1 hr。濃縮該混合物以得到標題化合物(0.424 g)。

MS：$[M+H]^+$424.0, 426.0。

【0315】 C) 2-(2-溴苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

將 2-(2-溴苯基)-N'-(二氟乙醯基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼(7.60 g)、4-甲基苯磺醯氯(10.25 g)、DIPEA (9.39 mL)及乙腈(80 mL)之混合物於室溫攪拌 1 hr。濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(6.26 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.99 (2H, s), 7.38-7.78 (4H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.9, 0.7 Hz), 8.33 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz)。

【0316】 實施例 123

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將 4-甲基苯磺醯肼(56.1 mg)加至乙二醛(0.082 mL)、乙酸(0.01 mL)及甲醇(0.8 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 1 hr。於 0℃ 將 2-((1R,2R)-2-胺基環己

基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(100 mg)加至所得懸浮物中，並將該混合物於室溫攪拌 10 天。將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，並以異丙醚洗滌以得到標題化合物(26.5 mg)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46-1.69 (2H, m), 1.81-2.24 (6H, m), 4.45-4.75 (3H, m), 4.91-5.11 (1H, m), 7.37-7.75 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz)。

【0317】 實施例 124

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

【0318】 A) 1-((1R,2R)-2-胺基環己基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽

於 0℃將 4-氯丁醯氯(0.627 mL)加入((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(1 g)、DIPEA(1.63 mL)及 THF (10 mL)之混合物中。將該混合物於 0℃攪拌 1 hr，於 0℃加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。於室溫將 60%氫化鈉(0.373 g)加入所得殘質與 DMF(10 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr，於室溫將該混合物傾入飽和氯化銨水溶液

中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化。將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(10 mL)加至所得((1R,2R)-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.318 g)與乙酸乙酯(4 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 3 hr。濃縮該混合物，並以乙酸乙酯/己烷洗滌殘質以得到標題化合物(906 mg)。MS：$[M+H]^+$183.2。

【0319】 B) 5-氟-4-甲基間苯二甲酸二乙酯

於 0.5 MPa 之一氧化碳氣氛下，於 80℃將 3-氟-5- 碘-4-甲基苯甲酸甲酯(11.58 g)、二氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)(2.88 g)、TEA(10.95 mL)與甲醇(160 mL)之混合物攪拌 6 hr。過濾該混合物，在減壓下濃縮濾液。將乙酸乙酯/甲醇加至殘質中，透過矽膠墊過濾該混合物，並在減壓下濃縮濾液。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(8.86 g)。

MS：$[M+H]^+$227.2。

【0320】 C) 4-(溴甲基)-5-氟間苯二甲酸二甲酯

於室溫將 AIBN(1.23 g)加入 5-氟-4-甲基間苯二甲酸二甲酯(17.0 g)、NBS(14.1 g)及(三氟甲基)苯(200 mL)之混合物中，並將該混合物於 80℃攪拌 2 hr。將該反應混合物冷卻至 0℃，並將飽和硫代硫酸鈉水溶液加至其中。於減壓下蒸發溶劑至一半體積，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在

減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(22.1 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.90 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.99 (2H, d, J = 1.9 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 10.0, 1.7 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 1.6, 0.8 Hz)。

【0321】 D) 7-氟-3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 DIPEA (0.257 mL)逐滴加入 4-(溴甲基)-5-氟間苯二甲酸二甲酯(150 mg)、1-((1R,2R)-2-胺基環己基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(108 mg)及 DMF (2 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌隔夜，隨後於 50℃攪拌 2 hr，隨後於 70℃攪拌 6 hr。將該反應混合物冷卻至 0℃，加水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(171 mg)。

MS：$[M+H]^+$375.2。

【0322】 E) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將單水合肼(0.222 mL)加入 7-氟-3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯(171 mg)與甲醇(2 mL)之混合物中，並將該混合物於 60℃攪拌隔夜。將該反應混合物在減壓下濃縮。於 0℃將二氟乙酸酐(0.114 mL)加入所得殘質、DIPEA(0.240

mL)及 THF(2 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 30 min。於 0℃加入 DIPEA (0.241 mL)及 4-甲基苯磺醯氯 (263 mg)，並將該混合物於 50℃攪拌 1 hr。該反應混合物藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(100 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 (2H, brs), 1.57-1.92 (9H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 3.21-3.32 (1H, m), 3.36-3.49 (1H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 4.13-4.26 (1H, m), 4.66 (2H, s), 7.58 (1H, t, J = 51.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 9.0, 1.1 Hz)。

【0323】 實施例 125

(3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-3-苯基哌啶-1-羧酸第三丁酯

【0324】 A) 2-((3S,4R)-1-(第三丁氧基羰基)-3-苯基哌啶-4-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 DIPEA(1.664 mL)逐滴加入 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(1.143 g)、(3S,4R)-4-胺基-3-苯基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.10 g)與 DMF (10 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜，隨後於 80℃攪拌隔夜。將該混合物冷卻至 0℃，加水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(1.67 g)。

MS，測量值：473.3。

【0325】 B) (3S,4R)-4-(6-(肼基羰基)-1-側氧基-1,3-

二氫-2H-異吲哚-2-基)-3-苯基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於室溫將單水合肼(0.719 mL)加入 2-((3S,4R)-1-(第三丁氧基羰基)-3-苯基哌啶-4-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(1.67 g)、甲醇(20 mL)及 THF (10 mL)之混合物中，並將該混合物於 70℃ 攪拌 3 hr。隨後，將單水合肼(0.719 mL)加至其中，並將該混合物於 80℃ 攪拌 1 hr。隨後，將乙醇(10 mL)加至其中，並將該混合物於 100℃ 攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該反應混合物，使用乙醚洗滌殘質以得到標題化合物(1.67 g)。

MS，測量值：473.2。

【0326】 C) (3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-3-苯基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 0℃ 將 TEA (0.775 mL)逐滴加入(3S,4R)-4-(6-(肼基羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-3-苯基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.67 g)、二氟乙酸酐(0.553 mL)及 THF(20 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 30 min。於 0℃ 將二氟乙酸酐(0.553 mL)及 TEA (0.775 mL)加至其中，並將該混合物於室溫攪拌 20 min。於 0℃ 加入二氟乙酸酐(0.553 mL)及 TEA (0.775 mL)，並將該混合物於室溫攪拌 10 min。將該混合物冷卻至 0℃，加入 4-甲基苯磺醯氯(3.53 g)及 DIPEA (3.24 mL)，並將該混合物攪拌隔夜。將水加入該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下

濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.42 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.42 (9H, brs), 1.80-2.10 (2H, m), 2.88-3.29 (2H, m), 3.33-3.52 (2H, m), 4.14-4.38 (3H, m), 4.54-4.65 (1H, m), 7.07-7.23 (5H, m), 7.39-7.78 (2H, m), 8.19 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz), 8.24 (1H, d, J = 0.8 Hz)。

【0327】 實施例 139

6-苄基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

【0328】 A) 2-(二溴甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

於室溫將溴(0.551 mL)加入 2-甲基吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(1.02 g)、乙酸鈉(1.76 g)及乙酸(10 mL)之混合物中。將該混合物於 100℃攪拌 30 min。藉由過濾移除不溶性材料，在減壓下濃縮濾液。於 0℃將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液加至其中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.74 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.36 (6H, td, J = 7.1, 4.7 Hz), 4.41 (4H, qd, J = 7.1, 1.6 Hz), 7.83 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.33 (1H, d, J = 2.2 Hz)。

【0329】 B) 6-苄基-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯

將 2-(二溴甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(1.004 g)、硝酸銀(1.295 g)、乙醇(7.5 mL)及水(2.5 mL)於回流下加熱隔夜。藉由過濾移除不溶性材料，在減壓下濃縮濾液，並藉由使用乙醇及甲苯之共沸蒸發而濃縮之。將乙酸乙酯(14 mL)加入殘質中，並將該混合物於室溫攪拌 30 min。藉由過濾移除不溶性物質，在減壓下濃縮濾液，並藉由使用水及甲苯之共沸蒸發濃縮三次。於 0℃將三乙醯氧基硼氫化鈉(1009 mg)加入所得殘質(800.8 mg，含量 80%)、苄胺(0.291 mL)、乙酸(1 mL)及乙腈(10 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 64 hr。於 0℃將乙醇及飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(290.0 mg)。MS：$[M+H]^+$297.1。

【0330】 C) 6-苄基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

於室溫將單水合肼(0.491 mL)加入 6-苄基-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯(150.0 mg)、THF (1.5 mL)及甲醇(1.5 mL)之混合物中。將該混合物於回流下加熱 1 hr。在減壓下濃縮該混合物，以及藉由使用甲醇及甲苯之共沸蒸發濃縮之。於 0℃將二氟乙酸酐(0.126 mL)加入殘質、DIPEA(0.265 mL)及 THF(3 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。於室溫將 DIPEA(0.265

mL)及 4-甲基苯磺醯氯(290 mg)加入該混合物中，並將該混合物於 50℃ 攪拌 1 hr。於 0℃ 將飽和碳酸氫鈉水溶液加入該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，之後為矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(39.3 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.61 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.25-7.42 (5H, m), 7.43-7.83 (1H, m), 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.39 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

【0331】 實施例 142

((1R,2R)-2-(5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸苄酯

【0332】 A) 2-((1R,2R)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)環己基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-5-羧酸

將((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽(285 mg)、1,3-二側氧基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-羧酸(192 mg)及乙酸(2 mL)之混合物於 100℃ 攪拌 1 天。濃縮該反應混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(275 mg)。

MS：$[M+H]^+$423.1。

【0333】 B) 2-((2-((1R,2R)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)環己基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)羰基)肼羧酸第三丁酯

於室溫將肼羧酸第三丁酯(172 mg)、2-((1R,2R)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)環己基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-5-羧酸(275 mg)、HATU(743 mg)、TEA(0.272 mL)及 DMF(3 mL)之混合物攪拌隔夜，隨後於 80℃ 攪拌 2 hr。濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(340 mg)。

MS，測量值：437.2。

【0334】 C) ((1R,2R)-2-(5-(肼基羰基)-1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽

於室溫將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(3.00 mL)加入2-((2-((1R,2R)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)環己基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)羰基)肼羧酸第三丁酯(0.34 g)與乙酸乙酯(3 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 3 hr，並濃縮以得到標題化合物(0.299 g)。

MS：$[M+H]^+$437.2。

【0335】 D) ((1R,2R)-2-(5-((2-(二氟乙醯基)肼基)羰基)-1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸苄酯

於室溫將((1R,2R)-2-(5-(肼基羰基)-1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽(0.299 g)、二氟乙酸酐(0.235 mL)、TEA (0.439 mL)及 THF (2 mL)之混合物攪拌隔夜，濃縮該混合物以得到標題化合物(0.325 g)。

MS：$[M+H]^+$515.2。

【0336】 E) ((1R,2R)-2-(5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸苄酯

於室溫將((1R,2R)-2-(5-((2-(二氟乙醯基)肼基)羰基)-1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸苄酯(325 mg)、4-甲基苯磺醯氯(359 mg)、DIPEA (0.33 mL)及乙腈(2 mL)之混合物攪拌 1 hr，並在減壓下濃縮該反應混合物。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(201 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14-1.55 (3H, m), 1.67-1.94 (4H, m), 2.17-2.37 (1H, m), 3.88 (1H, td, J = 11.4, 4.0 Hz), 4.03 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.55-4.81 (2H, m), 6.94-7.08 (2H, m), 7.08-7.19 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42-7.83 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.24 (1H, s), 8.45 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz)。

【0337】 實施例 149

N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺

【0338】 A) 6-((1R,2R)-2-胺基環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

於室溫將((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環

己基)胺基甲酸第三丁酯(2.07 g)與 TFA(20 mL)之混合物攪拌 30 min。在減壓下濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.52 g)。MS：$[M+H]^+$350.2。

【0339】 B) N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺

於室溫將草醯氯(0.058 mL)加入 1-(三氟甲基)環丙烷羧酸(68.4 mg)與 THF(1 mL)之混合物中。加入 DMF(一滴)，並於室溫將該混合物在氮氣氛下攪拌 10 min。於 0℃將該混合物逐滴加至 6-((1R,2R)-2-胺基環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(77.5 mg)、TEA (0.186 mL)及 THF (1 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 30 min。該混合物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，並以異丙醚洗滌以得到標題化合物(50.0 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.80-1.46 (6H, m), 1.56-1.89 (6H, m), 3.86-4.21 (2H, m), 4.55-4.72 (2H, m), 7.41-7.77 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.38 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0340】 實施例 154

甲基胺基甲酸(1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基酯

【0341】 A) ((1R,2R)-2-((甲基胺甲醯基)氧基)環己

基)胺基甲酸第三丁酯

於 0℃將 CDI(249 mg)加入((1R,2R)-2-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯(300 mg)與 THF(6.0 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。於室溫將甲胺(2M THF 溶液，2.09 mL)加入該混合物中，並將該混合物攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質以 0.5N 鹽酸部分以及乙酸乙酯進行分配。有機層以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，透過矽膠墊過濾，以及在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(374 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 (4H, d, J = 5.9 Hz), 1.36 (9H, s), 1.53-1.95 (4H, m), 2.53 (3H, s), 3.24-3.32 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.89 (1H, d, J = 4.0 Hz)。

【0342】 B) 2-((1R,2R)-2-((甲基胺甲醯基)氧)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將((1R,2R)-2-((甲基胺甲醯基)氧)環己基)胺基甲酸第三丁酯(372 mg)溶解於 TFA (4.0 mL)中，並將該溶液攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該反應混合物。於室溫將 TEA (0.686 mL)逐滴加至殘質、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(392 mg)及 DMF(4.00 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 2 hr，並於 60℃加熱隔夜。將反應混合物使用乙酸乙酯及水進行分液。所分離之有機層以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(4.00 mL)中，並將該溶液於 50℃攪拌 2 hr。在減壓

下濃縮該反應混合物，殘質藉管由柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(277 mg)。

MS：$[M+H]^+$347.2。

【0343】 C) 甲基胺基甲酸(1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基酯

於室溫將單水合肼(0.762 mL)加入 2-((1R,2R)-2-((甲基胺甲醯基)氧基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(272 mg)與甲醇(4.0 mL)之混合物中，並將該混合物於 60 ℃加熱 3 hr。在減壓下濃縮該反應混合物，使用乙醇/甲苯進行共沸蒸發。於室溫將二氟乙酸酐(0.148 mL)加入所得殘質、DIPEA(0.276 mL)及 THF(4.0 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌 1 hr。於室溫將 DIPEA(0.276 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(226 mg)加入該反應混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。將該反應混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(260 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.76 (4H, brs), 2.02 (1H, brs), 2.32 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.14 (1H, td, J = 10.5, 5.1 Hz), 4.43-4.69 (2H, m), 4.74-4.89 (1H, m), 6.88 (1H, q, J = 4.3 Hz), 7.38-7.79 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.20 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz)。

【0344】 實施例 157

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

【0345】 A) (1R,2R)-環己烷-1,2-二基雙胺基甲酸苄酯第三丁酯

於 0℃將氯甲酸苄酯(2.40 mL)加入((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(3.00 g)、碳酸鈉(2.97 g)、THF (90 mL)及水(30 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(4.24 g)。

MS，測量值：249.2。

【0346】 B) ((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽

於室溫將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(4.00 mL)加入(1R,2R)-環己烷-1,2-二基雙胺基甲酸苄酯第三丁酯(1.40 g)與乙酸乙酯(4 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 5 hr，並濃縮以得到標題化合物(0.99 g)。

MS：$[M+H]^+$249.2。

【0347】 C) ((1R,2R)-2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)胺基)環己基)胺基甲酸苄酯

於室溫將甲基(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(191 mg)、((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽(285

mg)、三乙醯氧基硼氫化鈉(636 mg)、乙酸(0.172 mL)及甲醇(3 mL)之混合物中。於室溫將該混合物加至飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(269 mg)。

MS：$[M+H]^+$406.3。

【0348】 D) ((1R,2R)-2-((2-(甲基胺基)乙基)胺基)環己基)胺基甲酸苄酯二鹽酸鹽

於室溫將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(4 mL)加入((1R,2R)-2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)胺基)環己基)胺基甲酸苄酯(230 mg)與乙酸乙酯(2 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 2 hr，並濃縮以得到標題化合物(221 mg)。

MS：$[M+H]^+$306.2。

【0349】 E) ((1R,2R)-2-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)環己基)胺基甲酸苄酯

於室溫將((1R,2R)-2-((2-(甲基胺基)乙基)胺基)環己基)胺基甲酸苄酯二鹽酸鹽(188 mg)、CDI (242 mg)、DBU (0.374 mL)及 THF (3 mL)之混合物攪拌隔夜，以及在回流下加熱 1 hr。濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(169 mg)。

MS：$[M+H]^+$332.2。

【0350】 F) 1-((1R,2R)-2-胺基環己基)-3-甲基咪唑

啶-2-酮

於室溫將((1R,2R)-2-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)環己基)胺基甲酸苄酯(169 mg)、10%鈀碳(50%含水產物，15 mg)及 THF (5 mL)之混合物在氫球壓力下氫化隔夜。藉由過濾移除催化劑，濾液在減壓下濃縮以得到標題化合物(78 mg)。產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97-1.47 (7H, m), 1.54-1.70 (2H, m), 1.76-1.88 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.09-3.27 (6H, m)。

【0351】 G) 2-((1R,2R)-2-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 1-((1R,2R)-2-胺基環己基)-3-甲基咪唑啶-2-酮(78 mg)、DIPEA (0.069 mL)、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(114 mg)及 DMF (4 mL)之混合物攪拌隔夜。濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(82 mg)。

MS：$[M+H]^+$372.2。

【0352】 H) 2-((1R,2R)-2-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼

於 50℃ 將 2-((1R,2R)-2-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(56.7 mg)、單水合肼(0.074 mL)及甲醇(2 mL)之混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮該反應混合物以得到標題化合物(56.7 mg)。

MS：$[M+H]^+$372.2。

【0353】 I) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將 2-((1R,2R)-2-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼(56.7 mg)、二氟乙酸酐(0.038 mL)、TEA(0.064 mL)及 THF(2 mL)之混合物攪拌 1 hr，濃縮該混合物。於室溫將殘質、4-甲基苯磺醯氯(195 mg)、DIPEA(0.178 mL)及乙腈(3 mL)之混合物攪拌 3 hr，在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(26 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39 (2H, brs), 1.56-1.90 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.94-3.18 (2H, m), 3.19-3.30 (1H, m), 3.35-3.52 (1H, m), 3.81 (1H, td, J = 10.9, 4.8 Hz), 4.14-4.28 (1H, m), 4.48-4.66 (2H, m), 7.38-7.75 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.19 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz)。

【0354】 實施例 167

((3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯

【0355】 A) ((3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽

於室溫將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(20 mL)加入(3S,4R)-四氫-2H-哌喃-3,4-二基雙胺基甲酸苄酯第三丁酯

(3.45 g)與乙酸乙酯(20 ml)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 5 hr。在減壓下濃縮該混合物以得到標題化合物(2.77 g)。

MS：[M+H]+ 251.2。

【0356】 B) 2-((3S,4R)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)-7-氟-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 DIPEA(4.04 mL)逐滴加入 4-(溴甲基)-5-氟間苯二甲酸二甲酯(2.95 g)、((3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽(2.77 g)及 DMF (30 mL)之混合物中。於室溫將該混合物攪拌隔夜。將該混合物冷卻至 0 ℃，加水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(3.25 g)。

MS：$[M+H]^+$443.2。

【0357】 C) 2-((3S,4R)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)-7-氟-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 2-((3S,4R)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)-7-氟-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(2.22 g)、20%鈀碳(約 50%含水產物，0.2 g)、Boc_2O(1.398 mL)及 THF(50 mL)之混合物於氣球壓力下氫化隔夜。藉由過濾移除催化劑，在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(2.049 g)。MS，測量值：309.2。

【0358】 D) ((3S,4R)-4-(4-氟-6-(肼基羰基)-1-側氧

基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯

於50℃將單水合肼(6.06 mL)、2-((3S,4R)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)-7-氟-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(2.55 g)及甲醇(30 mL)之混合物攪拌4 hr。濃縮該混合物以得到標題化合物(2.55 g)。

MS，測量值：309.2。

【0359】 E) ((3S,4R)-4-(6-((2-(二氟乙醯基)肼基)羰基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯

於室溫將((3S,4R)-4-(4-氟-6-(肼基羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯(2.55 g)、二氟乙酸酐(1.552 mL)、TEA(2.60 mL)及THF(30 mL)之混合物攪拌1 hr。濃縮該混合物以得到標題化合物(3.04 g)。

MS，測量值：387.1。

【0360】 F) ((3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯

於室溫將((3S,4R)-4-(6-((2-(二氟乙醯基)肼基)羰基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯(3.04 g)、4-甲基苯磺醯氯(3.57 g)、DIPEA(3.27 mL)及乙腈(30 mL)之混合物攪拌1 hr。在減壓下濃縮該混合物。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/

己烷)純化以得到標題化合物(1.96 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01-1.19 (9H, m), 1.76 (1H, dd, J = 12.8, 3.7 Hz), 1.92-2.10 (1H, m), 3.26 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.38 (1H, t, J = 11.1 Hz), 3.60-3.77 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J = 10.8, 4.8 Hz), 3.95 (1H, dd, J = 11.6, 3.6 Hz), 4.12-4.27 (1H, m), 4.66-4.85 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.38-7.77 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m)。

【0361】 實施例 174

N-((3S,4R)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-4-基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺

【0362】 A) 2-((3S,4R)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-基)-7-氟-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於 0℃ 將 DIPEA(3.63 mL)逐滴加入 4-(溴甲基)-5-氟間苯二甲酸二甲酯(2.65 g)、((3S,4R)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(1.879 g)及 DMF(20.0 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 2 hr。將該反應混合物使用乙酸乙酯及水進行分液。經分離之有機層以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(20.0 mL)中，並將該溶液於 50℃ 攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(3.55 g)。

MS，測量值：309.1。

【0363】 B) ((3S,4R)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯

於室溫將單水合肼(4.28 mL)加入 2-((3S,4R)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-基)-7-氟-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(3.60 g)及甲醇(25.0 mL)之混合物中，並將該混合物於 60℃攪拌 4 hr。在減壓下濃縮該混合物。於室溫將二氟乙酸酐(1.75 mL)逐滴加入所得殘質、DIPEA (3.07 mL)及 THF (25.0 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。於室溫將 DIPEA (3.07 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(2.52 g)加入該混合中，並將該混合物於室溫攪拌 1 hr，隨後於 60℃攪拌 2 hr。於室溫將 DIPEA (3.07 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(2.52 g)加入此混合物中，並將該混合物於 60℃攪拌 1 hr。將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.80 g)。

MS，測量值：369.2。

【0364】 C) 2-((3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮

於室溫將((3S,4R)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(1.76 g)溶解於 TFA (10.0

mL)中，並將該混合物於室溫攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(NH，甲醇/乙酸乙酯)純化以得到標題化合物(1.019 g)。

MS：$[M+H]^+$369.1。

【0365】 D) N-((3S,4R)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-4-基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺

於 0℃將五氟丙酸酐(0.044 mL)加入 2-((3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮(55.0 mg)、TEA(0.052 mL)及 THF (3.0 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 3 hr。將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，以及從乙酸乙酯/己烷中結晶以得到標題化合物(66.1 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.80-2.09 (2H, m), 3.50 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.63-3.77 (1H, m), 3.80-4.01 (2H, m), 4.28 (1H, td, J = 10.7, 4.4 Hz), 4.43 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.69 (2H, s), 7.33-7.82 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.71 (1H, d, J = 8.5 Hz)。

【0366】 實施例 178

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)異吲哚啉-1-酮

於 90℃將 2-(2-溴苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑

-2-基)異吲哚啉-1-酮(406 mg)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(305 mg)、二氯化[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(40.8 mg)、乙酸鉀(294 mg)及 DMSO(4 mL)之混合物於氮氣氛下攪拌 2 hr。該反應混合物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(50 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (12H, s), 5.27 (2H, s), 7.29-7.41 (2H, m), 7.41-7.79 (3H, m), 8.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.31 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz)。

【0367】 實施例 186

2-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-1H-吲哚-1,3(2H)-二酮

【0368】 於 100℃將 6-((1R,2R)-2-胺基環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(49.0 mg)、鄰苯二甲酸酐(21.5 mg)及乙酸(2 mL)之混合物攪拌隔夜。濃縮該混合物，並將乙酸乙酯加至其中。該混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(10.7 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45 (2H, brs), 1.72-2.10 (6H, m), 4.24-4.41 (1H, m), 4.52-4.76 (2H, m), 4.76-4.89 (1H, m), 7.32-7.93 (5H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.34

(1H, d, J = 2.1 Hz)。

【0369】 實施例 187

1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)環丙基甲醯胺

【0370】 A) (1-((2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基)環丙基)胺基甲酸第三丁酯

於室溫將 1-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙烷羧酸(88.0 mg)、2,2,2-三氟乙胺(0.052 mL)、HATU(249 mg)、DIPEA (0.153 mL)及 DMF(2 mL)之混合物攪拌隔夜。將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(106 mg)。

MS，測量值：183.2。

【0371】 B) 1-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)環丙基甲醯胺鹽酸鹽

於室溫將(1-((2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基)環丙基)胺基甲酸第三丁酯(106 mg)與 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(2 mL)之混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮該混合物以得到標題化合物(82.0 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31-1.41 (2H, m), 1.41-1.49 (2H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 8.43 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.69 (3H, brs)。

【0372】 C) 3-側氧基-2-(1-((2,2,2-三氟乙基)胺甲醯

基)環丙基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 DIPEA(0.157 mL)逐滴加入 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(108 mg)、1-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽(82.0 mg)及 DMF(1 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜，隨後於 90℃攪拌隔夜。將該混合物冷卻至 0℃，加水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(53.0 mg)。

MS：$[M+H]^+$357.2。

【0373】 D) 1-(6-((2-(二氟乙醯基)肼基)羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)環丙烷甲醯胺

於室溫將單水合肼(0.216 mL)加入 3-側氧基-2-(1-((2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基)環丙基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯(53.0 mg)、甲醇(1 mL)及 THF(1 mL)之混合物中，並將該混合物於 80℃攪拌 5 hr。藉由使用甲苯之共沸蒸發而濃縮該混合物，將殘質與 TEA(0.031 mL)及 THF(1 mL)混合，於 0℃將二氟乙酸酐(0.022 mL)逐滴加至其中，並將該混合物於室溫攪拌 30 min。該混合物以乙酸乙酯稀釋，以及以飽和鹽水洗滌。有機層係經分離，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(61.0 mg)。

MS：$[M+H]^+$435.2。

【0374】 E) 1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)

-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)環丙烷甲醯胺

於 0℃將 4-甲基苯磺醯氯(80 mg)及 DIPEA (0.074 mL)加入 1-(6-((2-(二氟乙醯基)肼基)羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)環丙烷甲醯胺(61.0 mg)與 THF(1 mL)之混合物中，並將該混合物於 40℃攪拌隔夜。該混合物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化。所得產物係從異丙醚/乙酸乙酯中結晶，藉由過濾收集之，以異丙醚洗滌以得到標題化合物(34.4 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34-1.44 (2H, m), 1.47-1.55 (2H, m), 3.74-3.93 (2H, m), 4.58 (2H, s), 7.35-7.78 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 8.60 (1H, t, J = 6.3 Hz)。

【0375】 實施例 188

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮

【0376】 A) 2-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(26.0 g)加入 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(28.3 g)、DIPEA(34.4 mL)及 DMF(280 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。在減壓下濃縮該反應混合物，於室溫將乙酸(280 mL)加入所得粗產物中。將該混合物於 80℃攪拌 3 hr，並在減壓下

濃縮該反應混合物。殘質以乙酸乙酯(25 mL)稀釋，並將異丙醚(50 mL)加入所得懸浮物中。將該懸浮物攪拌 30 min，藉由過濾收集固體。將所得固體溶解於乙酸乙酯/THF(8：2)中，該溶液與飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質於減壓下乾燥以得到標題化合物(27.3 g)。

MS：$[M+H]^+$ 349.9, 351.9。

【0377】 B) 2-(1-甲基-4-苯基-1H-吡唑-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II)(0.672 g)加入 2-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(5.0 g)、苯基硼酸(2.61 g)、碳酸銫(14.0 g)及 DME(50 mL)/水(5.0 mL)之混合物中。於 70℃將該混合物於氮氣氛下攪拌 3 hr。於室溫將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取/THF (1：1)。有機層係經分離，以10%氯化銨水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。於 50℃將殘質溶解於 THF 中，將 NH 矽膠(50 g)加至其中，並將該混合物於相同溫度攪拌 30 min。藉由過濾移除該 NH 矽膠，以 THF 洗滌，並在減壓下濃縮濾液。將殘質懸浮於異丙醚中，藉由過濾收集固體，以及在減壓下乾燥以得到標題化合物(4.53 g)。

MS：$[M+H]^+$348.0。

【0378】 C) 2-(1-甲基-4-苯基-1H-吡唑-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼

於 70℃將 2-(1-甲基-4-苯基-1H-吡唑-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(6.8 g)、單水合肼(9.51 mL)及 THF (68 mL)/甲醇(68 mL)之溶液攪拌隔夜。過濾該混合物，在減壓下將濾液濃縮至約 50 mL。所得懸浮物以乙酸乙酯(50 mL)稀釋，藉由過濾收集所得固體。該固體以乙酸乙酯洗滌，以及在減壓下乾燥以得到標題化合物(6.30 g)。產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$348.1。

【0379】 D) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮

於 0℃將二氟乙酸酐(3.65 mL)加入 2-(1-甲基-4-苯基-1H-吡唑-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼(6.8 g)、DIPEA(6.84 mL)及 THF(44 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。於 0℃將 DIPEA(10.3 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(11.2 g)加至該混合物中。將該混合物於室溫攪拌 3 hr。於 0℃將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物/THF。有機層係經分離，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質懸浮於乙酸乙酯中，藉由過濾收集沈澱。該固體以乙酸乙酯洗滌，並在減壓下乾燥以得到粗產物(7.00 g)。於 60℃將所得粗產物(4.4 g)溶解於 10%含水丙酮(80 mL)中。於 60℃將水(80 mL)加至該溶液中，並在相同溫度將該混合物攪拌 1 hr，隨後於室溫攪拌 1 hr。藉由過濾收集固體，以丙酮/水(1:2)洗滌，以及在減壓下乾燥。於 60℃將所得固體

溶解於 10%含水丙酮(80 mL)中。於 60℃將乙酸乙酯/庚烷(2：1，80 mL)加入該溶液中，並在相同溫度將該混合物攪拌 1 hr，隨後於室溫攪拌 1 hr。藉由過濾收集固體，以丙酮/庚烷(1：2)洗滌，並在減壓下乾燥以得到標題化合物(2.5 g)。將該化合物與藉由類似方法獲得之標題化合物(1.2 g)合併，懸浮於乙酸異丙酯中，並將該懸浮物攪拌 30 min。藉由過濾收集固體，以及在減壓下乾燥以得到標題化合物(3.6 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.91 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.13-7.37 (5H, m), 7.35-7.75(1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.15 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.37 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz)。

【0380】 實施例 196

N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺

【0381】 A) 2-甲基吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

於-10℃將 TEA (38.5 g)逐滴加入 2-甲醯基-3-側氧基丙酸乙酯(50.0 g)與乙醚(350 mL)之混合物中。將該反應混合物於 25℃攪拌 2 hr。於減壓下蒸發溶劑，並於-20℃在攪拌下將 4-甲基苯磺醯氯(72.9 g)於 DMF (200 mL)中之溶液加至其中。將該反應混合物升溫至 25℃，並攪拌 4 hr。於 25℃將(2Z)-3-胺基丁-2-烯酸乙酯(47.1 g)及吡啶 (109 g)於 DMF (150 mL)中之溶液加至該混合物中。將該反應混

合物於 80℃攪拌 10 hr。在減壓下濃縮該反應混合物，殘質以飽和碳酸氫鈉水溶液(500 mL)稀釋，並以乙酸乙酯(600 mL x 2)萃取該混合物。合併之有機層以飽和鹽水洗滌(1000 mL x 2)，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯)純化以得到標題化合物(32.0 g)。

MS：$[M+H]^+$237.9。

【0382】 B) 2-(氯甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

於 25℃將 1,3,5-三氯-1,3,5-三吖烷-2,4,6-三酮(41.0 g)加入 2-甲基吡啶-3,5-二酸二乙酯(32.0 g)與三氟甲苯(400 mL)之混合物中。將該混合物於 25℃攪拌 0.5 hr，隨後於 80℃攪拌 3 hr。將該混合物冷卻至室溫，並藉由過濾移除不溶性材料。濾液以乙酸乙酯(500 mL)及水(600 mL)稀釋。將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，直至 pH 變為 10。以乙酸乙酯(500 mL)萃取該混合物。有機層以飽和亞硫酸鈉水溶液(800 mL)及飽和鹽水(800 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯)純化以得到標題化合物(28.0 g)。

MS：$[M+H]^+$272.0。

【0383】 C) 6-((1R,2R)-2-胺基環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯

於 25℃將(1R,2R)-環己烷-1,2-二胺(8.41 g)及 TEA (7.45 g)於乙醇(100 mL)中之溶液逐滴加至 2-(氯甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(10.0 g)與乙醇(50 mL)之混合物中。將

該混合物於 25℃ 攪拌 5 hr, 以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化以得到標題化合物(6.60 g)。

MS，測量值：304.1。

【0384】 D) 6-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯

於 0℃ 將 TEA(12.0 g)及 Boc_2O(15.5 g)加入 6-((1R,2R)-2-胺基環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯(18 g)與二氯甲烷(200 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1.5 hr，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯)純化以得到標題化合物(22.0 g)。

MS：$[M+H]^+$404.1。

【0385】 E) ((1R,2R)-2-(3-(肼基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於 70℃ 將 6-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯(14.8 g)、單水合肼(18 mL)及乙醇(150 mL)之混合物攪拌 4 hr。冷卻該混合物，以水(50 mL)淬滅該反應。該混合物以乙酸乙酯(750 mL)稀釋，以飽和鹽水洗滌 (350 mL x 2)，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(14.2 g)。

MS，測量值：290.0。

【0386】 F) ((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於 0℃將二氟乙酸酐(5.4 mL)加入((1R,2R)-2-(3-(肼基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(14.2 g)、TEA(7.6 mL)及 THF (150 mL)之混合物中。將該混合物於 0℃攪拌 1 hr。該混合物以乙酸乙酯(450 mL)稀釋，以飽和鹽水洗滌 (300 mL)，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於甲苯中，在減壓下濃縮該溶液。於 0℃將 DIPEA(19.1 mL)與 4-甲基苯磺醯氯(20.8 g)之混合物加入殘質與 THF (180 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 3 hr。於 0℃以飽和碳酸氫鈉水溶液(180 mL)淬滅該反應，該混合物以乙酸乙酯(540 mL)稀釋，以水(270 mL)及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(12.7 g)。

MS，測量值：350.0。

【0387】 G) 6-((1R,2R)-2-胺基環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

於室溫將((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(8.14 g)與 TFA (80 mL)之混合物

攪拌 10 min。該混合物以甲苯(80 mL)稀釋，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯)純化，以己烷/乙酸乙酯(1：1)洗滌粗產物以得到標題化合物(4.36 g)。MS：$[M+H]^+$350.0。

【0388】 H) N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺

於 0℃將五氟丙酸酐(3.0 mL)加入 6-((1R,2R)-2-胺基環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(4.36 g)、TEA (2.7 mL)及 THF (74 mL)之混合物中。將該混合物於 0℃攪拌 30 min。該混合物以乙酸乙酯(370 mL)稀釋，以水(185 mL)及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到粗產物(6.00 g)。將該化合物與藉由相似方法獲得之粗產物(3.50 g)合併，並將該化合物(總計 9.50 g)溶解於乙酸乙酯(23.5 mL)中。過濾該溶液，以乙酸乙酯(5.0 mL)洗滌。於室溫將所合併之濾液逐滴加至異丙醚(285 mL)中，並將該混合於 0℃攪拌。藉由過濾收集沈澱，以異丙醚洗滌，並乾燥以得到標題化合物(8.48 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35-1.66 (3H, m), 1.72-2.27 (5H, m), 4.02-4.19 (1H, m), 4.42 (1H, td, J = 11.6, 3.6 Hz), 4.48-4.76 (2H, m), 6.77-7.15 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.72 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.51 (1H, d, J = 1.9 Hz)。

【0389】 實施例 264

N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-N-(吡啶-2-基)乙醯胺

【0390】 A) ((1R,2R)-2-(吡啶-2-基胺基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於室溫將六氟磷酸溴三(吡咯啶基)鏻(PyBrop，1244 mg)加入((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(520 mg)、DIPEA(1.585 mL)、1-氧化吡啶(231 mg)及 THF (10 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。將該混合物加至水中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(329 mg)。

MS：$[M+H]^+$292.2。

【0391】 B) (1R,2R)-N-(吡啶-2-基)環己烷-1,2-二胺二鹽酸鹽

於室溫將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(8 mL)加入((1R,2R)-2-(吡啶-2-基胺基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(409 mg)與乙酸乙酯(10 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 3 hr。濃縮該混合物以得到標題化合物(370 mg)。

MS：$[M+H]^+$192.1。

【0392】 C) 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(吡啶-2-基胺基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸乙酯

於室溫將 DIPEA (0.233 mL)及 4-(溴甲基)間苯二甲酸二乙酯(70.4 mg)加入(1R,2R)-N-(吡啶-2-基)環己烷-1,2-二胺二鹽酸鹽(118 mg)與 DMF (1 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。於室溫將該混合物加至水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(69 mg)。

MS：$[M+H]^+$380.1。

【0393】 D) 2-((1R,2R)-2-(乙醯基(吡啶-2-基)胺基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸乙酯

於 0℃將乙醯氯(0.091 mL)加入 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-(吡啶-2-基胺基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸乙酯(69 mg)、DIPEA (0.226 mL)及 THF (2 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。於室溫將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(32 mg)。

MS：$[M+H]^+$422.1。

【0394】 E) N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-N-(吡啶-2-基)乙醯胺

於室溫將單水合肼(0.074 mL)加入 2-((1R,2R)-2-(乙醯基(吡啶-2-基)胺基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸乙

酯(32 mg)、乙醇(1 mL)與 THF(1 mL)之混合物，並將該混合物於氮氣氛下於 70℃攪拌 10 hr。將該混合物在減壓下濃縮。於室溫將二氟乙酸酐(0.012 mL)加入殘質、DIPEA (0.040 mL)及 THF(1 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr，於室溫將 4-甲基苯磺醯氯(43.5 mg)及 DIPEA (0.040 mL)加入該混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 3 天。將該混合物加至水中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(24 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94-2.13 (11H, m), 4.22-4.38 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 17.7 Hz), 4.87-5.09 (2H, m), 6.66-7.14 (1H, m), 7.29-7.36 (1H, m), 7.64-7.81 (2H, m), 7.83-7.93 (1H, m), 8.35 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 8.48-8.59 (2H, m)。

【0395】 實施例 268

((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸 1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-酯

於室溫將碳酸 4-硝基苯酯 1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-酯(61.9 mg)加入 6-((1R,2R)-2-胺基環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(61.5 mg)、TEA (0.049 mL)及乙腈(1.5 mL)之混合物中。將

該混合物於室溫攪拌 2 hr，隨後於 60℃攪拌 2 hr。混合物藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化，並以乙酸乙酯/己烷洗滌粗產物以得到標題化合物(69.3 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 (3H, s), 1.20-1.34 (3H, m), 1.40 (3H, s), 1.67-1.88 (5H, m), 3.57 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.03 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.54-4.85 (2H, m), 7.38-7.79 (2H, m), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.38 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0396】 實施例 399

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3S,4R)-3-((2,2,2-三氟乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-1-酮

【0397】 A) ((3S,4R)-3-((2,2,2-三氟乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯

於 50℃將((3S,4R)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(2.00 g)、DIPEA(3.23 mL)、三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯(3.22 g)及 DMF(20 mL)之混合物攪拌隔夜。將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(2.44 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39 (10H, s), 1.71 (1H, d, J = 9.6 Hz), 2.18 (1H, q, J = 7.1 Hz), 2.35-2.48 (1H, m), 2.91 (1H, t, J = 10.7 Hz), 3.12-3.41 (4H, m), 3.66-3.86 (2H, m), 6.86 (1H, d, J = 8.2 Hz)。

【0398】 B) (3S,4R)-N3-(2,2,2-三氟乙基)四氫-2H-哌喃-3,4-二胺鹽酸鹽

於室溫將((3S,4R)-3-((2,2,2-三氟乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(2.44 g)與 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(40 mL)之混合物攪拌 3 hr。該混合物在減壓下濃縮。殘質以異丙醚洗滌以得到標題化合物(1.92 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44-1.70 (1H, m), 1.88-2.01 (1H, m), 2.29-2.73 (2H, m), 2.96 (2H, t, J = 10.7 Hz), 3.21-3.50 (3H, m), 3.71-3.99 (2H, m), 8.10 (3H, brs)。

【0399】 C) 3-側氧基-2-((3S,4R)-3-((2,2,2-三氟乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於 0℃ 將(3S,4R)-N3-(2,2,2-三氟乙基)四氫-2H-哌喃-3,4-二胺鹽酸鹽(272 mg)及 DIPEA (0.485 mL)加入 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(333 mg)與 DMF (4 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 4 天。將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(248 mg)。MS：$[M+H]^+$373.1。

【0400】 D) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3S,4R)-3-((2,2,2-三氟乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將單水合肼(2.66 mL)加入 3-側氧基-2-((3S,4R)-3-((2,2,2-三氟乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-5-

羧酸甲酯(248 mg)與甲醇(3 mL)之混合物中，並將該混合物於 70℃加熱 5 hr。該混合物在減壓下濃縮，以及使用甲苯進行共沸蒸發。將 TEA (0.139 mL)及 THF (3 mL)加至殘質中。於 0℃將二氟乙酸酐(0.099 mL)逐滴加至該混合物中。將該混合物於室溫攪拌 30 min。該混合物以乙酸乙酯稀釋，以及以飽和鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。於 0℃將 4-甲基苯磺醯氯(406 mg)及 DIPEA(0.372 mL)加入殘質與 THF (3 mL)之混合物中。將該混合物於 50℃攪拌 3 hr。將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(165 mg)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.73 (1H, dd, J = 12.7, 4.3 Hz), 1.82-1.97 (1H, m), 2.45 (1H, brs), 2.85-3.01 (1H, m), 3.04-3.16 (1H, m), 3.17-3.29 (2H, m), 3.37-3.49 (1H, m), 3.90 (1H, dd, J = 11.4, 4.1 Hz), 3.99-4.20 (2H, m), 4.50-4.76 (2H, m), 7.29-7.80 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz)。

【0401】 實施例 406

6-(2-溴-4-氟苯基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

【0402】 A) 2-(溴甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

將 2-甲基吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(5 g)、NBS(5.63 g)、AIBN(0.519 g)及氯苯(50 mL)之混合物於 100℃攪拌 2 hr。

將水及飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(3.19 g)。

MS：$[M+H]^+$ 316.0, 317.9。

【0403】 B) 2-(((2-溴-4-氟苯基)胺基)甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

於室溫將 2-(溴甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(2.080 g)與 2-溴-4-氟苯胺(10.0 g)之混合物攪拌 4 天。將乙酸乙酯、水及飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取物以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質懸浮於己烷中，藉由過濾收集固體，以己烷洗滌，以及乾燥以得到標題化合物(1.63 g)。

MS：$[M+H]^+$ 425.0, 427.0。

【0404】 C) 6-(2-溴-4-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸鹽酸鹽

將 2-(((2-溴-4-氟苯基)胺基)甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(1.63 g)與 6N 鹽酸(31.9 mL)之混合物於回流下加熱 2.5 hr，並冷卻至 0℃。藉由過濾收集所沈澱之固體，以少量之 6N 鹽酸及己烷洗滌，以及乾燥以得到標題化合物(1.37 g)。

MS：$[M+H]^+$350.9, 352.9。

【0405】 D) 2-((6-(2-溴-4-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二

氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)羰基)肼羧酸第三丁酯

於 0℃將 HATU (2.69 g)加入 6-(2-溴-4-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸鹽酸鹽(1.37 g)、肼羧酸第三丁酯(0.934 g)、DIPEA(1.85 mL)及 DMF(15 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。於 0℃以水淬滅反應，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.75 g)。

MS：$[M+H]^+$ 465.0, 467.0。

【0406】 E) 6-(2-溴-4-氟苯基)-N'-(二氟乙醯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-碳醯肼

於室溫將 2-((6-(2-溴-4-氟苯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)羰基)肼羧酸第三丁酯(1.75 g)與 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(20 mL)之混合物攪拌 2 hr。該混合物在減壓下濃縮。於室溫將 THF (20 mL)加至殘質中。於 0℃將 TEA(1.57 mL)及二氟乙酸酐(0.561 mL)加至該混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。該混合物以乙酸乙酯及水稀釋。藉由過濾收集固體，並以乙酸乙酯洗滌以得到標題化合物(243 mg)。濾液以乙酸乙酯/THF(1：1)萃取。有機層係經分離，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(1.08 g)。

MS：$[M+H]^+$442.9, 444.9。

【0407】 F) 6-(2-溴-4-氟苯基)-3-(5-(二氟甲基)-

1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

於 0℃將 4-甲基苯磺醯氯(1.704 g)及 DIPEA(1.56 mL)加入 6-(2-溴-4-氟苯基)-N'-(二氟乙醯基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-碳醯肼(1.32 g)與 THF (20 mL)之混合物中。將該混合物於 50℃攪拌 3 hr。將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(600 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.05 (2H, s), 7.40-7.80 (3H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.50 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0408】 實施例 452

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-氟-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基)異吲哚啉-1-酮

【0409】 A) 4-氟-1-(5-氟-2-硝基苯基)-1H-吡唑

於 0℃將 4-氟-1H-吡唑(103 mg)加入 60%氫化鈉(56 mg)與 THF (15 mL)之混合物中。將該混合物於 0℃攪拌 1 hr，並將 2,4-二氟-1-硝基苯(0.110 mL)加至該混合物中。於室溫將該混合物攪拌隔夜，於 0℃將飽和氯化銨水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(155 mg)。

MS：$[M+H]^+$226.1。

【0410】 B) 4-氟-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯胺

於室溫將 4-氟-1-(5-氟-2-硝基苯基)-1H-吡唑(155 mg)、鋅粉(450 mg)及乙酸(7 mL)之混合物攪拌隔夜。通過矽藻土過濾該混合物，以及濃縮所得之濾液。殘質以乙酸乙酯稀釋，並於室溫將該混合物加至飽和碳酸氫鈉水溶液中。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(129 mg)。所得產物不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$196.1。

【0411】 C) 2-(4-氟-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 4-氟-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯胺(129 mg)、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(190 mg)、DIPEA(0.115 mL)及 DMF (2 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將該混合物加至水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(2.0 mL)中，並將該溶液於 100℃ 攪拌 2 hr。濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(184 mg)。

MS：$[M+H]^+$370.1。

【0412】 D) 2-(4-氟-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼

於室溫將單水合肼(0.483 mL)加入 2-(4-氟-2-(4-氟

-1H-吡唑-1-基)苯基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(184 mg)、THF(3 mL)及甲醇(2 mL)之混合物中，並將該混合物於回流下加熱 2 hr。該混合物在減壓下濃縮，並使用甲苯進行共沸蒸發以得到標題化合物。所得產物不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$370.1。

【0413】 E) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-氟-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基)異吲哚啉-1-酮

於 0℃將二氟乙酸酐(0.124 mL)加入 2-(4-氟-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼(184 mg)、DIPEA(0.174 mL)及 THF(2 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 20 min。將乙酸乙酯/THF 及飽和鹽水加至該混合物中。分離有機層。該有機層以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。於室溫將殘質、4-甲基苯磺醯氯(285 mg)、DIPEA(0.261 mL)及乙腈(10 mL)之混合物攪拌 3 hr。該混合物在減壓下濃縮，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(112 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.87 (2H, s), 7.37-7.75 (4H, m), 7.79 (1H, dd, J = 8.8, 5.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.20 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz)。

【0414】 實施例 469

N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)-2,2,3,3,3-

五氟丙醯胺

【0415】 A) (1R,2R)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-5,5-二氟環己烷羧酸乙酯

將(1S,2R)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-5,5-二氟環己烷羧酸乙酯(9.40 g)、DBU (6.18 mL)及乙醇(100 mL)之混合物於回流下加熱 72 hr。該混合物在減壓下濃縮，以水稀釋殘質(40 mL)。將 2N 鹽酸(20.7 mL)逐滴加入該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取物以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，以及從己烷/乙酸乙酯中固化以得到標題化合物(3.81 g)。

MS：$[M+H]^+$342.1。

【0416】 B) (1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,5-二氟環己烷羧酸乙酯

於室溫將(1R,2R)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-5,5-二氟環己烷羧酸乙酯(4.41 g)、20%氫氧化鈀碳(約 50%含水產品，400 mg)、Boc_2O (3.86 mL)及乙酸乙酯(45.0 mL)之混合物於氫氣氛下攪拌隔夜。過濾該混合物，並在減壓下濃縮濾液。殘質從乙酸乙酯/己烷中固化以得到標題化合物(3.26 g)。

MS，測量值：208.1。

【0417】 C) (1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,5-二氟環己烷羧酸

於室溫將 1N 氫氧化鈉水溶液(21.2 mL)加入

(1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,5-二氟環己烷羧酸乙酯(3.26 g)與 THF(10 mL)/乙醇(20 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。於 0℃ 以 1N 鹽酸(22 mL)酸化該混合物，藉由過濾收集沈澱，並以水洗滌以得到標題化合物(2.56 g)。

MS，測量值：180.1。

【0418】 D) ((1R,2R)-4,4-二氟環己烷-1,2-二基)雙胺基甲酸苄酯第三丁酯

於室溫將 TEA (1.53 mL)逐滴加入(1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,5-二氟環己烷羧酸(2.556 g)、DPPA(2.36 mL)及甲苯(25 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 30 min，以及在回流下加熱 1 hr。於室溫將苯甲醇(1.42 mL)加至該混合物中，並將該混合物於回流下攪拌隔夜。將該混合物傾入水中/飽和碳酸氫鈉水溶液(1：1)，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.52 g)。

MS，測量值：285.1。

【0419】 E) ((1R,2R)-2-胺基-5,5-二氟環己基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽

於室溫將((1R,2R)-4,4-二氟環己烷-1,2-二基)雙胺基甲酸苄酯第三丁酯(1.49 g)與 TFA (12.0 mL)之混合物攪拌 2 hr，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於甲醇(6.0 mL)中，並加入 2M 氯化氫甲醇溶液(3.88 mL)。將該混合物於室溫

攪拌隔夜，以及在減壓下濃縮。將殘質懸浮於乙酸乙酯中，藉由過濾收集沈澱，並以乙酸乙酯洗滌以得到標題化合物(1.02 g)。

MS：$[M+H]^+$285.1。

【0420】 F) 2-((1R,2R)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-4,4-二氟環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於 0℃將 TEA (0.65 mL)逐滴加入 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(470 mg)、((1R,2R)-2-胺基-5,5-二氟環己基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽(500 mg)及 DMF (6.0 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。將該混合物使用乙酸乙酯及水進行分液。所分離之有機層以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(6.0 mL)中，並將該溶液於 50℃加熱 3 hr。在減壓下濃縮該混合物。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(455 mg)。

MS：$[M+H]^+$459.1。

【0421】 G) 2-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4,4-二氟環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 2-((1R,2R)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-4,4-二氟環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(453 mg)、Boc_2O (0.272 mL)、20%氫氧化鈀碳(約 50%含水產品，50 mg)及 THF (12 mL)之混合於氫氣氛下攪拌 3 天。經由矽藻土過濾該混合物，以及在減壓下濃縮濾液。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(419 mg)。

MS，測量值：325.1。

【0422】 H) ((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)胺基甲酸第三丁酯

將 2-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4,4-二氟環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(417 mg)、單水合肼(0.953 mL)及甲醇(6.0 mL)之混合物於回流下加熱 3 hr，以及在減壓下濃縮。於室溫將二氟乙酸酐(0.183 mL)逐滴加入殘質、TEA(0.272 mL)及 THF(6.0 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌 1 hr。於室溫將 TEA(0.409 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(374 mg)加至該混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(321 mg)。

MS：$[M+H]^+$385.1。

【0423】 I) 2-((1R,2R)-2-胺基-4,4-二氟環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮三氟乙酸鹽

於室溫將((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)胺基甲酸第三丁酯(320 mg)與 TFA (4.0 mL)之混合物攪拌 2 hr。該混合物在減壓下濃縮，並使用甲苯進行共沸蒸發。殘質從乙酸乙酯/異丙醚中固化以得到標題化合物(288

mg)。

MS：$[M+H]^+$385.1。

【0424】 J) N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺

令 2-((1R,2R)-2-胺基-4,4-二氟環己基)-6-(5-(二氟甲基)- 1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮三氟乙酸鹽(70 mg)通過使用甲醇/乙酸乙酯作為洗脫溶劑之 NH 矽膠。濾液在減壓下濃縮以得到相對應之游離形態之胺。將該游離形態之胺溶解於 THF(3.0 mL)中，並於 0℃將 TEA(0.078 mL)及五氟丙酸酐(0.042 mL)加至其中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr，並將五氟丙酸酐(0.028 mL)加至其中。將該混合物攪拌 30 min，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(55.2 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.82-2.48 (6H, m), 4.15-4.44 (2H, m), 4.46-4.72 (2H, m), 7.28-7.75 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.20 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 9.74 (1H, brs)。

【0425】 實施例 470

N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺

於 0℃將草醯氯(0.027 mL)逐滴加入 2,2-二氟丙酸(34.0 mg)與 THF(1.5 mL)之混合物中，隨後將 DMF(一滴)

加至其中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr 以製備 2,2-二氟丙酸之酸性氯化物。使用甲醇/乙酸乙酯(9/1)，將 2-((1R,2R)-2-胺基-4,4-二氟環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮三氟乙酸酯(70 mg)通過 NH 矽膠短填充管柱，並在減壓下濃縮濾液。於 0℃將上揭製備之酸性氯化物溶液加入殘質、TEA (0.078 mL)及 THF (2.0 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 30 min。過濾該混合物，以及在減壓下濃縮濾液。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(45.8 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39 (3H, t, J = 19.5 Hz), 1.85-2.46 (6H, m), 4.09-4.25 (1H, m), 4.27-4.45 (1H, m), 4.59 (2H, s), 7.34-7.76 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.20 (1H, s), 8.29 (1H, br d, J = 8.1 Hz), 8.87 (1H, br d, J = 8.7 Hz)。

【0426】 實施例 489

N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺

【0427】 A) 2-甲基吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

將 2-甲醯基-3-側氧基丙酸乙酯(500.0 g)溶解於 DMF (1.50 L)中，並將該溶液冷卻至 0℃。於 0℃將 TEA (702.0 g)及 4-甲基苯磺醯氯(728.0 g)加至該溶液中，並於 15℃將該混合物於氮氣氛下攪拌 1 hr。於 15℃將分子篩 4A(500.0 g)、吡啶(1.10 kg)及 3-胺基丁-2-烯酸乙酯(448 g)於 DMF(1

L)中之溶液的混合物中，以及於 80℃將該混合物於氮氣氛下攪拌 12 hr。將相同之過程平行進行總計十次，將全部混合物冷卻至 15℃，合併該混合物，以及藉由過濾移除固體。將濾液傾入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 L)中，並以第三丁基甲基醚(20 L 及 10 L)萃取該混合物。所合併之有機層以飽和鹽水洗滌(10 L)，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將石油醚(5 L)加至殘質中，攪拌該混合物，以及藉由過濾收集所沈澱之固體。所得固體藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯)純化以得到標題化合物(2.50 kg)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32-1.36 (6H, m), 2.79 (3H, s), 4.33-4.39 (4H, m), 8.55 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0428】 B) 2-(氯甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

於 15℃將 1,3,5-三氯-1,3,5-三吖烷-2,4,6-三酮(588 g)加入 2-甲基吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(500.0 g)與三氟甲苯(2.5 L)之混合物中。將該混合物於 15℃攪拌 0.5 hr，隨後於 80℃攪拌 3 hr。將相同之過程平行進行總計四次，合併全部混合物，以及藉由過濾移除固體。在低於 20℃下將飽和碳酸氫鈉水溶液(10 L)加至濾液中，並以乙酸乙酯(2 L 及 1 L)萃取該混合物。所得有機層以飽和鹽水(2 L)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(2.23 kg)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33-1.38 (6H, m), 4.37-4.42 (4H, m), 5.12 (2H, s), 8.64 (1H, d, J = 2.0 Hz),

9.20 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

【0429】 C) 6-((1R,2R)-2-胺基環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯

於 15℃將 TEA (444.0 g)加入 2-(氯甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(557.0 g)與乙醇(1.6 L)之混合物中。於 15℃將(1R,2R)-環己烷-1,2-二胺(468.0 g)於乙醇(1.1 L)中之溶液逐滴加至該混合物中，並將該混合物於 15℃攪拌 12 hr，隨後於 60℃攪拌 5 hr。將相同之過程平行進行總計三次，將全部混合物皆冷卻至 15℃，合併該混合物，以及過濾。在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(1.34 kg)。所得產物不經進一步之純化而用於下一反應中。

【0430】 D) 6-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯

於 0℃將 Boc_2O (284.9 g)加入 6-((1R,2R)-2-胺基環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯(360.0 g)、TEA (180.0 g)及 THF (2.4 L)之混合物中。將該混合物於 15℃攪拌 1 hr。將相同之過程平行進行總計四次，合併全部混合物，於低於 20℃下將該混合物加至水(10 L)中，並以第三丁基甲基醚(5 L)萃取。所分離之有機層以飽和鹽水(2 L)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，以及在減壓下濃縮。將殘質於石油醚(3 L)中攪拌，以及藉由過濾收集所沈澱之固體以得到標題化合物(1.70 kg)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (9H, s), 1.34-1.44 (6H,

m), 1.55-1.70 (1H, m), 1.76-1.96 (3H, m), 2.01-2.15 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 4.35-4.50 (3H, m), 4.59 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.81 (1H, d, J = 18.0 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.32 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

【0431】 E) ((1R,2R)-2-(3-(肼基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於 15℃ 將單水合肼(515 g)逐滴加入 6-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯(402.5 g)與乙醇(2.3 L)之混合物中。將該混合物於 70℃ 攪拌 2 hr。將相同之過程平行進行總計四次，合併全部混合物，以及在減壓下濃縮。於低於 20℃ 攪拌下，將水(2 L)加至殘質中。藉由過濾收集所沈澱之固體，以第三丁基甲基醚(2 L、1 L 及 500 mL)洗滌，並在減壓下乾燥以得到標題化合物(1.62 kg)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 (9H, s), 1.29-1.47 (3H, m), 1.70-1.77 (5H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 3.94-4.00 (1H, m), 4.49 (1H, d, J = 18.0 Hz), 4.59 (2H, brs), 4.72 (1H, d, J = 18.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.08 (1H, brs)。

【0432】 F) ((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

(第一步)

於 0℃ 將 TEA (182 g)逐滴加入((1R,2R)-2-(3-(肼基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(467 g)與 THF (2.34 L)之混合物中。隨後，在低於 0℃ 下將二氟乙酸酐(250 g)逐滴加至該混合物中，以及於 0℃ 將該反應混合物攪拌 1 hr。於 0℃ 將二氟乙酸酐(62.6 g)逐滴加至該混合物中，並將該反應混合物於 0℃ 攪拌 1 hr。將相同之過程平行進行總計三次，合併全部混合物，在低於 20℃ 下將該混合物加至飽和鹽水(10 L)中，並以乙酸乙酯萃取該混合物(5 L 及 2 L)。所合併之有機層以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到((1R,2R)-2-(3-((2-(二氟乙醯基)肼基)羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.9 kg)。

(第二步)

於 0℃ 將 DIPEA (299.0 g)及 4-甲基苯磺醯氯(440.5 g)加入((1R,2R)-2-(3-((2-(二氟乙醯基)肼基)羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(360.0 g)與 THF (2.52 L)之混合物中。將該混合物於 25℃ 攪拌 3 hr。於 0℃ 將飽和碳酸氫鈉水溶液(10 L)加入該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物(5 L)。所分離之有機層以水(5 L)及飽和鹽水(5 L)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將相同之過程平行進行總計五次，合併全部殘質，亦與藉由類似方法使用((1R,2R)-2-(3-((2-(二氟乙醯基)肼基)羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡

咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(140 g)單獨獲得之殘質合併。所合併之殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到粗產物(1.05 kg)。於室溫將己烷(4000 mL)逐滴加至所得粗產物(400 g)與甲苯(4000 mL)之混合物中。將該混合物冷卻至 0℃，以及於 0℃攪拌 2 hr。藉由過濾收集沈澱，並以己烷洗滌所得之固體以得到標題化合物(327 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (9H, s), 1.30-1.55 (3H, m), 1.63-1.76 (1H, m), 1.82-2.01 (3H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 3.58-3.78 (1H, m), 4.13-4.27 (1H, m), 4.47 (1H, d, J = 18.5 Hz), 4.62 (1H, br d, J = 9.8 Hz), 4.92 (1H, d, J = 18.1 Hz), 6.96 (1H, t, J = 52.1 Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.47 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【0433】 G) N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺

藉由將所揭示規格之反應劃分為兩個批次而完成下述反應。在低於 10℃下將五氟丙酸酐(160 mL)逐滴加至 N-羥基琥珀醯亞胺(116.0 g)與 THF(1600 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜以得到五氟丙酸之 N-羥基琥珀醯亞胺活化酯的 THF 溶液。於冰冷下將 TFA (1500 mL)加至((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(300 g)與甲苯(1500 mL)之混合物中。將該混合物

於室溫攪拌 1 hr，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於 THF (1600 mL)中，於 10℃或更低溫度下將 TEA (930 mL)及五氟丙酸之 N-羥基琥珀醯亞胺活化酯的 THF 溶液(先前製備者)逐滴加至其中，並將該混合物於 10℃或更低溫度攪拌 20 min。於冰冷下將飽和碳酸氫鈉水溶液(2000 mL)加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物(10000 mL)。所分離之有機層以水(1000 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(3000 mL)及飽和鹽水(3000 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。合併兩種藉由獨立施行之反應獲得的殘質。所合併之殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化，以及將所得固體於 50℃溶解於乙酸異丙酯(900 mL)中。藉由過濾移除不溶之材料，並以乙酸異丙酯(600 mL)洗滌。將所合併之濾液加熱至 60℃，將庚烷(4500 mL)逐滴加至其中，以及將該混合物於室溫攪拌隔夜。將該混合物冷卻至 0℃，攪拌 1 hr，以及藉由過濾收集沈澱。所得之固體以庚烷洗滌，並乾燥以得到固體(276 g)。將所得之固體(227 g)過篩(16 目)，以及使用噴射磨機壓成細粉以得到標題化合物(173 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37-1.65 (3H, m), 1.70-2.11 (4H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 4.01-4.19 (1H, m), 4.42 (1H, td, J = 11.5, 3.8 Hz), 4.52 (1H, d, J = 18.1 Hz), 4.70 (1H, d, J = 18.1 Hz), 6.96 (1H, t, J = 51.7 Hz), 7.16 (1H, br d, J = 9.1 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.50 (1H, d, J = 1.9 Hz)。

光學純度：>99.9% ee, >99.9% de (滯留時間：13.489 min)

管柱：CHIRALPAK ID-3 (DAICEL), 4.6 mmIDx150 mmL

流動相：50 mmol/L 乙酸銨水溶液/乙腈= 70:30

$C_{19}H_{16}F_7N_5O_3$之元素分析：C, 46.07；H, 3.26；N, 14.14, 測量值：C, 46.15；H, 3.22；N, 14.12。

粉末 X 射線晶體繞射圖(繞射角 2θ)：9.5°, 12.3°, 13.4°, 16.7°, 17.9°, 18.9°, 19.7°, 21.2°。

【0434】 實施例 502

6-((1R,2R)-2-(1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

【0435】 A) ((1R,2R)-2-((2-硝基苯基)胺基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於室溫將碳酸鉀(2.03 g)加入((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(3.0 g)、1-氟-2-硝基苯(1.48 mL)及 DMF (50 mL)之混合物中，並將該混合物於 80℃攪拌隔夜。於室溫將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(3.71 g)。

MS：$[M+H]^+$ 336.2。

【0436】 B) ((1R,2R)-2-((2-胺基苯基)胺基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於室溫將((1R,2R)-2-((2-硝基苯基)胺基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.20 g)、10%鈀碳(含水，0.381 g)及甲醇(20

mL)之混合物於氣球壓力下氫化隔夜。藉由過濾移除催化劑，濾液在減壓下濃縮以得到標題化合物(1.09 g)。

MS：$[M+H]^+$ 306.2。

【0437】 C) ((1R,2R)-2-(1H-苯并咪唑-1-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於 60℃將((1R,2R)-2-((2-胺基苯基)胺基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.09 g)、原甲酸三甲酯(3.90 mL)、對甲苯磺酸吡啶鹽(0.090 g)及乙酸乙酯(25 mL)之混合物攪拌 1 hr。於室溫將該混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.00 g)。

MS：$[M+H]^+$ 316.3。

【0438】 D) (1R,2R)-2-(1H-苯并咪唑-1-基)環己胺鹽酸鹽

於室溫將((1R,2R)-2-(1H-苯并咪唑-1-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(420 mg)與 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(10 mL)之混合物攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該混合物以得到標題化合物(334 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 216.1。

【0439】 E) 6-((1R,2R)-2-(1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯

於 0℃將 2-(氯甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(300 mg)

加入(1R,2R)-2-(1H-苯并咪唑-1-基)環己胺鹽酸鹽(334 mg)、DIPEA (0.962 mL)及DMF (10 mL)之混合物中。將該混合物加溫至室溫，並於室溫攪拌3天。將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(120 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 405.1.

【0440】 F) 6-((1R,2R)-2-(1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-碳醯肼

於室溫將單水合肼(0.144 mL)加入6-((1R,2R)-2-(1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯(120 mg)與甲醇(10 mL)之混合物中，並將該混合物於60℃攪拌4 hr。將該混合物在減壓下濃縮以得到標題化合物(116 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 391.1。

【0441】 G) 6-((1R,2R)-2-(1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

於 0℃將二氟乙酸酐(0.074 mL)加入6-((1R,2R)-2-(1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-碳醯肼(116 mg)、DIPEA (0.155 mL)及THF (3 mL)之混合物中。於0℃至室溫將該混合物攪拌2 hr。於室溫將該混合物傾入飽和鹽水中，並以乙酸乙酯萃取。

有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。於 0℃ 將 DIPEA (0.207 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(170 mg)加入所得殘質與 THF (3 mL)之混合物中。於 0℃ 至室溫將該混合物攪拌隔夜。於室溫將該混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。所分離之有機層以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)及矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化，以及從己烷/乙酸乙酯中再結晶以得到標題化合物(35.0 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.61-1.73 (2H, m), 1.91-2.20 (5H, m), 2.36 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.22 (2H, s), 4.57-4.90 (2H, m), 6.93 (1H, t, J = 51.6 Hz), 7.14-7.26 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.67-7.74 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.34 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0442】 實施例 503

3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R,2R)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

【0443】 A) ((1R,2R)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於 60℃ 將((1R,2R)-2-((2-胺基苯基)胺基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.00 g)、原甲酸三甲酯(4.17 mL)、對甲苯磺酸吡啶鹽(0.082 g)及乙酸乙酯(25 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將該混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以

乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/甲醇)純化以得到標題化合物(940 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 330.2。

【0444】 B) (1R,2R)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)環己胺鹽酸鹽

於室溫將((1R,2R)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg)與 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(10 mL)之混合物攪拌 3 hr。濃縮該混合物以得到標題化合物(323 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 230.1。

【0445】 C) 6-((1R,2R)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯

於 0℃將 2-(溴甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(470 mg)加入(1R,2R)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)環己胺鹽酸鹽(395 mg)、DIPEA(1.30 mL)及 DMF(10 mL)之混合物中。於 0℃至室溫將該混合物攪拌 3 天。於室溫將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(5 mL)中，並將該混合物於 80℃攪拌 2 hr。濃縮該混合物，殘質以飽和碳酸氫鈉水溶液於室溫中和，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和

鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(123 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 419.2。

【0446】 D) 6-((1R,2R)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-碳醯肼

於室溫將單水合肼(0.267 mL)加入 6-((1R,2R)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯(115 mg)與甲醇(5 mL)之混合物中。於 70℃將該混合物攪拌隔夜。將該混合物濃縮以得到標題化合物(111 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 405.1。

【0447】 E) 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R,2R)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

於 0℃將二氟乙酸酐(0.068 mL)加入 6-((1R,2R)-2- (2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-碳醯肼(111 mg)、DIPEA(0.143 mL)及 THF(5 mL)之混合物中。於 0℃將該混合物攪拌 2 hr。於室溫將該混合物傾入飽和鹽水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於 THF(5 mL)中，以及在 0℃將 DIPEA(0.574 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(471 mg)

加至該溶液中。將該混合物於 0℃至室溫攪拌隔夜。於室溫將該混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)及矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(20 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.62-1.78 (3H, m), 2.09-2.94 (8H, m), 3.75 (1H, d, J = 18.5 Hz), 4.29 (1H, d, J = 18.5 Hz), 4.47-4.65 (1H, m), 4.99-5.25 (1H, m), 6.74-7.11 (1H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.54-7.69 (2H, m), 8.53-8.69 (1H, m), 9.29-9.38 (1H, m)。

【0448】 實施例 510

((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)胺基甲酸苄酯

【0449】 A) ((1S,6R)-6-胺基-2,2-二氟環己基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽

於 0℃將氯甲酸苄酯(1.713 mL)加入((1R,2S)-2-胺基-3,3-二氟環己基)胺基甲酸第三丁酯(2.503 g)、碳酸鉀(4.15 g)及 THF(100 mL)之混合物中。於室溫將該混合物攪拌隔夜。藉由過濾移除沈澱，濾液在減壓下濃縮。於室溫將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(10 mL)加至殘質中。於室溫將該混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮該混合物，並以己烷洗滌所得固體以得到標題化合物(3.21 g)。

MS：$[M+H]^+$ 285.1。

【0450】 B) 2-((1R,2S)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-3,3-二氟環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於 0℃將 DIPEA (2.39 mL)加入((1S,6R)-6-胺基-2,2-二氟環己基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽(1.46 g)與 DMF (45 mL)之混合物中，以及於相同溫度將 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(1.57 g)加至該混合物中。將該混合物於室溫攪拌 2 天。濃縮該混合物，以及將所得殘質使用乙酸乙酯及水進行分液。有機層以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.52 g)。

MS：$[M+H]^+$ 459.1。

【0451】 C) ((1S,6R)-2,2-二氟-6-(6-(肼基羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸苄酯

於室溫將單水合肼(3.22 mL)加入 2-((1R,2S)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-3,3-二氟環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(1.52 g)與甲醇(15 mL)之混合物中。於 60℃將該混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮該混合物，以及使用甲苯共沸蒸發以得到標題化合物(1.52 g)。

MS：$[M+H]^+$ 459.1。

【0452】 D) ((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)胺基甲酸苄酯

於 0℃將二氟乙酸酐(0.618 mL)加入((1S,6R)-2,2-二氟-6-(6-(肼基羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環

己基)胺基甲酸苄酯(1.52 g)、DIPEA (1.74 mL)及 THF(15 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr，以及在 0 ℃將 DIPEA(1.74 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(0.948 g)加至其中。於室溫將該混合物攪拌隔夜。濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.40 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40-1.61 (1H, m), 1.72-1.87 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.06-2.23 (1H, m), 4.16-4.45 (2H, m), 4.47-4.71 (2H, m), 4.75-5.02 (2H, m), 6.96-7.32 (5H, m), 7.40-7.78 (1H, m), 7.80-7.94 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz)。

【0453】 實施例 511

2-((1R,2S)-2-胺基-3,3-二氟環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)胺基甲酸苄酯(1.40 g)、10%鈀碳(0.287 g)及甲醇(25 mL)之混合物於氣球壓力下氫化 2 hr。藉由過濾移除催化劑，以及在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(0.95 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40-1.62 (3H, m), 1.70-1.99 (4H, m), 2.13 (1H, brs), 3.17-3.31 (1H, m), 3.99 (1H, td, J = 10.9, 5.6 Hz), 4.61 (2H, s), 7.37-7.78 (1H, m), 7.85-7.92 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz)。

【0454】 實施例 512

N-((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺

於 0℃ 將草醯氯(0.341 mL)及 DMF(一滴)加入 2,2-二氟丙酸(428 mg)與 THF(15 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 30 min。於室溫將 2-((1R,2S)-2-胺基-3,3-二氟環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(650 mg)、DIPEA(1.477 mL)及 THF(1 mL)之混合物加至該混合物中。於室溫將該混合物攪拌隔夜。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化。所得粗產物從乙酸乙酯/己烷中再結晶以得到標題化合物(618 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34-1.62 (4H, m), 1.86 (2H, d, J = 12.5 Hz), 1.92-2.25 (3H, m), 4.29-4.86 (4H, m), 7.56 (1H, t, J = 51.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.20 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 8.94 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

粉末X射線晶體繞射圖(繞射角 2θ): 6.4°, 9.6°, 10.5°, 12.4°, 17.0°, 19.4°, 20.2°, 20.8°, 23.2°。

【0455】 實施例 513

N-((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧

基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺

於 0℃將五氟丙酸酐(0.031 mL)加入 2-((1R,2S)-2-胺基-3,3-二氟環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(50.1 mg)、DIPEA (0.068 mL)及 THF(3 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 2 hr。於 0℃將飽和碳酸氫鈉水溶液加入該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(29.6 mg)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.53 (1H, d, J = 13.5 Hz), 1.86 (2H, d, J = 12.7 Hz), 1.96-2.32 (3H, m), 4.25-4.53 (2H, m), 4.68 (1H, d, J = 18.5 Hz), 4.77-5.08 (1H, m), 7.35-7.79 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.21 (1H, s), 8.29 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 10.06 (1H, d, J = 8.7 Hz)。

【0456】 實施例 514

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

【0457】 A) (1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己醇

於室溫將碳酸銫(1.61 g)加入 7-氧雜雙環[4.1.0]庚烷(24.2 g)與 1H-吡唑(1.68 g)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 5 天。濃縮該混合物，將水加至所得殘質中，並以乙酸乙酯/THF 之混合溶劑萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下

濃縮以得到標題化合物(3.95 g)。

MS：$[M+H]^+$ 167.2。

【0458】 B) 4-硝基苯甲酸(1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己酯

於室溫將偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙基)酯(17.5 g)加入(1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己醇(3.55 g)、三苯基膦(19.6 g)、4-硝基苯甲酸(10.7 g)及 THF (100 mL)之混合物中。於室溫將該混合物攪拌隔夜。於室溫將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(5.50 g)。

MS：$[M+H]^+$ 316.1。

【0459】 C) (1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己醇

於室溫將 2N 氫氧化鈉水溶液(26.2 mL)加入 4-硝基苯甲酸(1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己酯(5.50 g)、THF(100 mL)及甲醇(50 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 3 hr。該混合物以水稀釋，並以乙酸乙酯/THF 之混合溶劑萃取。有機層係經分離，以 1N 氫氧化鈉水溶液、水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(2.40 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.61 (3H, m), 1.68-1.93 (3H, m), 1.94-2.09 (1H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 4.12 (1H,

ddd, J = 12.3, 4.1, 2.3 Hz), 4.24-4.30 (1H, m), 4.39 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.27 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.7 Hz)。

【0460】 D) (1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己胺

於 0℃ 將 (1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己醇 (500 mg)、三苯基膦(1.97 g)、偶氮二羧酸雙(2-甲氧基乙基)酯(1.76 g)及 THF (25 mL)之混合物攪拌 10 min。於 0℃ 將 DPPA (1.62 mL)加至該混合物中，並將該混合物於 0℃ 至室溫攪拌隔夜。於室溫將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到 1-((1RS,2RS)-2-疊氮基環己基)-1H-吡唑。將 1-((1RS,2RS)-2-疊氮基環己基)-1H-吡唑溶解於甲醇(25 mL)，以及將 10%鈀碳(含水，160 mg)加至該溶液中。於室溫將該混合物於氣球壓力下氫化 3 hr。藉由過濾移除催化劑，以及在減壓下濃縮濾液。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化以得到標題化合物(341 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 166.3。

【0461】 E) 3-側氧基-2-((1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於 0℃ 將 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(250 mg)加入 (1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己胺 (173 mg)、DIPEA (0.758 mL)及 DMF (8 mL)之混合物中。將該混合物於 0℃

至室溫攪拌隔夜。於室溫將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(8 mL)中，並將該溶液於 50℃攪拌 1 hr。濃縮該混合物，於室溫以飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(257 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47-1.57 (2H, m), 1.88-2.10 (5H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.05 (1H, d, J = 17.5 Hz), 4.23-4.38 (1H, m), 4.43 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.73 (1H, td, J = 11.4, 3.7 Hz), 6.09 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.39-7.45 (2H, m), 8.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 8.38 (1H, d, J = 0.9 Hz)。

【0462】 F) 3-側氧基-2-((1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼

於室溫將單水合肼(0.366 mL)加入 3-側氧基-2-((1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯(256 mg)與甲醇(8 mL)之混合物中。將該混合物於 70℃攪拌 4 hr。在減壓下濃縮該混合物，以及使用甲苯/甲醇之混合物溶劑進行共沸蒸發以得到標題化合物(256 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 340.1。

【0463】 G) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

於 0℃將二氟乙酸酐(0.375 mL)加入 3-側氧基-2-((1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼(256 mg)、DIPEA (0.657 mL)及 THF (5 mL)之混合物中。將該混合物於 0℃至室溫攪拌 1 hr。於室溫將該混合物傾入飽和鹽水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於 THF (5 mL)中，以及在 0℃將 DIPEA (1.58 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(1.29 g)加至該溶液中。將該混合物於 0℃至室溫攪拌 4 hr。於室溫將該混合物加至飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)及製備型 HPLC (管柱：C18，移動相：水(含有 0.1% (v/v) TFA)/乙腈(含有 0.1% (v/v) TFA))純化，以及從己烷/乙酸乙酯中再結晶以得到標題化合物(143 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47-1.58 (2H, m), 1.87-2.11 (5H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 4.11 (1H, d, J = 17.5 Hz), 4.23-4.41 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 17.5 Hz), 4.73 (1H, td, J = 11.5, 4.0 Hz), 6.10 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.91 (1H, t, J = 51.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.9, 0.7 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.0 Hz)。

【0464】 實施例 516

N-((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧

基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺

【0465】 A) 2-((1R,2S)-2-胺基-4,4-二氟環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)胺基甲酸苄酯(264 mg)、10%鈀碳(約 55%含水產品，30 mg)及乙酸乙酯(8.0 mL)之混合物於氫氣氛下攪拌隔夜。通過矽藻土過濾該混合物，以及在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(184 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 385.1。

【0466】 B) N-((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺

於 0℃將草醯氯(0.030 mL)加入 2,2-二氟丙酸(37.8 mg)與 THF (1.0 mL)之混合物中，隨後將 DMF(一滴)加至其中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。於 0℃將此混合物逐滴加至 2-((1R,2S)-2-胺基-4,4-二氟環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(60 mg)、TEA (0.087 mL)及 THF(2.0 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 3 hr。藉由過濾移除不溶材料，以及在減壓下濃縮濾液。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(65.2 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.66 (3H, t, J = 19.6 Hz),

2.00-2.46 (6H, m), 4.39-4.63 (2H, m), 4.67-4.90 (2H, m), 7.36-7.76 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.22 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.27-8.40 (2H, m)。

【0467】 實施例 517

((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)胺基甲酸苄酯

【0468】 A) (1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,5-二氟環己基羧酸

將(1S,2R)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-5,5-二氟環己烷羧酸乙酯(5.00 g)、氫氧化鈀碳(約 50%含水產品，0.50 g)、Boc_2O (3.84 g)與乙酸乙酯(50 mL)之混合物於氫氣氛下攪拌隔夜。通過矽藻土過濾該混合物，以及在減壓下濃縮濾液。將殘質溶解於 THF(15 mL)/乙醇(30 mL)中，並於室溫將 2N 氫氧化鈉水溶液(14.7 mL)加至其中。將該混合物於室溫攪拌 2 hr，並於 0℃以 2N 鹽酸(14.7 mL)中和。在減壓下濃縮該混合物，並將殘質使用乙酸乙酯及水進行分液。所分離之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(4.11 g)。

MS，測量值：180.1。

【0469】 B) 2-((1R,2S)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-4,4-二氟環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 TEA(2.46 mL)逐滴加入(1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,5-二氟環己烷羧酸(4.11 g)、DPPA (3.80 mL)及甲苯(45 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌 2 hr。

將苯甲醇(3.05 mL)加至此混合物中，將該混合物於 90℃攪拌 5 hr，並於室溫靜置 3 天。將該混合物傾入水中/飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到至((1R,2S)-4,4-二氟環己烷-1,2-二基)雙胺基甲酸苄酯第三丁酯與苯甲醇之混合物(3.33 g)。於室溫將 2N 氯化氫/2-丙醇溶液(17.3 mL)加入所得之((1R,2S)-4,4-二氟環己烷-1,2-二基)雙胺基甲酸苄酯第三丁酯與苯甲醇之混合物(3.33 g)、2-丙醇(6.0 mL)及甲醇(12.0 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌 3 天。在減壓下濃縮該混合物，並以乙酸乙酯(20 mL)稀釋殘質。將 TEA(4.82 mL)加至此混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 30 min。藉由過濾移除沈澱，以乙酸乙酯洗滌。濾液在減壓下濃縮以得到((1S,2R)-2-胺基-5,5-二氟環己基)胺基甲酸苄酯與苯甲醇之混合物(3.2 g)。於室溫將 TEA(0.695 mL)加入所得之((1S,2R)-2-胺基-5,5-二氟環己基)胺基甲酸苄酯與苯甲醇之混合物、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(0.718 g)及 DMF(10.0 mL)的混合物中，以及將該混合物攪拌隔夜。將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(10 mL)中，並將該溶液於 50℃攪拌 5 hr。在減壓下濃縮該混合物。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(315 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 459.1。

【0470】 C) ((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)胺基甲酸苄酯

於 60℃將 2-((1R,2S)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-4,4-二氟環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(314 mg)、單水合肼(0.664 mL)及甲醇(6.0 mL)之混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮該混合物。於室溫將二氟乙酸酐(0.127 mL)逐滴加入所得殘質(312 mg)、TEA (0.189 mL)及 THF(6.0 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該混合物，將殘質溶解於乙腈(6.00 mL)中。於室溫將 TEA (0.189 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(194 mg)加至此溶液中，以及將該混合物攪拌 3 天。於室溫將 TEA(0.142 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(130 mg)加至此混合物中，並將該混合物攪拌 1.5 hr。將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(280 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.90-2.00 (2H, m), 2.02-2.46 (5H, m), 4.36 (1H, br s), 4.42-4.57 (1H, m), 4.71 (2H, s), 4.84-5.07 (2H, m), 7.14-7.35 (5H, m), 7.39-7.77 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (1H, s), 8.29 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz)。

【0471】 實施例 527

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

【0472】 A) (1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己胺

於 0℃將偶氮二羧酸雙(2-甲氧基乙基)酯(7.40 g)加入(1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己醇(1.50 g)、三苯基膦(8.28 g)及 THF(60 mL)之混合物中。於 0℃將該混合物於氮氣氛下攪拌 10 min。於 0℃將 DPPA (7.40 g)加入該混合物中。於 0℃至室溫將該混合物於氮氣氛下攪拌隔夜。於室溫將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到 1-((1RS,2SR)-2-疊氮基環己基)-1H-吡唑。將 1-((1RS,2SR)-2-疊氮基環己基)-1H-吡唑溶解於甲醇(80 mL)中，於室溫將 10%鈀碳(約 50%含水產品，960 mg)加至該溶液中。於室溫將該混合物於氣球壓力下氫化 6 hr。藉由過濾移除催化劑，在減壓下濃縮濾液，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化以得到標題化合物(730 mg)。MS：$[M+H]^+$ 166.3。

【0473】 B) 3-側氧基-2-((1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於 0℃將 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(275 mg)加入(1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己胺(190 mg)、DIPEA (0.834 mL)及 DMF(10 mL)之混合物中。將該混合物於 0℃攪拌 1.5 hr，隨後於室溫攪拌隔夜。該混合物以乙酸乙酯

稀釋，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(10 mL)中，並將該溶液於65℃攪拌 2 hr。濃縮該混合物，以乙酸乙酯洗滌殘質，並於室溫以碳酸氫鈉水溶液鹼化該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。使用(1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己胺(104 mg)施行相同之過程，合併獨立進行之兩個反應所獲得之殘質，以及從乙酸乙酯中再結晶以得到標題化合物(297 mg)。MS：$[M+H]^+$ 340.0。

【0474】 C) 3-側氧基-2-((1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼

於室溫將單水合肼(0.783 mL)加入 3-側氧基-2-((1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯(365 mg)與甲醇(8 mL)之混合物中，並將該混合物於 60℃攪拌 5 hr。濃縮該混合物以得到標題化合物(365 mg)。MS：$[M+H]^+$ 340.1。

【0475】 D) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

於 0℃將二氟乙酸酐(0.669 mL)加入 3-側氧基-2-((1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼(365 mg)、DIPEA (1.12 mL)及 THF (10 mL)之混合物中。將該混合物於 0℃攪拌 1 hr。於室溫將該混合物傾入飽和鹽水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質

溶解於 THF (10 mL)中，於 0℃將 DIPEA (1.69 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(1.64 g)加至該溶液中。將該混合物於 0℃至室溫攪拌 4 hr。於室溫將該混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)及製備型 HPLC (管柱：C18，流動相：水(含有 0.1% (v/v) TFA)/乙腈(含有 0.1% (v/v) TFA))純化，以及從己烷/乙酸乙酯中再結晶以得到標題化合物(274 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.59-1.82 (3H, m), 1.99-2.23 (3H, m), 2.29-2.64 (2H, m), 2.78 (1H, d, J = 18.3 Hz), 4.13 (1H, d, J = 18.5 Hz), 4.54-4.67 (1H, m), 4.80 (1H, brs), 6.08 (1H, s), 6.93 (1H, t, J = 51.6 Hz), 7.14 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.54 (1H, s)。

【0476】 實施例 535

3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1RS,2RS)-2-(4-氟苯氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

【0477】 A) 7-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-羧酸第三丁酯

於 0℃將偶氮二羧酸雙(2-甲氧基乙基)酯(57.6 g)加入[(1RS,2RS)-2-羥基環己基]胺基甲酸第三丁酯(40.7 g)、三苯基膦(64.5 g)及 THF (900 mL)之混合物中，以及在室溫將該混合物於氮氣氛下攪拌 3 hr。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以

飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質以異丙醚洗滌，以及在減壓下濃縮母液。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(28.1 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11-1.32 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.69-1.80 (4H, m), 2.52-2.56 (2H, m)。

【0478】 B) [(1RS,2RS)-2-(4-氟苯氧基)環己基]胺基甲酸第三丁酯

於 100℃將 7-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-酸第三丁酯(2.49 g)、4-氟苯酚(2.12 g)、碳酸銫(8.23 g)及 DMSO(20 mL)之混合物攪拌 1 hr。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(3.01 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21-1.41 (13H, m), 1.65 (2H, brs), 1.77 (1H, brs), 1.99-2.09 (1H, m), 3.36-3.52 (1H, m), 3.92-4.01 (1H, m), 6.82 (1H, d, J= 8.6 Hz), 6.90-6.97 (2H, m), 7.03-7.11 (2H, m)。

【0479】 C) (1RS,2RS)-2-(4-氟苯氧基)環己-1-胺

於室溫將[(1RS,2RS)-2-(4-氟苯氧基)環己基]胺基甲酸第三丁酯(2.70 g)加至 TFA(7 mL)中，並將該混合物於室溫攪拌 20 min。在減壓下濃縮該混合物，以及在室溫以飽和碳酸氫鈉水溶液中和殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。

有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(1.29 g)。

MS：$[M+H]^+$ 210.2。

【0480】 D) 6-[(1RS,2RS)-2-(4-氟苯氧基)環己基]-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯

於室溫將 DIPEA (2 mL)加入(1RS,2RS)-2-(4-氟苯氧基)環己-1-胺(1.19 g)、2-(氯甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(1.54 g)及 DMF(15 mL)之混合物中，並將該混合物於 60℃攪拌 2 hr。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(15 mL)中，並將該溶液於 70℃攪拌 2 hr。在減壓下濃縮該混合物，以及在室溫以飽和碳酸氫鈉水溶液中和殘質，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(545 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.29-1.45 (8H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 4.26-4.41 (4H, m), 4.55-4.72 (2H, m), 6.87-6.95 (4H, m), 8.36 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.19 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

【0481】 E) 6-[(1RS,2RS)-2-(4-氟苯氧基)環己基]-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-碳醯肼

於室溫將單水合肼(2 mL)加入 6-[(1RS,2RS)-2-(4-氟

苯氧基)環己基]-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯(541 mg)與甲醇(5 mL)之混合物中，並將該混合物於 60℃ 攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該混合物以得到標題化合物(520 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 385.1。

【0482】 F) 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1RS,2RS)-2-(4-氟苯氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

於室溫將二氟乙酸酐(0.35 mL)加入 6-[(1RS,2RS)-2-(4-氟苯氧基)環己基]-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-碳醯肼(520 mg)、TEA (436 mg)及 THF (5 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 20 min，以及在減壓下濃縮該混合物。於室溫將乙腈(5 mL)、DIPEA (518 mg)及 4-甲基苯磺醯氯(774 mg)加至殘質中，並將該混合物於室溫攪拌 1 hr。於室溫以飽和碳酸氫鈉水溶液中和該混合物，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，並以異丙醚洗滌所得固體以得到標題化合物(71.2 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.36-1.52 (3H, m), 1.70-1.93 (4H, m), 2.18 (1H, brs), 4.20-4.33 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 19.0 Hz), 4.55-4.78 (2H, m), 6.85-7.01 (4H, m), 7.38-7.83 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.33 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0483】 實施例 536

2-((1R,2R)-2-(1H-苯并三唑-1-基)環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

【0484】 A) (1R,2R)-環己烷-1,2-二基雙胺基甲酸苄酯第三丁酯

於 0℃將氯甲酸苄酯(3.20 mL)加入碳酸鈉(3.96 g)、((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(4 g)、水(10.00 mL)及 THF (30 mL)之混合物中。於室溫將該混合物攪拌隔夜。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(6.07 g)。

MS, 測量值：249.2。

【0485】 B) ((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽

於室溫將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(30.0 mL)加入(1R,2R)-環己烷-1,2-二基雙胺基甲酸苄酯第三丁酯(6.07 g)與乙酸乙酯(30 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該反應溶液以得到標題化合物(4.67 g)。

MS：$[M+H]^+$ 249.2。

【0486】 C) ((1R,2R)-2-((2-硝基苯基)胺基)環己基)胺基甲酸苄酯

於 80℃將((1R,2R)-2-胺基環己基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽(2.5 g)、1-氟-2-硝基苯(0.926 mL)、碳酸鉀(2.427 g)及

DMF (40 mL)之混合物攪拌隔夜。將水加至該反應溶液中，藉由過濾收集所沈澱之固體，並以水洗滌以得到標題化合物(2.92 g)。

MS：$[M+H]^+$ 370.1。

【0487】 D) ((1R,2R)-2-((2-胺基苯基)胺基)環己基)胺基甲酸苄酯

於室溫將鋅粉(5.17 g)緩慢加入((1R,2R)-2-((2-硝基苯基)胺基)環己基)胺基甲酸苄酯(2.92 g)與乙酸(79 mL)之混合物中。於室溫將該混合物攪拌隔夜。通過矽藻土過濾該混合物，以及在減壓下濃縮濾液。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(2.55 g)。

MS：$[M+H]^+$ 340.1。

【0488】 E) ((1R,2R)-2-(1H-苯并三唑-1-基)環己基)胺基甲酸苄酯

於 0℃將亞硝酸鈉(0.407 g)於水(5 mL)中之溶液加入((1R,2R)-2-((2-胺基苯基)胺基)環己基)胺基甲酸苄酯(1 g)與 6 M 鹽酸(15 mL)之混合物中。於室溫將該混合物攪拌隔夜。該反應溶液以乙酸乙酯稀釋，並將 8M 氫氧化鈉水溶液(15.00 mL)加至其中。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(0.61 g)。

MS：$[M+H]^+$ 351.2。

【0489】 F) (1R,2R)-2-(1H-苯并三唑-1-基)環己胺

於室溫將((1R,2R)-2-(1H-苯并三唑-1-基)環己基)胺基甲酸苄酯(0.61 g)、10%鈀碳(0.185 g)及 THF (15 mL)之混合物於氫氣氛下攪拌 4 hr。藉由過濾移除催化劑，以及在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(360.9 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 217.1。

【0490】 G) 2-((1R,2R)-2-(1H-苯并三唑-1-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 DIPEA (0.435 mL)、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(239 mg)、(1R,2R)-2-(1H-苯并三唑-1-基)環己胺(180 mg)及 DMF (2 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(2.00 mL)，並將該溶液於100℃攪拌 2 hr。在減壓下濃縮該反應混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(229 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 391.1。

【0491】 H) 2-((1R,2R)-2-(1H-苯并三唑-1-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼

於 60℃將 2-((1R,2R)-2-(1H-苯并三唑-1-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(229 mg)、單水合肼(0.569 mL)及甲醇(6 mL)之混合物攪拌 1 天。在減壓下濃縮該反應混合物以得到標題化合物(229 mg)。所得目標產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$ 391.2。

【0492】 I) 2-((1R,2R)-2-(1H-苯并三唑-1-基)環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將 2-((1R,2R)-2-(1H-苯并三唑-1-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼(229 mg)、二氟乙酸酐(0.109 mL)、DIPEA(0.154 mL)及 THF(5 mL)之混合物攪拌 2 hr，以及將 4-甲基苯磺醯氯(1118 mg)及 DIPEA(1.024 mL)加至其中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。在減壓下濃縮該反應混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(210 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.52-1.80 (2H, m), 1.84-2.26 (5H, m), 2.31-2.46 (1H, m), 4.33-4.50 (1H, m), 4.57-4.69 (1H, m), 4.75 (1H, td, J = 10.9, 4.7 Hz), 5.42 (1H, td, J = 11.3, 4.0 Hz), 7.24 (1H, td, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.32-7.71 (2H, m), 7.73-8.00 (4H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz)。

【0493】 實施例 547

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

【0494】 A) ((1R,2R)-2-((2-(吡啶-2-基)肼基)羰基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於室溫將(1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基甲酸(1.216 g)、HATU(2.85 g)、TEA(2.091 mL)、2-肼基吡啶(0.818 g)及 DMF(12 mL)之混合物攪拌隔夜。加水，藉由

過濾收集所得固體以得到標題化合物(1.57 g)。

MS：$[M+H]^+$ 335.2。

【0495】 B) ((1R,2R)-2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於 60℃將((1R,2R)-2-((2-(吡啶-2-基)肼基)羰基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(334 mg)、Burgess 試劑(N-(三乙基銨-磺醯基)胺基甲酸甲酯)(715 mg)及 THF(10 mL)之混合物攪拌 2 hr。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(104.7 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 317.1。

【0496】 C) (1R,2R)-2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)環己胺鹽酸鹽

將 4M 氯化氫乙酸乙酯(3.00 mL)加入((1R,2R)-2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(104 mg)與乙酸乙酯(3 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮該反應混合物以得到標題化合物(94 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 217.2。

【0497】 D) 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 DIPEA (0.194 mL)、4-(溴甲基)間苯二甲酸

二甲酯(107 mg)、(1R,2R)-2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)環己胺鹽酸鹽(94 mg)及 DMF (2 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(2.000 mL)，並將該溶液於 100℃ 攪拌 2 hr。在減壓下濃縮該反應混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(95.4 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 391.1。

【0498】 E) 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼

於 60℃ 將 3-側氧基-2-((1R,2R)-2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)環己基)異吲哚啉-5-羧酸甲酯(95 mg)、單水合肼(0.236 mL)及甲醇(3 mL)之混合物攪拌 1 天。在減壓下濃縮該反應混合物以得到標題化合物(95 mg)。所得目標產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$ 391.2。

【0499】 F) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將二氟乙酸酐(0.045 mL)、DIPEA(0.064 mL)、3-側氧基-2-((1R,2R)-2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)環己基)異吲哚啉-5-碳醯肼(95 mg)及 THF (3 mL)之混合物攪拌 2 hr。在減壓下濃縮該反應混合物。將殘質溶解於乙腈

(3 mL)中，將 4-甲基苯磺醯氯(232 mg)及 DIPEA (0.212 mL)加至其中，並將該混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮該反應混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(25 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41-1.74 (2H, m), 1.77-2.12 (6H, m), 3.92-4.09 (1H, m), 4.48-4.63 (3H, m), 6.78-6.88 (1H, m), 7.17-7.28 (1H, m), 7.32-7.72 (2H, m), 7.72-7.81 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 8.61 (1H, d, J = 7.1 Hz)。

【0500】 實施例 549

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1RS,2RS)-2-(1,3-噁唑-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

【0501】 A) {(1RS,2RS)-2-[(2,2-二甲氧基乙基)胺甲醯基]環己基}胺基甲酸第三丁酯

於 0℃將 HATU (1.17 g)加入(1RS,2RS)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]環己烷-1-羧酸(500 mg)、2,2-二甲氧基乙胺(0.267 mL)及 DMF (10 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。於 0℃加水至該混合物中，藉由過濾收集沈澱，以異丙醚洗滌以得到標題化合物(471 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94-1.27 (4H, m), 1.34 (9H, s), 1.52-1.70 (3H, m), 1.81 (1H, d, J = 10.0 Hz), 2.04-2.21 (1H, m), 3.12 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.26 (6H, d, J = 4.9 Hz), 3.35-3.46 (1H, m), 4.28 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, brs)。

【0502】 B) [(1RS,2RS)-2-(1,3-噁唑-2-基)環己基]胺基甲酸第三丁酯

將{(1RS,2RS)-2-[(2,2-二甲氧基乙基)胺甲醯基]環己基}胺基甲酸第三丁酯(144 mg)、單水合 4-甲基苯磺酸(8.29 mg)及丙酮(4 mL)之混合物回流 2 hr。於室溫將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。將粗產物、Burgess 試劑(N-(三乙基銨-磺醯基)胺基甲酸甲酯)(208 mg)及 THF(4 mL)之混合物回流 30 min。濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(36.5 mg)。

MS，測量值：167.1。

【0503】 C) (1RS,2RS)-2-(1,3-噁唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽

於室溫將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(1.0 mL)加入[(1RS,2RS)-2-(1,3-噁唑-2-基)環己基]胺基甲酸第三丁酯(36.5 mg)中。將該混合物於室溫攪拌 30 min。濃縮該混合物以得到標題化合物(27.0 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 167.2。

【0504】 D) 2-[(1RS,2RS)-2-(1,3-噁唑-2-基)環己基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-羧酸甲酯

於室溫將 DIPEA (0.116 mL)加入(1RS,2RS)-2-(1,3-噁唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽(27.0 mg)與 DMF (2 mL)之混合物中。隨後，於室溫將 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(42.1

mg)加至該反應混合物中。該混合物於 70℃攪拌 3 hr。濃縮該反應溶液，並將所得殘質以乙酸乙酯及水進行分配。有機層以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(22.3 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 341.1。

【0505】 E) 2-[(1RS,2RS)-2-(1,3-噁唑-2-基)環己基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-碳醯肼

於室溫將單水合肼(0.064 mL)加入 2-[(1RS,2RS)-2-(1,3-噁唑-2-基)環己基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-羧酸甲酯(22.3 mg)與 THF (1 mL)/甲醇(1 mL)之混合物中。將混合物於 80℃攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該反應混合物以得到標題化合物(20.1 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 341.1。

【0506】 F) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1RS,2RS)-2-(1,3-噁唑-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮

於 0℃將二氟乙酸酐(0.011 mL)加入 2-[(1RS,2RS)-2-(1,3-噁唑-2-基)環己基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-碳醯肼(20.1 mg)、DIPEA (0.031 mL)及 THF (1 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。隨後，於 0℃將 4-甲基苯磺醯氯(16.9 mg)加至該反應混合物中。將該混合物於 70℃攪拌 3 hr。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽

膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(4.2 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.05-1.60 (3H, m), 1.69-1.95 (5H, m), 1.99-2.18 (1H, m), 4.10-4.34 (1H, m), 4.49-4.70 (2H, m), 6.92 (1H, s), 7.32-7.76 (1H, m), 7.82-7.95 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J = 7.9, 1.1 Hz)。

【0507】 實施例 552

3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R*,2R*)-2-(4-氟苯氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(光學異構物)

使用製備型 SFC (管柱：CHIRALPAK IA (DAICEL)，50 mmID×250 mmL，移動相：二氧化碳/甲醇= 700/300)對3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(((1RS,2RS)-2-(4-氟苯氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(外消旋物，210 mg)進行光學離析，所得固體以異丙醚洗滌以得到標題之實施例 552 之化合物(46 mg，>99.9% ee，分析 SFC (管柱：CHIRALPAK IA (DAICEL)，4.6 mmID×150 mmL，移動相：二氧化碳/甲醇= 700/300)，滯留時間：4.288 min)及實施例 551 之化合物(49.7 mg，>99.9% ee，分析 SFC (管柱：CHIRALPAK IA (DAICEL)，4.6 mmID×150 mmL，移動相：二氧化碳/甲醇= 700/300)，滯留時間：3.080 min)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.35-1.52 (3H, m),

1.72-1.93 (4H, m), 2.13-2.27 (1H, m), 4.21-4.32 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 18.8 Hz), 4.57-4.66 (1H, m), 4.71 (1H, d, J = 18.8 Hz), 6.89-6.99 (4H, m), 7.40-7.79 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.33 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【0508】 實施例 553

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)異吲哚啉-1-酮

【0509】 A) 2-(3-氟苯基)-1-亞硝基吡咯啶

於 0℃ 將乙酸(0.624 mL)加入 2-(3-氟苯基)吡咯啶(0.6 g)、亞硝酸鈉(0.75 g)及水(20 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。將該反應溶液使用乙酸乙酯及水進行分液。有機層以飽和鹽水及水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(459 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 195.2。

【0510】 B) 2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-胺

於室溫將 2-(3-氟苯基)-1-亞硝基吡咯啶(0.459 g)、鋅(0.773 g)及乙酸(9.45 mL)攪拌 5 hr。藉由過濾移除不溶之材料，以及在減壓下濃縮濾液。將 2M 氨 2-丙醇溶液加至其中，以及在減壓下濃縮該混合物。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(300 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 181.2。

【0511】 C) 2-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 DIPEA (0.727 mL)加入 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(580 mg)、2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-胺(300 mg)及 DMF (10 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。於室溫將飽和鹽水加入該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。於 50℃將殘質與乙酸(10 mL)之混合物攪拌 3 hr。於室溫將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(391 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 355.2。

【0512】 D) 2-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸

於 50℃將 2-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(391 mg)、4N 氫氧化鋰水溶液(828 μL)、THF(2.2 mL)及甲醇(2.2 mL)攪拌 1 hr。於室溫將 1N 鹽酸加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(243 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 341.2。

【0513】 E) N'-(二氟乙醯基)-2-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼

於室溫將 2-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基異吲

啉-5-羧酸(243 mg)、2,2-二氟乙醯肼(118 mg)、HATU(326 mg)、TEA(0.199 mL)及DMF(2.9 mL)之混合物攪拌1 hr。於室溫將飽和鹽水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(290 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 433.2。

【0514】 F) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)異吲哚啉-1-酮

於50℃將N'-(二氟乙醯基)-2-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼(280 mg)、4-甲基苯磺醯氯(370 mg)、DIPEA (0.339 mL)及乙腈(5 mL)之混合物攪拌2 hr。於室溫將飽和鹽水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(141 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23-1.25 (1H, m), 1.61-1.76 (1H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 2.23-2.39 (1H, m), 3.32-3.46 (2H, m), 4.37-4.70 (3H, m), 6.93-7.05 (1H, m), 7.22-7.37 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.71-7.80 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz)。

【0515】 實施例558

2-((1RS,2RS)-2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

【0516】 A) (1RS,2RS)-2-(N'-羥基胺基甲醯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於 80℃ 將((1RS,2RS)-2-氰基環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.121 g)、羥胺(0.613 mL)及乙醇(10 mL)之混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮該反應混合物以得到標題化合物(1.287 g)。所得目標產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96-1.27 (3H, m), 1.35 (9H, s), 1.48-1.71 (4H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.71 (1H, s)。

【0517】 B) ((1RS,2RS)-2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於 80℃ 將環丙烷甲腈(0.736 mL)、1M 氯化鋅乙醚溶液(1.5 mL)、單水合 4-甲基苯磺酸(190 mg)、(1RS,2RS)-2-(N'-羥基胺基甲醯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(257 mg)及DMF(3 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(90.3 mg)。

MS，測量值：208.1。

【0518】 C) (1RS,2RS)-2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己胺鹽酸鹽

於室溫將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(1.00 mL)加入((1RS,2RS)-2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(90 mg)與乙酸乙酯(1 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。在減壓下濃縮該混合物以得到標題化合物(71.4 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 208.1。

【0519】 D) 2-((1RS,2RS)-2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 DIPEA(0.150 mL)、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(82 mg)、(1RS,2RS)-2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己胺鹽酸鹽(70 mg)及 DMF(2 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(2.000 mL)，將該溶液於 100℃攪拌 2 hr，以及濃縮該反應溶液。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(76 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 382.1。

【0520】 E) 2-((1RS,2RS)-2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼

於 60℃將 2-((1RS,2RS)-2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(76 mg)、單水合肼(0.193 mL)及甲醇(2 mL)之混合物攪拌 1hr。濃縮該反應混合物以得到標題化合物(76 mg)。所得目標產物係不經進

一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$ 382.1。

【0521】 F) 2-((1RS,2RS)-2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將 2-((1RS,2RS)-2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼(76 mg)、二氟乙酸酐(0.037 mL)、DIPEA(0.052 mL)、以及 THF(5 mL)之混合物攪拌 2 hr。將 4-甲基苯磺醯氯(380 mg)及 DIPEA (0.348 mL)加至該反應混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(75 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.60-0.90 (2H, m), 1.02-1.11 (2H, m), 1.29-1.62 (2H, m), 1.67-1.89 (5H, m), 1.99 (1H, t, J = 5.1 Hz), 2.08-2.19 (1H, m), 3.15-3.29 (1H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 4.58 (2H, s), 7.35-7.75 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz)。

【0522】 實施例 560

2-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

【0523】 A) 2-(3-氟苯基)-4-側氧基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸苄酯

於-65℃將 4-甲氧基吡啶(3.02 g)與 THF(10 mL)之混合

物於氮氣氛下逐滴加至溴化(3-氟苯基)鎂之 1M THF 溶液(33 mL)中。隨後，於-40℃將氯甲酸苄酯(4.8 mL)及 THF(25 mL)加至其中。於-40℃將該混合物於氮氣氛下攪拌 3 hr。於相同溫度將 5%枸櫞酸水溶液加至該混合物中，將該混合物溫暖至室溫，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(8.12 g)。

MS：$[M+H]^+$ 326.2。

【0524】 B) 2-(3-氟苯基)-4-側氧基哌啶-1-羧酸苄酯

於室溫將少量之鋅(粉末，4.90 g)加入 2-(3-氟苯基)-4-側氧基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-酸苄酯(8.11 g)與乙酸(210 mL)之混合物中。將該混合物於 90℃攪拌 1 hr，通過矽藻土過濾該反應溶液，以及濃縮濾液。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(5.62 g)。

MS：$[M+H]^+$ 328.2。

【0525】 C) 4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-羧酸苄酯

於 0℃將三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(14 mL)加入 2-(3-氟苯基)-4-側氧基哌啶-1-羧酸苄酯(2.79 g)與甲苯(80 mL)之混合物中。於室溫將該混合物於氮氣氛下攪拌 17 hr，於 0℃傾入碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(2.03 g)。

MS：$[M+H]^+$ 350.2。

【0526】 D) 4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶

於室溫將 4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-羧酸苄酯(1.573 g)、10%鈀碳(55%含水產品，0.436 g)及乙醇(30 mL)之混合物於氣球壓力下氫化 15 hr。藉由過濾移除催化劑，以及在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(0.945 g)。

MS：$[M+H]^+$ 216.1。

【0527】 E) 4,4-二氟-2-(3-氟苯基)-1-亞硝基哌啶

於 0℃將亞硝酸鈉(0.543 g)與水(0.6 mL)之混合物逐滴加入 4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶(1.13 g)、乙酸(1.2 mL)及水(1.8 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。該混合物以乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液進行分液。有機層係經分離，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(1.26 g)。

MS：$[M+H]^+$ 245.2。

【0528】 F) 4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-胺

於-20℃將濃鹽酸(1.1 mL)加入 4,4-二氟-2-(3-氟苯基)-1-亞硝基哌啶(0.630 g)、鋅(粉末，0.854 g)及乙醇(16 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 40 hr。通過矽藻土過濾該混合物，將 TEA (0.72 mL)加至濾液中，濃縮該混合物。將所得殘質加載於矽膠(NH)上，藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(0.39 g)。

MS：$[M+H]^+$ 231.1。

【0529】 G) 2-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於 0℃將 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(0.164 g)與 DMF(2 mL)之混合物加入 4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-胺(0.186 g)、DIPEA(0.30 mL)及 DMF(5 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 40 hr。將該混合物以水及乙酸乙酯分配。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。將乙酸(5 mL)加至殘質中，將該混合物於 80℃攪拌 2 hr，以及濃縮該反應溶液。所得殘質以乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液分液。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(0.153 g)。

MS：$[M+H]^+$ 405.2。

【0530】 H) 2-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸

於室溫將 4N 氫氧化鋰水溶液(1 mL)加入 2-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(0.296 g)、THF(2 mL)、甲醇(2 mL)及水(1 mL)之混合物中。將該混合物於 50℃攪拌 1 hr。以 1N 鹽酸中和該混合，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(0.286 g)。

MS：$[M-H]^-$ 388.9。

【0531】 I) N'-(二氟乙醯基)-2-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼

於室溫將 TEA (0.101 mL)加入 2-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸(0.235 g)、2,2-二氟乙醯肼(0.104 g)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)- N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(0.275 g)及 DMF (5 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。該混合物以乙酸乙酯及水分液。有機層係經分離，以水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(0.279 g)。

MS：$[M-H]^-$ 481.0。

【0532】 J) 2-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

於 0℃ 將 DIPEA(305 μL)加入 N'-(二氟乙醯基)-2- (4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼(0.278 g)、4-甲基苯磺醯氯(0.336 g)及乙腈(5 mL)之混合物中。於室溫將該混合物攪拌 2.5 hr。將乙酸乙酯加至該混合物中，並以水及飽和鹽水洗滌該混合物，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(0.084 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.11-2.39 (4H, m), 3.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.74-4.52 (3H, m), 5.24 (1H, brs), 6.90 (1H, t, J = 51.8 Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.37-7.50 (1H, m), 8.25 (1H, dd, J = 7.3, 0.7 Hz), 8.41 (1H,

s)。

【0533】 實施例 561

2-((1RS,2RS)-2-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

【0534】 A) ((1RS,2RS)-2-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

於 80℃將 N'-羥基環丙烷甲脒(0.400 g)、((1RS,2RS)-2-氰基環己基)胺基甲酸第三丁酯(0.449 g)、1M 氯化鋅乙醚溶液(3 mL)、單水合 4-甲基苯磺酸(0.380 g)及 DMF (5 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(0.41 g)。

MS，測量值：208.2。

【0535】 B) (1RS,2RS)-2-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)環己胺鹽酸鹽

將 4M 氯化氫乙酸乙酯(5 mL)加入((1RS,2RS)-2-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(206 mg)與乙酸乙酯(5 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。在減壓下濃縮該反應混合物以得到標題化合物(163 mg)。所得目標產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$ 208.2。

【0536】 C) 2-((1RS,2RS)-2-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 DIPEA (0.349 mL)、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(192 mg)、(1RS,2RS)-2-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)環己胺鹽酸鹽(163 mg)及 DMF (2 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(2 mL)，並將該溶液於 100℃ 攪拌 2 hr。在減壓下濃縮該反應混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(40.3 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 382.1。

【0537】 D) 2-((1RS,2RS)-2-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼

於 60℃ 將單水合肼(0.102 mL)、2-((1RS,2RS)-2- (3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(40 mg)及甲醇(3 mL)之混合物攪拌 1 天。在減壓下濃縮該反應混合物以得到標題化合物(40.0 mg)。所得目標產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$ 382.1。

【0538】 E) 2-((1RS,2RS)-2-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將二氟乙酸酐(0.020 mL)、DIPEA(0.027 mL)、

2-((1RS,2RS)-2-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼(40 mg)及 THF(2 mL)之混合物攪拌 2 hr。將 4-甲基苯磺醯氯(200 mg)及 DIPEA(0.183 mL)加至其中，並將該混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮該反應混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(20 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.23-0.39 (1H, m), 0.52-0.68 (1H, m), 0.72-0.92 (2H, m), 1.20-1.69 (2H, m), 1.72-1.97 (6H, m), 2.10 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.39-3.53 (1H, m), 4.12-4.30 (1H, m), 4.48-4.73 (2H, m), 7.30-7.76 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz)。

【0539】 實施例 563

2-((3S,4R)-3-(5-氯-1H-苯并三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

【0540】 A) ((3S,4R)-3-((4-氯-2-硝基苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯

於 80℃將 4-氯-1-氟-2-硝基苯(1.843 g)、碳酸鉀(2.76 g)、((3S,4R)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸酯四氫呋喃-2-羧酸第三丁酯(3.32 g)及 DMF (35 mL)之混合物攪拌隔夜。將水加至該反應混合物中，以及藉由過濾收集所得固體以得到標題化合物(2.99 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (9H, s), 1.52-1.69 (1H, m), 1.81 (1H, dd, J = 13.5, 3.0 Hz), 3.24-3.31 (1H, m),

3.39-3.52 (1H, m), 3.52-3.79 (2H, m), 3.85 (1H, dt, J = 11.5, 3.8 Hz), 3.93 (1H, dd, J = 11.2, 3.9 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 9.3, 2.5 Hz), 7.97-8.07 (2H, m)。

【0541】 B) ((3S,4R)-3-((2-胺基-4-chloro苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯

於室溫將((3S,4R)-3-((4-氯-2-硝基苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(2.99 g)、鋅粉(5.26 g)及乙酸(80 mL)之混合物攪拌 1 hr。通過矽藻土過濾該混合物，以及濃縮濾液。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(2.36 g)。所得目標產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$ 342.0。

【0542】 C) ((3S,4R)-3-(5-氯-1H-苯并三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯

於 0℃將亞硝酸鈉(0.524 g)於水(5 mL)中之溶液加入((3S,4R)-3-((2-胺基-4-chloro 苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(2.36 g)、乙酸(5 mL)及水(25 mL)之混合物中。於相同溫度將該混合物攪拌 1 hr，將乙酸(20 mL)加至其中，並將該混合物於 80℃攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該反應混合物，以及將殘質溶解於乙酸乙酯。將該溶液加至 8M 氫氧化鈉水溶液中。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題

化合物(1.77 g)。

MS：$[M+H]^+$ 353.1。

【0543】 D) (3S,4R)-3-(5-氯-1H-苯并三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-4-胺鹽酸鹽

將 4M 氯化氫乙酸乙酯(10 mL)加入((3S,4R)-3-(5-氯-1H-苯并三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(1.77 g)與乙酸乙酯(10 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 天。在減壓下濃縮該混合物以得到標題化合物(1.451 g)。所得目標產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$ 253.1。

【0544】 E) 2-((3S,4R)-3-(5-氯-1H-苯并三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 DIPEA(0.523 mL)、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(0.287 g)、(3S,4R)-3-(5-氯-1H-苯并三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-4-胺鹽酸鹽(0.289 g)及 DMF (2 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(2 mL)，並將該溶液於 100℃ 攪拌 2 hr。在減壓下濃縮該反應混合物。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(0.25 g)。

MS：$[M+H]^+$ 427.1。

【0545】 F) 2-((3S,4R)-3-(5-氯-1H-苯并三唑-1-基)

四氫-2H-哌喃-4-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼

於 60℃ 將 2-((3S,4R)-3-(5-氯-1H-苯并三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(0.25 g)、單水合肼(0.568 mL)及甲醇(6 mL)之混合物攪拌 1 天。在減壓下濃縮該反應混合物以得到標題化合物(0.250 g)。所得目標產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$ 427.1。

【0546】 G) 2-((3S,4R)-3-(5-氯-1H-苯并三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將 2-((3S,4R)-3-(5-氯-1H-苯并三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-碳醯肼(250 mg)、二氟乙酸酐(0.109 mL)、DIPEA(0.153 mL)及 THF(5 mL)之混合物攪拌 2 hr。將 4-甲基苯磺醯氯(558 mg)及 DIPEA(0.511 mL)加至其中，並將該混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮該反應混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(149 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.06 (1H, d, J = 8.9 Hz), 2.23-2.39 (1H, m), 3.84 (1H, t, J = 11.4 Hz), 4.09-4.34 (3H, m), 4.48-4.79 (2H, m), 4.98 (1H, td, J = 11.4, 4.3 Hz), 5.55 (1H, td, J = 10.7, 4.8 Hz), 7.32-7.71 (2H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.09 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz)。

【0547】 實施例 564

1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-甲醯胺

【0548】 A) 2-(3-(甲氧基羰基)-4-甲基苯甲醯基)肼甲酸第三丁酯

於 95℃ 將 5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(12.11 g)、肼羧酸第三丁酯(8.29 g)、雙(二亞苄基丙酮)鈀(0)(1.51 g)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(別名：Xantophos)(1.51 g)、N,N-二環己基甲胺(17.8 mL)及環戊基甲基醚(300 mL)之混合物於一氧化碳氣氛(0.5 MPa)下攪拌 5 hr。藉由過濾移除催化劑，以及在減壓下濃縮濾液。所得殘質以異丙醚洗滌，所得殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯)純化，並以異丙醚與己烷之混合溶劑洗滌以得到標題化合物(13.4 g)。

MS：$[M-H]^-$ 306.9。

【0549】 B) 5-(肼基羰基)-2-甲基苯甲酸甲酯鹽酸鹽

於室溫將 4M 氯化氫環戊基甲基醚(200 mL)加入 2-(3-(甲氧基羰基)-4-甲基苯甲醯基)肼羧酸第三丁酯(13.4 g)中。將該混合物於室溫攪拌 3 天。藉由過濾收集所得固體，並乾燥以得到標題化合物(10.79 g)。

MS：$[M+H]^+$ 209.2。

【0550】 C) 5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯

於室溫將 DIPEA(3.57 mL)加入 5-(肼基羰基)-2-甲基苯甲酸甲酯鹽酸鹽(1 g)與 THF(40 mL)之混合物中。於 0℃

將二氟乙酸酐(0.762 mL)逐滴加至該反應混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。於室溫將 4-甲基苯磺醯氯(1.558 g)加至該反應溶液中，以及將該混合物攪拌隔夜。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.02 g)。

MS：$[M+H]^+$ 269.1。

【0551】 D) 2-(溴甲基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲酸甲酯

於室溫將 NBS (2.79 g)及 AIBN (0.171 g)加入 5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(2.8 g)與三氟甲苯(100 mL)之混合物中。於 90℃將該混合物於氬氣氛下攪拌 1 hr。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將 DIPEA(2.0 mL)加至所得殘質與 THF(100 mL)之混合物中。於 0℃將磷酸二乙酯(1.48 mL)逐滴加至該混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和氯化銨水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(3.19 g)。

MS：$[M+H]^+$ 347.1。

【0552】 E) 4,4-二氟-2-((2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於室溫將 1-(第三丁氧基羰基)-4,4-二氟哌啶-2-羧酸(400 mg)、2,2,2-三氟乙胺(299 mg)、HATU(1147 mg)、TEA(0.21 mL)及 DMF(6.0 mL)之混合物攪拌 3 天。於室溫將飽和鹽水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(425 mg)。

MS，測量值：247.2。

【0553】 F) 4,4-二氟-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-甲醯胺鹽酸鹽

於室溫將 4,4-二氟-2-((2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(453 mg)、4 N 氯化氫甲醇溶液(2 mL)及乙酸乙酯(5.23 mL)之混合物攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該反應溶液以得到標題化合物(320 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 247.1。

【0554】 G) 4,4-二氟-1-亞硝基-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-甲醯胺

於室溫將 4,4-二氟-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(220 mg)、亞硝酸鈉(161 mg)、乙酸(0.134 mL)及水(3.1 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將飽和鹽水加入該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。

殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(198 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 276.0。

【0555】 H) 1-胺基-4,4-二氟-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-甲醯胺

於 0℃將 4,4-二氟-1-亞硝基-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-甲醯胺(198 mg)、鋅(470 mg)、12N 鹽酸(60 μL)及乙醇(2.8 mL)之混合物攪拌 10 hr，以及濃縮該反應溶液。所得殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(168 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 262.2。

【0556】 I) 1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-甲醯胺

於室溫將 2-(溴甲基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲酸甲酯(115 mg)、1-胺基-4,4-二氟-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-甲醯胺(100 mg)、DIPEA(0.145 mL)及 DMF(1.3 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將飽和鹽水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。將所得殘質與乙酸(5 mL)之混合物於 80℃攪拌 3 hr。於室溫將飽和鹽水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯

/己烷)純化以得到標題化合物(10 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.08-2.25 (4H, m), 3.45-3.95 (4H, m), 4.40-4.79 (3H, m), 7.35-7.71 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.17 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 8.91 (1H, t, J = 6.4 Hz)。

【0557】 實施例 574

(2RS,3SR)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

【0558】 A) 2-(4-氟苯基)菸鹼酸甲酯

於室溫將(4-氟苯基)硼酸(11.84 g)及碳酸鉀(21.26 g)加入 2-氯菸鹼酸甲酯(13.20 g)、DME(75 mL)及水(75 mL)之混合物中。將肆(三苯基膦)鈀(0)(4.44 g)加入此混合物中，並將該混合物於 85℃攪拌 3 hr。將該混合物冷卻至室溫，通過矽藻土過濾，以乙酸乙酯洗滌，以及將濾液分液。水相層以乙酸乙酯萃取三次，所合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(15.9 g)。

MS：$[M+H]^+$ 231.9。

【0559】 B) (2SR,3RS)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽

將 5%鉑碳(1.24 g)加入 2-(4-氟苯基)菸鹼酸甲酯(5.34 g)、甲醇(30 mL)及 6 N 鹽酸(8 mL)之混合物中，並於 50

℃、3MPa將該混合物氫化3 hr，以及通過矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(6.57 g)。

MS：$[M+H]^+$ 238.0。

【0560】 C) (2SR,3RS)-2-(4-氟苯基)哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

於0℃將少量之碳酸鉀(2.99 g)加入(2SR,3RS)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽(5.92 g)、THF (20.0 mL)及水(20 mL)之混合物中，並將該混合物於相同溫度攪拌1 hr。於0℃將Boc_2O (5.66 g)於THF (5.0 mL)中之溶液加入此混合物中，並將該混合物於室溫攪拌4 hr。將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(6.70 g)。

MS, 測量值：238.1。

【0561】 D) (2SR,3SR)-2-(4-氟苯基)哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯

於室溫將甲醇鈉(28%甲醇溶液，7.25 mL)加入(2SR,3RS)-2-(4-氟苯基)哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(6.15 g)與甲醇(40.0 mL)之混合物中，並將該混合物於60℃攪拌隔夜。於0℃以1N鹽酸(20 mL)酸化該混合物，以及在減壓下蒸發甲醇。殘質使用水及乙酸乙酯分液。所分離之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(6.21 g)。所得目標產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS，測量值：238.1。

【0562】 E) (2SR,3SR)-1-(第三丁氧基羰基)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-羧酸

於室溫將 2N 氫氧化鈉水溶液(18.4 mL)逐滴加入(2SR,3SR)-2-(4-氟苯基)哌啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(6.20 g)、THF (15 mL)及甲醇(40 mL)之混合物中，並將該混合物於 60℃攪拌隔夜。於 0℃以 2N 鹽酸(20 mL)酸化該混合物，並使用水及乙酸乙酯進行該混合物之分配。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(5.90 g)。

MS，測量值：224.1。

【0563】 F) (2RS,3SR)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於室溫將 TEA (2.74 mL)加入(2SR,3SR)-1-(第三丁氧基羰基)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-羧酸(5.31 g)、DPPA(4.24 mL)及甲苯(50 mL)之混合物中，並將該混合物於 90℃攪拌 1.5 hr。將苯甲醇(3.40 mL)加至該混合物中，並將該混合物於 90℃攪拌隔夜。將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(4.558 g)。

MS，測量值：329.1。

【0564】 G) (2RS,3SR)-3-胺基-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於室溫將(2RS,3SR)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.2 g)、20%氫氧化鈀碳(約 50%含水產品，0.200 g)及乙酸乙酯(25 mL)之混合物於氫氣氛下攪拌隔夜。通過矽藻土過濾該混合物，以及在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(1.51 g)。

MS：$[M+H]^+$ 295.1。

【0565】 H) 2-((2RS,3SR)-1-(第三丁氧基羰基)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於室溫將 TEA (1.43 mL)加入(2RS,3SR)-3-胺基-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.51 g)、4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(1.52 g)及 DMF (18 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(18.0 mL)，以及將該溶液於 60℃攪拌 8 hr。濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(2.06 g)。

MS，測量值：413.1。

【0566】 I) (2RS,3SR)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 60℃將 2-((2RS,3SR)-1-(第三丁氧基羰基)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(2.05 g)、單水合肼(2.12 mL)、THF (2.0 mL)及甲醇(18 mL)之混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮該混合物。於室溫將二氟乙酸酐

(0.817 mL)逐滴加入所得殘質、TEA (1.22 mL)及 THF (20 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該混合物，以及將殘質溶解於 THF(20 mL)。於室溫將 TEA (4.87 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(1.25 g)加至該溶液中，並將該混合物攪拌 3 hr。於室溫將 4-甲基苯磺醯氯(1.25 g)加至此混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.59 g)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (9H, s), 1.59-1.71 (1H, m), 1.81-2.06 (3H, m), 3.00-3.17 (1H, m), 3.94-4.10 (1H, m),4.66-4.92 (3H, m), 5.20-5.38 (1H, m), 7.14-7.25 (2H, m), 7.35 (2H, dd, J = 8.6, 5.4 Hz), 7.40-7.75 (1H, m), 7.90 (1H, d, J =8.3 Hz), 8.22 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz)。

【0567】 實施例 575

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((2RS,3SR)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將(2RS,3SR)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.58 g)與 TFA(8.0 mL)之混合物攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該混合物，以及藉由使用乙酸乙酯/甲苯之共沸蒸發移除過量之 TFA。殘質從乙酸乙酯/異丙醚中固化以得到標題化合物(1.19 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.84-2.30 (4H, m), 3.13 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.42 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.40-4.61 (2H, m), 4.73 (2H, brs), 7.07-7.31 (2H, m), 7.35-7.74 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 9.11 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.47 (1H, d, J = 10.2 Hz)。

【0568】 實施例 579

1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-甲醯胺(光學異構物)

使用製備型 HPLC(CHIRALCEL OJ-H(DAICEL)，20 mmIDx250 mmL，流動相：己烷/乙醇 =650/350)進行 1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-甲醯胺(16.5 mg，外消旋物)之光學離析以得到標題之實施例 579 之化合物(7.8 mg，>99.9% ee，分析管柱：CHIRALCEL OJ-H (DAICEL)，4.6 mmIDx250 mmL，移動相：己烷/乙醇 = 650/350，滯留時間：7.018 min)及實施例 580 之化合物(8.8 mg，99.7% ee，分析管柱：CHIRALCEL OJ-H (DAICEL)，4.6 mmIDx250 mmL，移動相：己烷/乙醇 =650/350，滯留時間：11.761 min)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ2.08-2.60 (4H, m), 3.05-3.27 (1H, m), 3.34-4.31 (4H, m), 4.59 (2H, d, J = 15.7 Hz), 6.70-7.14 (1H, m), 7.35-7.58 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.1

Hz), 8.40 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.52 (1H, s)。

【0569】 實施例 581

N-((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2,3,3-四氟丙醯胺

於 0℃將草醯氯(0.052 mL)及 DMF(一滴)加至 2,2,3,3-四氟丙酸(87 mg)與 THF(3 mL)之混合物中。將該反應混合物於室溫攪拌 30 min。於室溫將 2-((1R,2S)-2-胺基-3,3-二氟環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(100 mg)與 DIPEA (0.227 mL)於 THF(1 mL)中之溶液加至其中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(128 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42-1.65 (1H, m), 1.86 (2H, d, J = 11.6 Hz), 1.95-2.26 (3H, m), 4.29-4.72 (3H, m), 4.75-4.97 (1H, m), 6.29-6.73 (1H, m), 7.34-7.77 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.20 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 9.67 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

【0570】 實施例 584

2-((2RS,3SR)-1-(二氟乙醯基)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

將 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((2RS,3SR)-

2-(4-氟苯基)哌啶-3-基)異吲哚啉-1-酮三氟乙酸鹽(100 mg)溶解於甲醇/乙酸乙酯中，以及使用甲醇/乙酸乙酯(1：4)將該溶液通過 NH 矽膠短填充柱。在減壓下濃縮濾液。於 0℃將二氟乙酸酐(0.034 mL)逐滴加入殘質、TEA(0.077 mL)及 THF (2.0 mL)之混合物中，並將該混合物攪拌隔夜。過濾該混合物，以及在減壓下濃縮濾液。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，粗產物從乙酸乙酯/己烷中固化以得到標題化合物(70.9 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.71-2.14 (4H, m), 3.35-3.56 (1H, m), 3.82-4.09 (1H, m), 4.76 (2H, s), 4.96 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.57 (1H, brs), 6.65-7.09 (1H, m), 7.20 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.37-7.78 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 8.30 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz)。

【0571】 實施例 586

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R*,2R*)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)

【0572】 A) 4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己-1-酮

於室溫將第三丁醇鈉(7.20 g)加入 4,4-二氟環己-1-酮(5.00 g)、2-溴吡啶(5.90 g)及 DMF(30 mL)之混合物中。於室溫將該混合物於氮氣氛下攪拌 0.5 hr。隨後，將乙酸鈀(II)(1.30 g)及二環己基(2',6'-二甲氧基-2-聯苯基)膦(4.60 g)加入該混合物中，並於 80℃將該混合物於氮氣氛下攪拌 19.5 hr。該混合物以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。

殘質矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化以得到標題化合物(2.00 g)。

MS：$[M+H]^+$ 212.1。

【0573】 B) N-[4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)亞環己基]羥胺

將羥胺鹽酸鹽(724 mg)及乙酸鈉(1.60 g)加入 4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己-1-酮(2.00 g)與甲醇(20 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 12 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(1.30 g)。

MS：$[M+H]^+$ 227.1。

【0574】 C) (1RS,2RS)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己-1-胺

於氮氣氛下將 10%鈀碳(50%含水產品，300 mg)加入 N-[4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)亞環己基]羥胺(1.10 g)與甲醇(20 mL)之混合物中。將該懸浮液於減壓下脫氣，並以氫取代若干次。於 50℃將該混合物於氫氣氛(15 psi)下攪拌 20 hr。過濾該混合物，以及在減壓下濃縮濾液。殘質藉由製備型 HPLC(管柱：C18，移動相：水(含有 0.05% (v/v)氨水(25 w/w%水溶液))/乙腈)純化以得到標題化合物(150 mg)及(1RS,2SR)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己-1-胺(160 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ1.55-1.72 (1H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.29 (3H, m), 2.85 (1H, td, J = 11.2, 4.8 Hz),

3.20 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.27-7.41 (2H, m), 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 4.4 Hz)。

(1RS,2SR)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己-1-胺

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ1.90-2.01 (2H, m), 2.03-2.32 (3H, m), 2.52-2.72 (1H, m), 3.27 (1H, d, J = 15.2 Hz), 3.44 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.24-7.39 (2H, m), 7.74-7.84 (1H, m), 8.47-8.56 (1H, m)。

【0575】 D) 2-[(1RS,2RS)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-羧酸甲酯

於 0℃將 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(240 mg)加入(1RS,2RS)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己-1-胺(200 mg)、DIPEA(582 μL)及 DMF(6 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 12 hr。於室溫將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(5 mL)，並將該溶液於 50℃攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該混合物，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至殘質中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(300 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 387.2。

【0576】 E) 2-[(1RS,2RS)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-碳醯肼

於室溫將單水合肼(302 μL)加入 2-[(1RS,2RS)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚

-5-羧酸甲酯(300 mg)與乙醇(10 mL)之混合物中，並將該混合物於 90℃ 攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該混合物以得到標題化合物(270 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 387.2。

【0577】 F) 6-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-[(1RS,2RS)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基]-2,3-二氫-1H-異吲哚啉-1-酮

於室溫將 DIPEA(304 μL)及二氟乙酸酐(180 μL)加入 2-[(1RS,2RS)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-碳醯肼(270 mg)與 THF (10 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 12 hr。該混合物以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化以得到 N'-(二氟乙醯基)-2-[(1RS,2RS)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-碳醯肼(300 mg)。於室溫將 DIPEA (225 μL)及 4-甲基苯磺醯氯(185 mg)加入 N'-(二氟乙醯基)-2-[(1RS,2RS)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-碳醯肼(300 mg)與 THF (5 mL)之混合物中。將該混合物於 50℃ 攪拌 12 hr。在減壓下濃縮該混合物。殘質以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由製備型 HPLC(管柱：C18，移動相：10 mM 碳酸氫銨水溶液(含有 0.04% (v/v)氨水(25 w/w%水溶液))/乙腈)純化以

得到標題化合物(100 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 447.2。

【0578】 G) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R*,2R*)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)

使用製備型 SFC(管柱：CHIRALPAK AD(DAICEL)，50 mmID×250 mmL，移動相：2-丙醇(含有 0.1% (v/v)氨水(25 w/w%水溶液))/CO_2)進行 6-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-[(1RS,2RS)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基]-2,3-二氫-1H-異吲哚啉-1-酮(100 mg)之光學離析以得到標題之實施例 586 之化合物(21.4 mg，99.9% ee，分析 SFC(管柱：Kromasil Amycoat (Eka Chemicals)，4.6 mmID×50 mmL，移動相：2-丙醇(含有 0.05% (v/v)二乙胺)/CO_2)，滯留時間：1.518 min)及實施例 589 之化合物(16.7 mg，99.9% ee，分析 SFC(管柱：Kromasil Amycoat (Eka Chemicals)，4.6 mmID×50 mmL，移動相：2-丙醇(含有 0.05% (v/v)二乙胺)/CO_2)，滯留時間：1.822 min)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.90-1.93 (1H, m), 2.12-2.35 (4H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 3.52 (1H, t, J = 11.2 Hz), 4.44-4.66 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J = 6.8, 5.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.40-7.69 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.03 (1H, s), 8.20 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.39 (1H, d, J = 4.0 Hz)。

【0579】 實施例 593

3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R,2R)-2-(吡啶-2-氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

【0580】 A) 2-((1R,2R)-2-((5-硝基吡啶-2-基)氧基)環己基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

於室溫將 60%氫化鈉(0.21 g)加入 2-氯-5-硝基吡啶(1.189 g)、2-((1R,2R)-2-羥基環己基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.226 g)及 THF(15 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 2 天。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.24 g)。

MS：$[M+H]^+$ 368.1。

【0581】 B) 2-((1R,2R)-2-((5-胺基吡啶-2-基)氧基)環己基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

於室溫將 2-((1R,2R)-2-((5-硝基吡啶-2-基)氧基)環己基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.24 g)、10%鈀碳(0.180 g)及 THF(35 mL)之混合物於氣球壓力下氫化隔夜。藉由過濾移除催化劑，以及在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(1.05 g)。所得目標產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$ 338.1。

【0582】 C) 2-((1R,2R)-2-(吡啶-2-基氧基)環己基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

於 0℃將濃鹽酸(0.209 mL)加至 2-((1R,2R)-2-((5-胺基

吡啶-2-基)氧基)環己基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(337 mg)、乙酸(4 mL)及水(1 mL)之混合物中。於相同溫度將亞硝酸鈉(103 mg)加至其中，隨後將 50%次磷酸水溶液(2.072 mL)加至其中。將該混合物於室溫攪拌 3 天。於室溫將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(296 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 323.1。

【0583】 D) (1R,2R)-2-(吡啶-2-基氧基)環己胺

於 70℃將 2-((1R,2R)-2-(吡啶-2-基氧基)環己基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(296 mg)、單水合肼(0.445 mL)及乙醇(9 mL)之混合物攪拌 2 hr。在減壓下濃縮該反應混合物。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(153 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 193.2。

【0584】 E) 5-側氧基-6-((1R,2R)-2-(吡啶-2-基氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯

於室溫將 2-(溴甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(302 mg)、碳酸銫(519 mg)、(1R,2R)-2-(吡啶-2-基氧基)環己胺(153 mg)及 DMF(8 mL)之混合物攪拌 3 hr。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(8.00 mL)，並將該溶液於

100℃攪拌2 hr。在減壓下濃縮該反應溶液，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(138 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 382.1。

【0585】 F) 5-側氧基-6-((1R,2R)-2-(吡啶-2-基氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-碳醯肼

於 60℃將單水合肼(0.351 mL)、5-側氧基-6-((1R,2R)-2-(吡啶-2-基氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯(138 mg)及甲醇(4 mL)之混合物攪拌1天。在減壓下濃縮該反應混合物以得到標題化合物(133 mg)。所得目標產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$ 368.1。

【0586】 G) 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R,2R)-2-(吡啶-2-基氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

於 0℃將二氟乙酸酐(0.068 mL)加至 DIPEA(0.190 mL)、5-側氧基-6-((1R,2R)-2-(吡啶-2-基氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-碳醯肼(133 mg)及 THF(4 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌1 hr。將4-甲基苯磺醯氯(104 mg)及 DIPEA(0.190 mL)加至其中，並將該混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮該反應混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(22 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38-1.61 (3H, m), 1.76-1.93 (4H, m), 2.18 (1H, d, J = 10.9 Hz), 4.26-4.43 (1H, m), 4.47-4.77 (2H, m), 5.34-5.49 (1H, m), 6.58 (1H, dt, J = 8.3, 0.8 Hz), 6.72 (1H, ddd, J = 7.1, 5.1, 0.9 Hz), 7.37-7.77 (2H, m), 7.89-7.95 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.30 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0587】 實施例 595

2-(4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

【0588】 A)5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-側氧基戊酸苄酯

於室溫將 CDI(3.22 g)加入 3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(3.01 g)與 THF (40 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 2 hr，將氯化鎂(粉末，1.52 g)及 3-(苄氧基)-3-側氧基丙酸鉀(5.48 g)加至其中，以及將所得混合物於室溫攪拌 3 天。於室溫以 1N 鹽酸(33 mL)及水(50 mL)中和該反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以 1N 鹽酸及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到標題化合物(5.08 g)。

MS：$[M-H]^-$ 319.9。

【0589】 B) (2E)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((5-氟吡啶-2-基)亞甲基)-3-側氧基戊酸苄酯與(2Z)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((5-氟吡啶-2-基)亞甲基)-3-側氧基戊酸苄酯之混合物

使用汀-史塔克分水器(Dean-Stark trap)將 5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-側氧基戊酸苄酯(2.73 g)、5-氟吡啶-2-甲醛(1.04 g)、哌啶(0.084 mL)、乙酸(0.048 mL)及甲苯(150 mL)之混合物於共沸條件下回流 3 hr。在減壓下濃縮該反應溶液，所得殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(2.553 g)。

MS：$[M-H]^-$ 427.1。

【0590】 C) 5'-氟-4-羥基-5,6-二氫-2,2'-聯吡啶-1,3(2H)-二羧酸 3-苄酯 1-第三丁酯

於室溫將 TFA(5 mL)加入(2E)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((5-氟吡啶-2-基)亞甲基)-3-側氧基戊酸苄酯與(2Z)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((5-氟吡啶-2-基)亞甲基)-3-側氧基戊酸苄酯之混合物(2.46 g)中。將該混合物於室溫攪拌 30 min，以及濃縮該反應溶液。於室溫將 TEA(2.4 mL)加入所得殘質與 THF (15 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 2 hr，以及在室溫將 Boc_2O (2.0 mL)加至其中。於室溫將所得混合物攪拌 3 天，以及濃縮該反應溶液。所得殘質以乙酸乙酯及水分配。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.73 g)。

MS：$[M+H]^+$ 429.2。

【0591】 D) 2-(5-氟吡啶-2-基)-4-側氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於室溫將 5'-氟-4-羥基-5,6-二氫-2,2'-聯吡啶-1,3(2H)-

二羧酸 3-苄酯 1-第三丁酯(1.73 g)、10%鈀碳(55%含水產品，0.39 g)及乙醇(68 mL)之混合物於氣球壓力下氫化 15 hr。藉由過濾移除催化劑，以及在減壓下濃縮濾液。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(0.761 g)。

MS：$[M+H]^+$ 295.2。

【0592】 E) 4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 0℃將三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(3.7 mL)加入 2-(5-氟吡啶-2-基)-4-側氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.731 g)與甲苯(20 mL)之混合物中。於室溫將該混合物於氮氣氛下攪拌 3 天。於 0℃將飽和氯化銨水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH 乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(0.283 g)。

MS：$[M+H]^+$ 317.2。

【0593】 F) 1-氧雜-2-氮雜螺[2.5]辛烷

於分液漏斗中將環己酮(11 mL)、氨水(25 w/w%，2 mL)、甲苯(68 mL)、水(42 mL)及冰(25 g)之混合物劇烈搖動 5 min。將次氯酸鈉水溶液(35 mL)加至所得混合物中，並將該混合物再劇烈搖動 5 min。有機層係經分離，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾以得到總化合物之甲苯溶液。所得甲苯溶液係不經進一步之純化而用作 0.28M 溶液。

【0594】 G) 4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-胺

於室溫將 4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(281 mg)與 4N 氯化氫 CPME 溶液(5 mL)之混合物攪拌 2 hr。向該反應溶液中加入甲醇(2 mL)，將該混合物於室溫再攪拌 17 hr，以及濃縮該反應溶液。殘質以飽和碳酸氫鈉水溶液中和，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化以得到 4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-2-基)哌啶(131 mg)。於室溫向所得 4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-2-基)哌啶(128 mg)中加入 1-氧雜-2-氮雜螺[2.5]辛烷之 0.28M 甲苯溶液(3.0 mL)。將該混合物於室溫攪拌 3 天。在減壓下濃縮該混合物，將殘質溶解於甲醇(2 mL)，以及在室溫將 2N 鹽酸(2 mL)加至其中。將該混合物於 55℃ 攪拌 17 hr。在減壓下濃縮該混合物。向殘質中加入 THF (3 mL)及 TEA (0.5 mL)，將該混合物加載於矽膠(NH，約 3.5 g)上，以及藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(64.1 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 232.2。

【0595】 H) 2-(4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

於 0℃ 將 2-(溴甲基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲酸甲酯(90 mg)與 DMA (0.5 mL)之混合物逐滴加至 4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-胺(64 mg)、DIPEA (70 μL)及二甲基乙醯胺(1 mL)之混合物中。於室溫將該混合物

於氮氣氛下攪拌 40 hr，以及使用乙酸乙酯及水進行該反應溶液之分液。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(5 mL)，將該溶液於 60℃ 攪拌 3 hr，以及濃縮該反應溶液。所得殘質以乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液分配。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(72.4 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.17-2.69 (2H, m), 2.28 (2H, t, J = 12.0 Hz), 3.21-3.30 (1H, m), 3.38-4.96 (2H, m), 4.43 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.97-5.63 (1H, m), 6.91 (1H, t, J = 51.6 Hz), 7.17-7.59 (2.5H, m), 7.46 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.18-8.55 (0.5H, m), 8.27 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.41 (1H, s)。

【0596】 實施例 598

N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺

【0597】 A) ((1R,2S)-3,3-二氟環己烷-1,2-二基)雙胺基甲酸苄酯第三丁酯

於 0℃ 將氯甲酸苄酯(0.684 mL)加入((1R,2S)-2-胺基-3,3-二氟環己基)胺基甲酸第三丁酯(923 mg)、碳酸鉀(1.53 g)及 THF(10 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。藉由過濾移除沈澱，在減壓下濃縮濾液，殘質藉由矽

膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.41 g)。

MS，測量值：285.1。

【0598】 B) ((1S,6R)-6-胺基-2,2-二氟環己基)胺基甲酸苄酯

於室溫將((1R,2S)-3,3-二氟環己烷-1,2-二基)雙胺基甲酸苄酯第三丁酯(1.41 g)與 TFA (10 mL)之混合物攪拌 30 min。在減壓下濃縮該混合物。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(877 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 285.1。

【0599】 C) 6-((1R,2S)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-3,3-二氟環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯

於室溫將 2-(溴甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(1.01 g)加入((1S,6R)-6-胺基-2,2-二氟環己基)胺基甲酸苄酯(867 mg)、碳酸銫(1.99 g)及 DMF(2 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。於 0℃將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。於室溫將殘質溶解於乙酸(2.0 mL)，並將該混合物於 60℃攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(850 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 474.1。

【0600】 D) ((1S,6R)-2,2-二氟-6-(3-(肼基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸苄酯

於室溫將單水合肼(1.75 mL)加入 6-((1R,2S)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-3,3-二氟環己基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯(850 mg)與 THF(10 mL)/甲醇(10 mL)之混合物中。將該混合物於 80℃攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該混合物，以及使用甲苯共沸以得到標題化合物(754 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 460.2。

【0601】 E) ((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)胺基甲酸苄酯

於 0℃將二氟乙酸酐(0.408 mL)加入((1S,6R)-2,2-二氟-6-(3-(肼基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸苄酯(754 mg)、DIPEA(1.15 mL)及 THF(15 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 30 min。隨後，於 0℃將 DIPEA(1.15 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(626 mg)加至該反應混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。於 0℃將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(580 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 520.1。

【0602】 F) 6-((1R,2S)-2-胺基-3,3-二氟環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

於室溫將((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)胺基甲酸苄酯(0.90 g)、10%鈀碳(0.184 g)及甲醇(15 mL)之混合物於氣球壓力下氫化 2 hr。藉由過濾移除催化劑，以及在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(586 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 386.1。

【0603】 G) N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺

於 0℃ 將草醯氯(0.239 mL)及 DMF(一滴)加入 2,2-二氟丙酸(300 mg)及 THF(15 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。隨後，於 0℃ 將 6-((1R,2S)-2-胺基-3,3-二氟環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(350 mg)、DIPEA(0.952 mL)及 THF(5 mL)之混合物加至該反應混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。於 0℃ 將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化，所

得固體從乙酸乙酯/己烷中結晶以得到標題化合物(121 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.36-1.65 (4H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 1.94-2.24 (3H, m), 4.40 (1H, td, J = 11.8, 4.0 Hz), 4.52 (1H, d, J = 18.4 Hz), 4.66-4.97 (2H, m), 7.59 (1H, t, J = 51.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.94 (1H, d, J = 9.4 Hz), 9.40 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

粉末 X 射線晶體繞射圖(繞射角 2θ):11.7°, 12.5°, 14.3°, 16.1°, 18.1°, 18.4°, 21.1°, 21.6°, 26.1°。

【0604】 實施例 601

N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-2,2,3,3-四氟丙醯胺

於 0℃將草醯氯(0.052 mL)及 DMF(一滴)加入 2,2,3,3-四氟丙酸(87 mg)與 THF(3 mL)之混合物中。將該反應混合物於室溫攪拌 30 min，以及在室溫將 6-((1R,2S) -2-胺基-3,3-二氟環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(100 mg)、DIPEA (0.227 mL)及 THF(1 mL)之混合物加至其中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(124 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.54 (1H, d, J = 13.2 Hz), 1.80-1.95 (2H, m), 2.02 (1H, d, J = 16.2 Hz), 2.10-2.27 (2H, m), 4.32-4.79 (3H, m), 4.79-5.01 (1H, m), 6.28-6.75 (1H, m), 7.38-7.79 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.71 (1H, d, J = 9.3 Hz)。

【0605】 實施例 604

1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟哌啶-2-羧酸苄酯

【0606】 A) 4,4-二氟哌啶-1,2-二羧酸 2-苄酯 1-第三丁酯

於室溫將 1-(第三丁氧基羰基)-4,4-二氟哌啶-2-羧酸(2.0 g)、溴苄(0.986 mL)、碳酸銫(3.69 g)及 DMF(30 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將飽和鹽水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(1.99 g)。

MS, 測量值：256.2。

【0607】 B) 4,4-二氟哌啶-2-羧酸苄酯鹽酸鹽

於室溫將 4,4-二氟哌啶-1,2-二羧酸 2-苄酯 1-第三丁酯(1.99 g)、4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(3 mL)及乙酸乙酯(22.4 mL)之混合物攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該反應溶液以得到標題化合物(1.9 g)。

MS：$[M+H]^+$ 256.2。

【0608】 C) 4,4-二氟-1-亞硝基哌啶-2-羧酸苄酯

於室溫將 4,4-二氟哌啶-2-羧酸苄酯鹽酸鹽(359 mg)、乙酸(0.242 mL)、亞硝酸鈉(291 mg)及水(5.6 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將飽和鹽水加至該混合中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(361 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 285.2。

【0609】 D) 1-胺基-4,4-二氟哌啶-2-羧酸苄酯

於 0℃將 4,4-二氟-1-亞硝基哌啶-2-羧酸苄酯(35 mg)、鋅(40.3 mg)、12N 鹽酸(51 μL)及乙醇(10 mL)之混合物攪拌 3 hr。藉由過濾移除不溶之材料，以及在減壓下濃縮濾液。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(30 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 271.2。

【0610】 E) 1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟哌啶-2-羧酸苄酯

於室溫將 2-(溴甲基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲酸甲酯(411 mg)、1-胺基-4,4-二氟哌啶-2-羧酸苄酯(320 mg)、DIPEA(0.414 mL)及 DMF(2 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將飽和鹽水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。向殘質中加入乙酸(2

mL)，並將該混合物於 50℃ 攪拌 3 hr。於室溫將飽和鹽水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(318 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 505.2。

【0611】 實施例 610

2-(4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)

使用製備型 HPLC(管柱：CHIRALPAK AS-H (VG001)，20 mmIDx250 mmL，移動相：己烷/乙醇/二乙胺(750/250/1))進行 2-(4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(81.1 mg，外消旋物)之光學離析以得到標題之實施例 610 之化合物(31.2 mg，>99.9% ee，分析 HPLC (管柱：CHIRALPAK AS-H (VG001)，4.6 mmIDx250 mmL，移動相：己烷/乙醇/二乙胺(750/250/1)，滯留時間：7.159 min)及實施例 612 之化合物(27.4 mg，>99.9% ee，分析 HPLC (管柱：CHIRALPAK AS-H (VG001)，4.6 mmIDx250 mmL，移動相：己烷/乙醇/二乙胺(750/250/1)，滯留時間：16.296 min)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09-1.38 (2H, m), 2.13-2.72 (3H, m), 3.21-3.33 (1H, m), 3.64-4.77 (1.5H, m), 4.44 (1H, d, J = 16.9 Hz), 5.18-5.62 (0.5H, m), 6.91 (1H, t, J = 51.7

Hz), 7.12-7.95 (2H, m), 7.47 (1H, brs), 8.18-8.57 (1H, m), 8.27 (1H, dd, J = 7.8, 0.7 Hz), 8.41 (1H, d, J = 1.0 Hz)。

【0612】 實施例 618

(2RS,3RS)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

【0613】 A) (2SR,3RS)-1-(第三丁氧基羰基)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-羧酸

於 80℃ 將(2SR,3RS)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-羧酸甲酯鹽酸鹽(1.03 g)與 6 N 鹽酸(20 mL)之混合物攪拌 5 hr。以 8N 氫氧化鈉水溶液中和該混合物。於 0℃ 將 THF(20 mL)、DIPEA(1.97 mL)及 Boc_2O(1.05 mL)加至該反應混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。以 2N 鹽酸將該混合物之 pH 調節為 3 至 4，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(798 mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28-1.42 (9H, m), 1.57-1.96 (3H, m), 2.53-2.72 (1H, m), 2.78-3.02 (1H, m), 3.32 (1H, brs), 3.80 (1H, d, J = 12.7 Hz), 5.68 (1H, brs), 7.00-7.46 (4H, m), 12.57 (1H, brs)。

【0614】 B) (2RS,3RS)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於室溫將 DPPA(0.527 mL)加入(2SR,3RS)-1-(第三丁

氧基羰基)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-羧酸(661 mg)、TEA(0.341 mL)及甲苯(20 mL)之混合物中。將該混合物於 80℃ 攪拌 2 hr。隨後，於室溫將苯甲醇(0.423 mL)加至該反應混合物中。將該混合物於 80℃ 攪拌 10 hr。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(596 mg)。

MS, 測量值：329.1。

【0615】 C) (2RS,3RS)-3-胺基-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於室溫將(2RS,3RS)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(680 mg)、10%鈀碳(169 mg)及甲醇(20 mL)之混合物於氣球壓力下氫化 1 hr。藉由過濾移除催化劑，以及在減壓下濃縮濾液。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(286 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 295.1。

【0616】 D) 2-[(2RS,3RS)-1-(第三丁氧基羰基)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-羧酸甲酯

於室溫將 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(286 mg)加入(2RS,3RS)-3-胺基-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(323 mg)、DIPEA(0.522 mL)及 DMF(20 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。在減壓下濃縮該反應溶液。所得

殘質以乙酸乙酯-飽和碳酸氫鈉水溶液進行分液。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。向所得殘質中加入乙酸(10 mL)。將該混合物於 60℃攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該混合物，所得殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(397 mg)。

MS, 測量值：369.1。

【0617】 E) (2RS,3RS)-2-(4-氟苯基)-3-[6-(肼基羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

於室溫將單水合肼(0.826 mL)加入 2-[(2RS,3RS)-1-(第三丁氧基羰基)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-羧酸甲酯(397 mg)與 THF(5 mL)/甲醇(5 mL)之混合物中。將該混合物回流 3 hr，以及在減壓下濃縮。使用甲苯將所得殘質進行共沸蒸發以得到標題化合物(375 mg)。

MS, 測量值：369.1。

【0618】 F) (2RS,3RS)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 0℃將二氟乙酸酐(0.149 mL)加入(2RS,3RS)- 2-(4-氟苯基)-3-[6-(肼基羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(375 mg)、DIPEA(0.419 mL)及 THF(10 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 30 min。隨後，於 0℃將 DIPEA(0.419 mL)及 4-甲基苯磺醯氯(229

mg)加至該反應混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。於 0℃將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(314 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (9H, s), 1.94-2.13 (4H, m), 2.99 (1H, d, J = 18.5 Hz), 3.35-3.53 (1H, m), 3.92-4.03 (1H, m), 4.30-4.60 (2H, m), 5.41 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.02 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, dd, J = 8.7, 5.5 Hz), 7.39-7.78 (2H, m), 8.21 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz), 8.25 (1H, d, J = 0.8 Hz)。

【0619】 實施例 619

((1R,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)胺基甲酸苄酯

【0620】 A) ((1R,2R)-3,3-二氟環己烷-1,2-二基)雙胺基甲酸苄酯第三丁酯

於 0℃將苯甲醇(0.402 mL)加入((1R,2R)-2-胺基-3,3-二氟環己基)胺基甲酸第三丁酯(587 mg)、碳酸鉀(972 mg)及 THF (10 mL)之混合物中。將該反應混合物於室溫攪拌隔夜。藉由過濾移除不溶之材料，以及在減壓下濃縮濾液。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(701 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.28-1.68 (13H, m),

1.71-1.91 (1H, m), 2.00-2.22 (1H, m), 3.59 (1H, brs), 4.25 (1H, brs), 4.49 (1H, s), 4.76 (1H, s), 5.06 (2H, dd, J = 19.0, 12.7 Hz), 7.35-7.40 (5H, m)。

【0621】 B) 2-((1R,2R)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-3,3-二氟環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯

於 0℃ 將 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(10 mL)加入((1R,2R)-3,3-二氟環己烷-1,2-二基)雙胺基甲酸苄酯第三丁酯(701 mg)中。將該混合物於室溫攪拌 30 min，以及在減壓下濃縮。於室溫將 DIPEA(1.27 mL)及 4-(溴甲基)間苯二甲酸二甲酯(576 mg)加入粗產物與 DMF(10 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌隔夜。濃縮該反應溶液，所得殘質以乙酸乙酯-飽和碳酸氫鈉水溶液分液。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(728 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 459.1。

【0622】 C) ((1R,6R)-2,2-二氟-6-(6-(肼基羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸苄酯

於室溫將單水合肼(1.55 mL)加入 2-((1R,2R)-2- (((苄氧基)羰基)胺基)-3,3-二氟環己基)-3-側氧基異吲哚啉-5-羧酸甲酯(728 mg)與 THF (10 mL)/甲醇(10 mL)之混合物中。將該混合物回流 10 hr，以及在減壓下濃縮。使用甲苯對所得殘質進行共沸蒸發以得到標題化合物(698 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 459.2。

【0623】 D) ((1R,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)胺基甲酸苄酯

於0℃將二氟乙酸酐(0.284 mL)加入((1R,6R)-2,2-二氟-6-(6-(肼基羰基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸苄酯(698 mg)、DIPEA(0.798 mL)及THF(10 mL)之混合物中。將該混合物於0℃攪拌30 min。隨後，於0℃將DIPEA(0.798 mL)及4-甲基苯磺醯氯(435 mg)加至該反應混合物中。將該反應混合物回流5 hr，於0℃將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(533 mg)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.53 (1H, d, J = 13.0 Hz), 1.73-2.31 (6H, m), 4.28-4.57 (3H, m), 4.61-4.78 (1H, m), 4.78-4.89 (1H, m), 4.93-5.07 (1H, m), 7.12-7.28 (4H, m), 7.39-7.78 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.01 (1H, d, J = 10.2 Hz), 8.23 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 7.9 Hz)。

【0624】 實施例620

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((2RS,3RS)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將(2RS,3RS)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(314 mg)與TFA(5 mL)之混合物攪拌1 hr。在減

壓下濃縮該反應混合物，以及使用甲苯進行共沸蒸發。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(193 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.63 (1H, d, J = 13.0 Hz), 1.93-2.13 (3H, m), 2.67-2.90 (2H, m), 3.21-3.30 (1H, m), 4.07 (1H, d, J = 1.1 Hz), 4.66 (1H, brs), 4.91 (1H, d, J = 19.4 Hz), 5.21 (1H, d, J = 19.4 Hz), 6.86-7.00 (2H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.35-7.75 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz)。

【0625】 實施例 622

1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟-N-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌啶-2-甲醯胺

【0626】 A) 1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟哌啶-2-羧酸

於室溫將 1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟哌啶-2-羧酸苄酯(305 mg)、10%鈀碳(含水產品，32.2 mg)及乙醇(5 mL)之混合物於氣球壓力下氫化 3 hr。藉由過濾移除催化劑，以及在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(251 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 415.2。

【0627】 B) 1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟-N-

(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌啶-2-甲醯胺

於室溫將 1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟哌啶-2-羧酸(50 mg)、HATU(59.7 mg)、TEA(0.037 mL)、2,2,3,3,3-五氟丙-1-胺(27.0 mg)及 DMF(1.0 mL)之混合物攪拌隔夜。於室溫將飽和鹽水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(21 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.11-2.65 (4H, m), 3.08-3.25 (1H, m), 3.30-3.72 (3H, m), 3.88-4.09 (2H, m), 4.49-4.68 (2H, m), 6.79-7.09 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.31-8.45 (1H, m), 8.54 (1H, s)。

【0628】 實施例 624

2-((2RS,3RS)-1-(二氟乙醯基)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮

於 0℃將二氟乙酸酐(0.030 mL)加入 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((2RS,3RS)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-基)異吲哚啉-1-酮(70 mg)、DIPEA(0.086 mL)及 THF(2 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。於 0℃將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(76.2 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.85 (1H, d, J = 12.9 Hz), 2.00-2.33 (3H, m), 3.02-3.30 (1H, m), 3.57-3.80 (1H, m), 3.85-4.03 (1H, m), 4.33-4.64 (2H, m), 5.86 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.58-7.01 (1H, m), 7.01-7.16 (2H, m), 7.28-7.86 (4H, m), 8.08-8.32 (2H, m)。

【0629】 實施例 628

N-((1R,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2,3,3-四氟丙醯胺

於 0℃將草醯氯(0.036 mL)及 DMF(一滴)加入 2,2,3,3-四氟丙酸(0.039 mL)與 THF(2 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 30 min。隨後，於 0℃將 2-((1R,2R)-2-胺基-3,3-二氟環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(80 mg)、DIPEA(0.182 mL)及 THF(2 mL)之混合物加至該反應混合物中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr。於 0℃將飽和碳酸氫鈉水溶液加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(67.4 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.59 (1H, d, J = 12.6 Hz), 1.79-1.98 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.13-2.41 (2H, m), 4.35-4.53 (2H, m), 4.74 (1H, d, J = 18.4 Hz), 4.93 (1H, brs), 6.38-6.82 (1H, m), 7.35-7.78 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.9

Hz), 8.21 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 9.43 (1H, d, J = 10.2 Hz)。

【0630】 實施例 630

6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮

【0631】 A) 6-(((三氟甲基)磺醯基)氧)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸苄酯

於氮氣氛下，於-60℃將 2-側氧基哌啶-1-羧酸苄酯(11.18 g)與 THF(100 mL)之混合物逐滴加至 1M 雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀 THF 溶液(59.9 mL)與 THF(300 mL)之混合物中。將該混合物於-60℃攪拌 90 min，以及將 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺醯基)甲磺醯胺(21.40 g)及 THF (80 mL)逐滴加至其中。於-60℃將該混合物於氮氣氛下攪拌 1 hr，溫暖至室溫，以及在室溫攪拌隔夜。將 10%氫氧化鈉水溶液(200 mL)加至該混合物中，並以乙醚萃取該混合物三次。有機層係經分離，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(11.81 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.74-1.81 (2H, m), 2.27 (2H, td, J = 6.7, 3.9 Hz), 3.65-3.70 (2H, m), 5.21 (2H, s), 5.33 (1H, t, J = 3.9 Hz), 7.31-7.40 (5H, m)。

【0632】 B) 6'-甲基-5,6-二氫-2,3'-聯吡啶-1(4H)-羧酸苄酯

於 100℃將 6-(((三氟甲基)磺醯基)氧)-3,4-二氫吡啶

-1(2H)-羧酸苄酯(3.09 g)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(2.78 g)、雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II)(0.599 g)、2M 碳酸鈉水溶液(10.57 mL)及 DME(30 mL)之混合物進行微波輻照 1 hr。於室溫將該反應混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(2.59 g)。

MS：$[M+H]^+$ 309.2。

【0633】 C) 2-甲基-5-(哌啶-2-基)吡啶

於 60℃將 6'-甲基-5,6-二氫-2,3'-聯吡啶-1(4H)- 羧酸苄酯(2.59 g)、甲酸銨(2.65 g)、10%鈀碳(50%含水產品，300 mg)及乙醇(20 mL)之混合物進行微波輻照 2 hr。藉由過濾移除催化劑，以及在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(1.87 g)。所得目標產物係不經進一步之純化而用於下一反應中。

MS：$[M+H]^+$ 177.2。

【0634】 D) 2-(6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-胺二鹽酸鹽

於 80℃將 2-甲基-5-(哌啶-2-基)吡啶(900 mg)與 0.23 M 1-氧雜-2-氮雜螺[2.5]辛烷甲苯溶液(22.2 mL)之混合物攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該反應溶液，以及將 1N 鹽酸(20 mL)加至其中。將該混合物於室溫攪拌 1 hr，隨後於 60℃攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該混合物以得到標題化合物(955 mg)。所得目標產物係不經進一步之純化而用於下一反應

中。

MS：$[M+H]^+$ 192.2。

【0635】 E) 6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮

於室溫將 DIPEA (0.946 mL)加入 2-(溴甲基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲酸甲酯(188 mg)、2-(6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-胺二鹽酸鹽(478 mg)及 N,N-二甲基乙醯胺(20 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 3 天。於室溫將 N-(2-胺基乙基)乙-1,2-二胺(0.236 mL)加入該混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 1 hr。該混合物以飽和鹽水/水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及在減壓下濃縮。向殘質中加入乙酸(15 mL)，並將該混合物於 80℃ 攪拌 1 hr。濃縮該混合物，殘質藉由 HPLC(管柱：C18，移動相：水(含有 0.1%(v/v)TFA)/乙腈(含有 0.1% TFA))純化。通過 StratoSpheres SPE (PL-HCO3 MP-樹脂)過濾所得餾分，以及在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(36 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 363 K) δ 1.34-1.53 (1H, m), 1.57-1.72 (1H, m), 1.74-1.86 (4H, m), 2.30 (3H, s), 3.20 (1H, br d, J = 10.5 Hz), 3.30-3.44 (1H, m), 4.14-4.30 (1H, m), 4.35-4.50 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.45 (1H, t, J = 51.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.1, 2.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0636】 實施例 633

1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(4-氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)

【0637】 A) 2-胺基-1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(4-氟苯基)-DL-蘇型戊五醇

於室溫將碳酸銫(3.27 g)加入 3-氧雜-7-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-酸第三丁酯(1.00 g)、4-氟苯酚(844 mg)及乙腈(20 mL)之混合物中。將該混合物於 80℃攪拌 12 hr。透過矽藻土過濾該混合物，以及在減壓下濃縮濾液。將殘質溶解於乙酸乙酯(15 mL)與 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(15 mL)之混合物中，並將該溶液於室溫攪拌 2 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質藉由 HPLC (管柱：C18，移動相：水(含有 0.05% (v/v)氨水(25 w/w%水溶液))/乙腈)及矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化以得到標題化合物(540 mg)。

MS：[M+H]+ 212.2。

【0638】 B) 1,5-去水-2,4-二去氧-2-[3-(乙氧基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-3-O-(4-氟苯基)-DL-蘇型戊五醇

於 0℃將 2-(溴甲基)吡啶-3,5-二酸二乙酯(587 mg)加入 2-胺基-1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(4-氟苯基)-DL-蘇型戊五醇(490 mg)、DIPEA(1.21 mL)及 DMF(16 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 5 hr。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，

以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(20 mL)，並將該溶液於 65℃攪拌 2 hr。在減壓下濃縮該混合物。將殘質溶解於乙酸乙酯，並以 10%飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌該溶液，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化以得到標題化合物(340 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 401.3。

【0639】 C) 1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(4-氟苯基)-2-[3-(肼羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-DL-蘇型戊五醇

於 100℃將 1,5-去水-2,4-二去氧-2-[3-(乙氧基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-3-O- (4-氟苯基)-DL-蘇型戊五醇(310 mg)、單水合肼(775 mg)及乙醇(20 mL)之混合物攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該混合物，向殘質中加入水，以及藉由過濾收集所沈澱之固體以得到標題化合物(280 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 387.2。

【0640】 D) 1,5-去水-2,4-二去氧-2-{3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基}-3-O-(4-氟苯基)-DL-蘇型戊五醇

於 0℃將二氟乙酸酐(65 μL)逐滴加入 1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(4-氟苯基)-2-[3-(肼羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-DL-蘇型戊五醇(100 mg)、DIPEA(0.14 mL)及 THF(6 mL)之混合物中。將該混合物於

室溫攪拌 12 hr。在減壓下濃縮該混合物，以及藉由製備型 HPLC(管柱：C18，移動相：10 mM 碳酸氫銨水溶液/乙腈)純化殘質以得到標題化合物(100 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 447.2。

【0641】 E) 1,5-去水-2,4-二去氧-2-{3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基}-3-O-(4-氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)

使用製備型 SFC(管柱：CHIRALCEL OJ (DAICEL)，30 mmIDx250 mmL，移動相：甲醇(含有 0.1% (v/v)氨水(25 w/w%水溶液))/CO_2)進行1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(4-氟苯基)-DL-蘇型戊五醇(100 mg)之光學離析以得到標題之實施例 633 之化合物(40.3 mg，98.1% ee，分析 SFC(管柱：CHIRALCEL OJ-3 (DAICEL)，4.6 mmIDx50 mmL，移動相：甲醇(含有 0.05% (v/v)二乙胺)/CO_2)，滯留時間：1.838 min)及實施例 632 之化合物(30.4 mg，99.9% ee，分析 SFC (管柱：CHIRALCEL OJ-3(DAICEL)，4.6 mmIDx50 mmL，移動相：甲醇(含有 0.05% (v/v)二乙胺)/CO_2)，滯留時間：1.685 min)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62-1.68 (1H, m), 2.17-2.22 (1H, m), 3.47-3.58 (1H, m), 3.64-3.72 (1H, m), 3.87-3.93 (2H, m), 4.23-4.27 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 18.8 Hz), 4.74 (1H, d, J = 18.8 Hz), 4.87-4.92 (1H, m), 6.95-7.02

(4H, m), 7.57 (1H, t, J = 51.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.34 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0642】 實施例 640

N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-5,5-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺

於 0℃將五氟丙酸酐(0.036 mL)加入 6-((1R,2R)-2-胺基-4,4-二氟環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(70 mg)、TEA (0.035 mL)及 THF(2 mL)之混合物中。將該混合物於 0℃攪拌 15 min。該混合物以乙酸乙酯萃取，以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到標題化合物(52 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.97 (1H, brs), 2.01-2.09 (1H, m), 2.16-2.29 (2H, m), 2.40 (2H, d, J = 16.8 Hz), 4.26 (1H, brs), 4.35-4.47 (1H, m), 4.51-4.78 (2H, m), 7.36-7.80 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.76 (1H, brs)。

【0643】 實施例 649

1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(3,4-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)

【0644】 A) 2-胺基-1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(3,4-

二氟苯基)-DL-蘇型戊五醇

於室溫將碳酸銫(3.30 g)加入 3-氧雜-7-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-酸第三丁酯(1.00 g)、3,4-二氟苯酚(980 mg)及乙腈(20.0 mL)之混合物中。將該混合物於 80℃攪拌 12 hr。過濾該混合物，在減壓下濃縮濾液。將殘質與 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(20.0 mL)之混合物於室溫攪拌 2 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質藉由 HPLC(管柱：C18，移動相：水(含有 0.05% (v/v)氨水(25 w/w%水溶液))/乙腈)純化以得到標題化合物(700 mg)。

MS：[M+H]+ 230.1。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.56-1.73 (1H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 3.05 (1H, td, J = 8.0, 4.4Hz), 3.12-3.29 (1H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 3.83-4.09 (3H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 6.72-6.83 (1H, m), 6.99-7.10 (1H, m)。

【0645】 B) 1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(3,4-二氟苯基)-2-[3-(乙氧基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-DL-蘇型戊五醇

於 0℃將 2-(溴甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(703 mg)加入 2-胺基-1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(3,4-二氟苯基)-DL-蘇型戊五醇(600 mg)、DIPEA(1.40 mL)及 DMF(10.0 mL)之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 12 hr。於室溫將該混合物傾入水中，並以乙酸乙酯萃取。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(10 mL)，並將該溶液於 70℃攪拌 1 hr。

在減壓下濃縮該混合物，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至殘質中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化以得到標題化合物(700 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 419.1。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.81-1.84 (1H, m), 2.17-2.23 (1H, m), 3.67-3.71 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J = 12.0, 8.0 Hz), 4.08-4.16 (2H, m), 4.24 (1H, td, J = 7.6, 4.4 Hz), 4.44 (2H, m), 4.59-4.73 (2H, m), 4.87 (1H, td, J = 8.0, 4.4 Hz), 6.71-6.78 (1H, m), 6.87-6.89 (1H, m), 7.00-7.03 (1H, m), 8.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.35 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0646】 C) 1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(3,4-二氟苯基)-2-[3-(肼基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-DL-蘇型戊五醇

將單水合肼(651μL)加入 1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(3,4-二氟苯基)-2-[3-(乙氧基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-DL-蘇型戊五醇(700 mg)與乙醇(10 mL)之混合物中，並將該混合物於 90℃ 攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該混合物以得到標題化合物(600 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 405.2。

【0647】 D) 1,5-去水-2,4-二去氧-2-{3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并

[3,4-b]吡啶-6-基}-3-O-(3,4-二氟苯基)-DL-蘇型戊五醇

於室溫將 DIPEA(698 μL)及二氟乙酸酐(465 mg)加入 1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(3,4-二氟苯基)-2-[3-(肼基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-DL-蘇型戊五醇(540 mg)與 THF (10 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 12 hr。該混合物以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到 1,5-去水-2,4-二去氧-2-{3-[2-(二氟乙醯基)肼基羰基]-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基}-3-O-(3,4-二氟苯基)-DL-蘇型戊五醇(580 mg)。於室溫將 DIPEA (478 μL)及 4-甲基苯磺醯氯(628 mg)加入 1,5-去水-2,4-二去氧-2-{3-[2-(二氟乙醯基)肼基羰基]-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基}-3-O-(3,4-二氟苯基)-DL-蘇型戊五醇(530 mg)與 THF(15 mL)之混合物中。將該混合物於 50℃ 攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該混合物。殘質以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由製備型 HPLC(管柱：C18，移動相：10 mM 碳酸氫銨水溶液/乙腈)純化以得到標題化合物(290 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 465.2。

【0648】 E) 1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(3,4-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)

使用製備型 SFC(管柱：CHIRALCEL OJ (DAICEL)，

30 mmID×250 mmL，移動相：甲醇(含有 0.1% (v/v)氨水(25 w/w%水溶液))/CO_2)進行 1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(3,4-二氟苯基)-DL-蘇型戊五醇(200 mg)之光學離析以得到標題之實施例 649 之化合物(97.6 mg，99.9% ee，分析 SFC (管柱：CHIRALCEL OJ-3 (DAICEL)，4.6 mmID×50 mmL，移動相：甲醇(含有 0.05% (v/v)二乙胺)/CO_2)，滯留時間：1.574 min)及實施例 646 之化合物(90.3 mg，99.9% ee，分析 SFC (管柱：CHIRALCEL OJ-3 (DAICEL)，4.6 mmID×50 mmL，移動相：甲醇(含有 0.05% (v/v)二乙胺)/CO_2)，滯留時間：1.382 min)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62-1.72 (1H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 3.58 (1H, td, J = 11.2, 2.0 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 11.2, 10.0 Hz), 3.94 (2H, dd, J = 11.2, 4.0 Hz), 4.29 (1H, td, J = 9.2, 4.4 Hz), 4.56-4.64 (1H, m), 4.74-4.81 (1H, m), 4.99 (1H, td, J = 9.2, 4.4 Hz), 6.82-6.89 (1H, m), 7.20-7.29 (2H, m), 7.47-7.74 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.38 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0649】 實施例 654

3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-[(1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-5-基)環己基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

【0650】 A) (1RS,2SR)-2-[1-(環氧乙烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]環己-1-醇

於−78℃將 1.3 M第三丁基鋰庚烷溶液(137 mL)逐滴加

入 1-(2-四氫哌喃基)-1H-吡唑(18.0 g)與 THF(200 mL)之混合物中，並將該混合物於-78℃攪拌 0.5 hr。於-78℃將 7-氧雜雙環[4.1.0]庚烷(13.9 g)加至該混合物中，隨後，將三氟化硼乙醚錯合物(29.2 mL)逐滴加至其中。於-78℃將該混合物於氮氣氛下攪拌 0.5 hr，隨後於室溫攪拌 12 hr。於室溫將氯化銨水溶液及水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由製備型 HPLC(管柱：C18，移動相：水(含有 0.05% (v/v)氨水(25 w/w%水溶液))/乙腈)純化以得到標題化合物(5.74 g)。

MS：$[M+H]^+$ 251.2。

【0651】 B) 2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]環己-1-酮

於-78℃將 DMSO(1.79 g)於二氯甲烷 (20 mL)中之溶液於氮氣氛下逐滴加入草醯氯(2.18 mL)與二氯甲烷(100 mL)之混合物中，並將該混合物於-78℃攪拌 20 min。於-78℃向該混合物中加入(1RS,2SR)-2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]環己-1-醇(2.60 g)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液。將該混合物於-78℃攪拌 10 min，以及在-78℃將 TEA (14.5 mL)一次性全部加至其中。將該混合物於-78℃攪拌 20 min，隨後於室溫攪拌 40 min。濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化以得到標題化合物(2.50 g)。

MS, 測量值：271.1。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.62-1.85 (5H, m), 1.92-2.10 (6H, m), 2.23-2.45 (2H, m), 2.48-2.59 (1H, m), 3.58-3.71 (1H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 5.29-5.38 (1H, m), 6.08-6.23 (1H, m), 7.49-7.62 (1H, m)。

【0652】 C) N-{2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]亞環己基}羥胺

於室溫將羥胺鹽酸鹽(1.05 g)及乙酸鈉(2.48 g)加入2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]環己-1-酮(2.50 g)與甲醇(50 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 7 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化以得到標題化合物(1.89 g)。

MS：$[M+H]^+$ 264.2。

【0653】 D) 2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]環己-1-胺

於室溫將雷氏鎳(W2 型，0.33 g)加入 N-{2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]亞環己基}羥胺(10.0 g)、甲醇(100 mL)及氨水(25 w/w%水溶液，20 mL)之混合物中。將該懸浮液於減壓下脫氣，並以氫取代若干次。於 60℃將該混合物於氫氣氛(50 psi)下攪拌 6 hr。將該混合物通過矽藻土，濾液以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化以得到標題化合物(3.00 g，順式/反式之混合物)。

MS：$[M+H]^+$ 250.2。

【0654】 E) 2-[({2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑

-5-基]環己基}胺基)甲基]吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

於 0℃將 2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]環己-1-胺(1.70 g)加入 2-(溴甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(1.51 g)、DMF(10 mL)及 DIPEA(3.56 mL)之混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化以得到標題化合物(1.00 g，順式/反式之混合物)。

MS：$[M+H]^+$ 485.3。

【0655】 F) 6-{(1RS,2RS)-2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]環己基}-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯

於 65℃將 2-[({2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]環己基}胺基)甲基]吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(600 mg)與乙酸(10 mL)之混合物攪拌 2 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質藉由製備型 HPLC (管柱：C18，移動相：水(含有 0.225% (v/v) formic acid)/乙腈)純化以得到標題化合物(100 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 439.2。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36-1.44 (5H, m), 1.55-1.75 (8H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 2.04-2.15 (1H, m), 3.02-3.11 (1H, m), 3.46-3.54 (1H, m), 3.69-3.98 (1H, m), 4.32-4.49 (5H, m), 4.57-4.70 (1H, m), 4.98-5.10 (1H, m), 6.18 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 15.6, 2.4 Hz), 8.56 (1H, dd, J = 4.4, 2.0 Hz), 9.27 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0656】 G) 6-{(1RS,2RS)-2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-

1H-吡唑-5-基]環己基}-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-碳醯肼

於100℃將6-{(1RS,2RS)-2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]環己基}-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯(80.0 mg)、單水合肼(0.36 mL)及乙醇(2 mL)之混合物攪拌 5 hr。在減壓下濃縮該混合物以得到標題化合物(77 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 425.1。

【0657】 H) 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-{(1RS,2RS)-2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]環己基}-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

於0℃將6-{(1RS,2RS)-2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]環己基}-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-碳醯肼(77.0 mg)加入二氟乙酸酐(947 mg)、DIPEA (0.13 mL)及 THF (5 mL)之混合物中。於室溫將該混合物於氮氣氛下攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化以得到標題化合物(85.0 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 485.1。

【0658】 I) 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-[(1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-5-基)環己基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

於 80℃將 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-{(1RS,2RS)-2-[1-(氧雜環己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]環己

基}- 6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(40.0 mg)與乙酸(5 mL)之混合物攪拌 5 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質藉由製備型 HPLC(管柱：C18，移動相：10 mM 碳酸氫銨水溶液(含有 0.04%(v/v)氨水(25 w/w%水溶液))/乙腈)純化以得到標題化合物(16.1 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 401.1。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.45-1.76 (3H, m), 1.83-2.02 (5H, m), 3.10-3.24 (1H, m), 4.39-4.52 (1H, m), 4.60 (2H, s), 6.17 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.11-7.44 (2H, m), 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.36 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0659】 實施例 656

1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(2,4-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)

【0660】 A) 1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(2,4-二氟苯基)-2-[3-(乙氧基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-DL-蘇型戊五醇

於室溫將碳酸銫(3.27 g)加入 3-氧雜-7-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-酸第三丁酯(1.00 g)、2,4-二氟苯酚(979 mg)及乙腈(20 mL)之混合物中。於 80℃將該混合物於氮氣氛下攪拌 12 hr。於室溫將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到黃色油(1.88 g)。於室溫將所得油(1.80 g)與 4M 氯化氫乙酸乙酯溶液(10 mL)

之混合物攪拌 1 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質藉由HPLC(管柱：C18，移動相：水(含有 0.05% (v/v)氨水(25 w/w%水溶液))/乙腈)純化以得到黃色油(710 mg)。於 0℃將所得油(370 mg)加至 DIPEA(843 μL)與 DMF(10 mL)之混合物中。於 0℃將 2-(溴甲基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(459 mg)加至該混合物中，並將該混合物於室溫攪拌 12 hr。將水加至該混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸(10 mL)，並將該溶液於 70℃攪拌 2 hr。在減壓下濃縮該混合物，將殘質懸浮於飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以乙酸乙酯萃取該懸浮液。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮。殘質藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化以得到標題化合物(300 mg)。

MS：[M+H]+ 419.1。

【0661】 B) 1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(2,4-二氟苯基)-2-[3-(肼基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-DL-蘇型戊五醇

於室溫將單水合肼(664 μL)加入 1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(2,4-二氟苯基)-2-[3-(乙氧基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-DL-蘇型戊五醇(280 mg)與乙醇(20 mL)之混合物中，並於 100℃將該混合物於氮氣氛下攪拌 3 hr。在減壓下濃縮該混合物以得到標題化合物(280 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 405.2。

【0662】 C) 1,5-去水-2,4-二去氧-2-{3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基}-3-O-(2,4-二氟苯基)-DL-蘇型戊五醇

於 0℃將二氟乙酸酐(259 μL)將 1,5-去水-2,4-二去氧-3-O-(2,4-二氟苯基)-2-[3-(肼基羰基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-DL-蘇型戊五醇(280 mg)、DIPEA(362 μL)及 THF (10 mL)之混合物中，並於室溫將該混合物於氮氣氛下攪拌 2 hr。向混合物中加水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係經分離，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及在減壓下濃縮以得到 1,5-去水-2,4-二去氧-2-{3-[2-(二氟乙醯基)肼基羰基]-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基}-3-O-(2,4-二氟苯基)-DL-蘇型戊五醇(340 mg)。於 0℃將 4-甲基苯磺醯氯(149 mg)加入 1,5-去水-2,4-二去氧-2-{3-[2-(二氟乙醯基)肼基羰基]-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基}-3-O-(2,4-二氟苯基)-DL-蘇型戊五醇(340 mg)、DIPEA(368 μL)及 THF (15 mL)之混合物中，並於 50℃將該混合物於氮氣氛下攪拌 6 hr。在減壓下濃縮該混合物，殘質藉由製備型 HPLC (管柱：C18，移動相：10 mM 碳酸氫銨水溶液(含有 0.04% (v/v)氨水(25 w/w%水溶液))/乙腈)純化以得到標題化合物(110 mg)。

MS：$[M+H]^+$ 465.2。

【0663】 D) 1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲

基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(2,4-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)

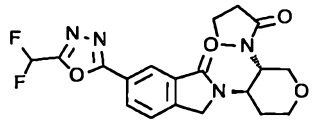
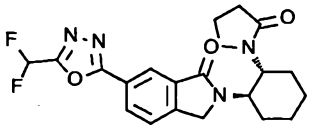
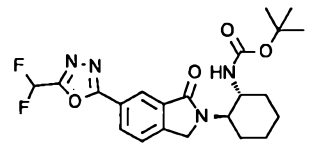
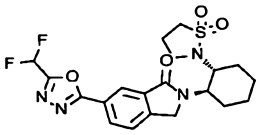
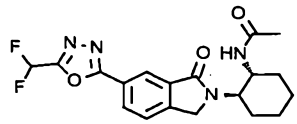
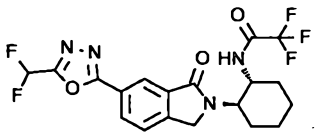
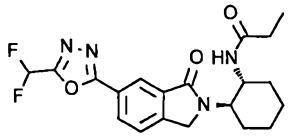
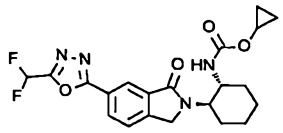
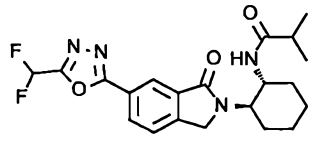
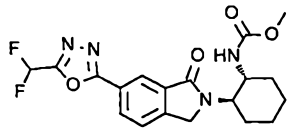
使用製備型 SFC(管柱：CHIRALCEL OJ (DAICEL)，30 mmID×250 mmL，移動相：甲醇(含有 0.1% (v/v)氨水(25 w/w%水溶液))/CO_2)進行 1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(2,4-二氟苯基)-DL-蘇型戊五醇(110 mg)之光學離析以得到標題之實施例 656 之化合物(34.3 mg，98.7% ee，分析 SFC(管柱：CHIRALCEL OJ-3 (DAICEL)，4.6 mmID×50 mmL，移動相：甲醇(含有 0.05% (v/v)二乙胺)/CO_2)，滯留時間：1.418 min)及實施例 655 之化合物(35.7 mg，99.9% ee，分析 SFC (管柱：CHIRALCEL OJ-3(DAICEL)，4.6 mmID×50 mmL，移動相：甲醇(含有 0.05% (v/v)二乙胺)/CO_2)，滯留時間：1.251 min)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.67-1.78 (1H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 3.52 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.71 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.93 (2H, dd, J = 11.2, 4.4 Hz), 4.27-4.36 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 18.8 Hz), 4.77 (1H, d, J = 18.8 Hz), 4.86-4.93 (1H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.60 (1H, t, J = 51.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.38 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

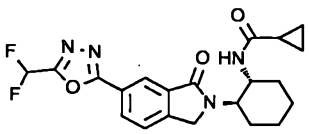
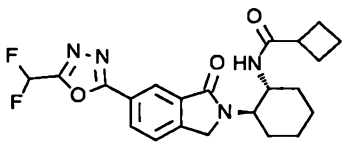
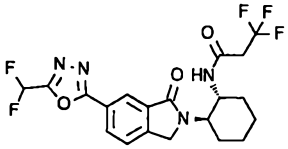
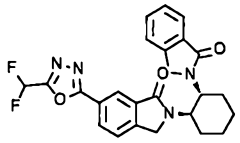
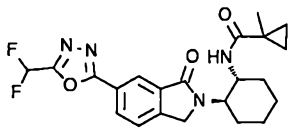
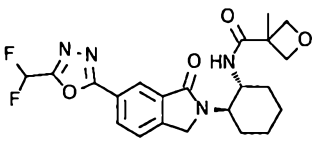
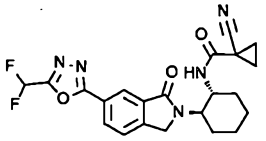
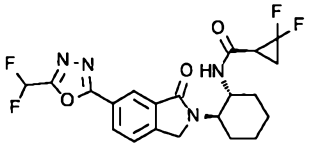
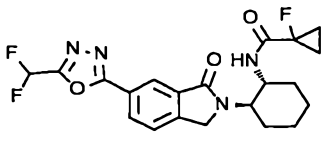
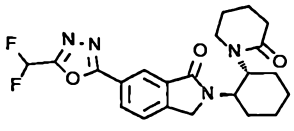
【0664】 該等實施例之化合物係現實與下表 1-1 至表 1-67 中。該等表中之 MS 係意指實際測量之值。下述表

中之實施例 2、7 至 9、11 至 17、19、23 至 27、29、32 至 39、41 至 52、56、58 至 61、63 至 111、113 至 117、119、121、122、126 至 134、136 至 138、140、141、143 至 148、150 至 153、155、156、158 至 166、168 至 173、175 至 177、179 至 185、189 至 195、197 至 263、265 至 267、269 至 398、400 至 405、407 至 451、453 至 468、471 至 488、490 至 501、504 至 509、515、518 至 526、528 至 534、537 至 546、548、550、551、554 至 557、559、562、565 至 573、576 至 578、580、582、583、585、587 至 592、594、596、597、599、600、602、603、605 至 609、611 至 617、621、623、625 至 627、629、631、632、634 至 639、641 至 648、650 至 653、655、657 至 661 的化合物係根據上揭實施例中顯示之方法或與之類似之方法合成。

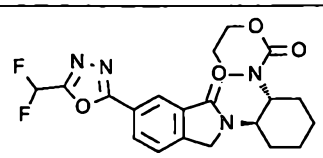
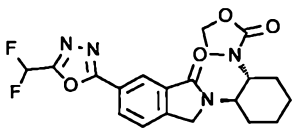
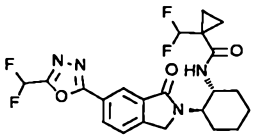
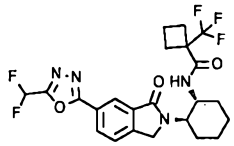
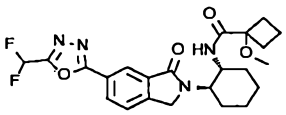
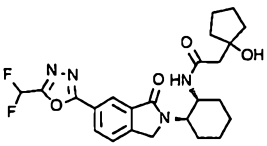
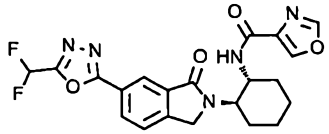
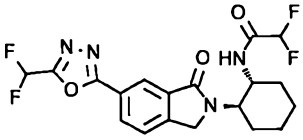
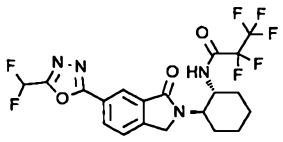
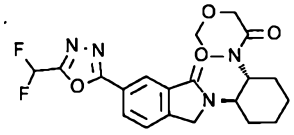
【0665】 [表 1-1]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
1	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3S,4R)-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-1-酮			419.1
2	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			417.1
3	((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯			449.1
4	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			453.0
5	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)乙醯胺			391.1
6	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2,2-三氟乙醯胺			445.0
7	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)丙醯胺			405.1
8	((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸環丙酯			433.1
9	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2-甲基丙醯胺			419.3
10	(1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸甲酯			407.1

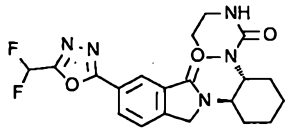
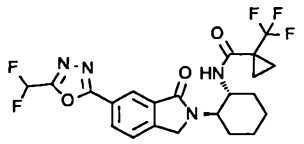
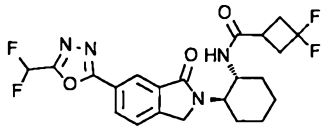
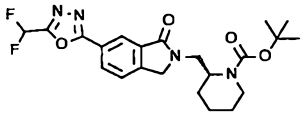
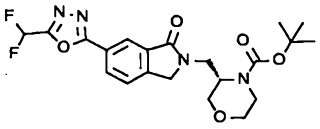
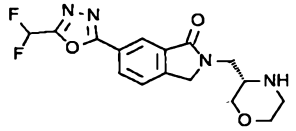
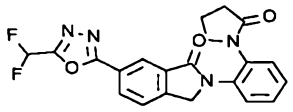
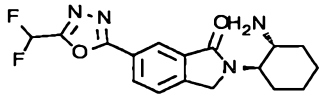
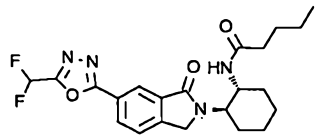
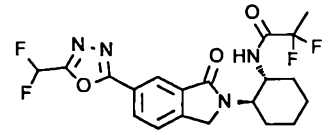
【0666】 [表 1-2]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
11	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)環丙基甲醯胺			417.1
12	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)環丁基甲醯胺			431.1
13	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-3,3,3-三氟丙醯胺			459.1
14	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			465.1
15	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-甲基環丙烷甲醯胺			431.1
16	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-3-甲基環氧丙烷-3-甲醯胺			447.1
17	1-氰基-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)環丙烷甲醯胺			442.1
18	(1S)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟環丙烷甲醯胺			453.1
19	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-氟環丙烷甲醯胺			435.1
20	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基哌啶-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			431.1

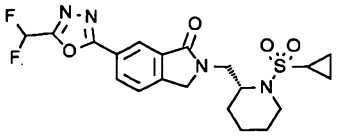
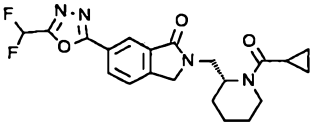
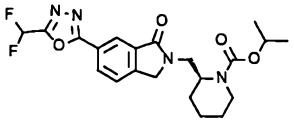
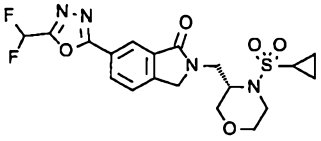
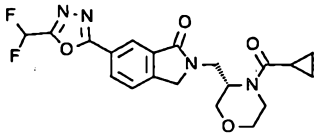
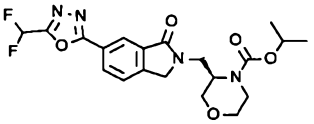
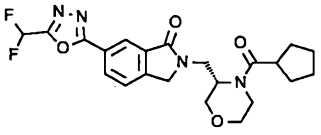
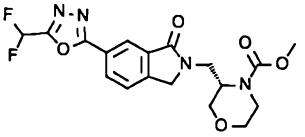
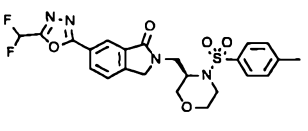
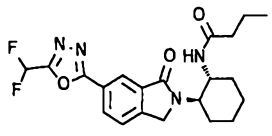
【0667】 [表 1-3]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
21	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			433.1
22	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			419.1
23	1-(二氟甲基)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)環丙烷甲醯胺			467.1
24	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-(三氟甲基)環丁烷甲醯胺			499.1
25	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-甲氧基環丁烷甲醯胺			461.2
26	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2-(1-羥基環戊基)乙醯胺			475.2
27	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺			444.1
28	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟乙醯胺			427.1
29	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			495.0
30	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(3-側氧基嗎啉-4-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			433.1

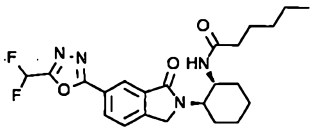
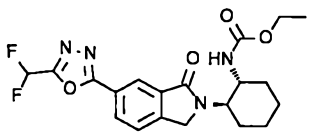
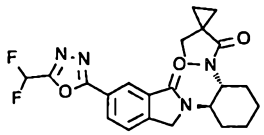
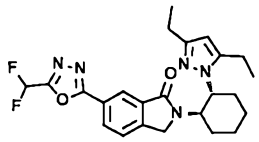
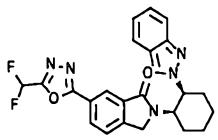
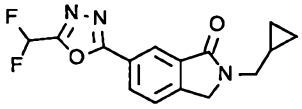
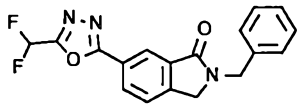
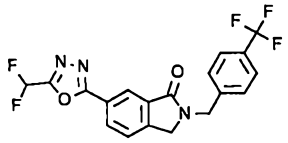
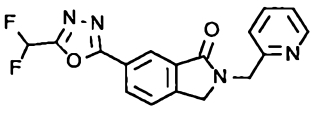
【0668】 [表 1-4]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
31	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			432.1
32	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-(三氟甲基)-環丙烷甲醯胺			485.1
33	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-3,3-二氟環丁烷甲醯胺			467.1
34	(2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯			449.1
35	(3S)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基)-嗎啉-4-羧酸第三丁酯			451.1
36	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3S)-嗎啉-3-基)甲基)異吲哚啉-1-酮			351.1
37	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			411.1
38	2-((1R,2R)-2-胺基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			349.1
39	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)戊醯胺			433.1
40	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟丙醯胺			441.0

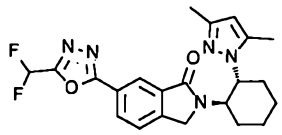
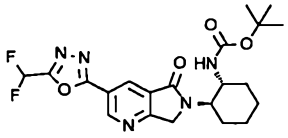
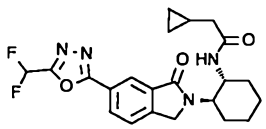
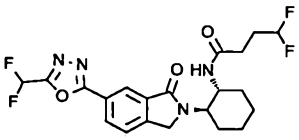
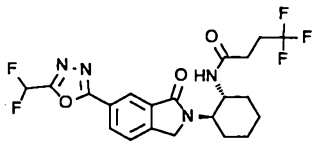
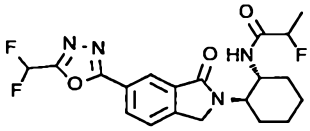
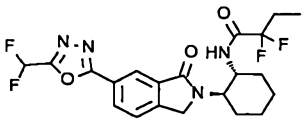
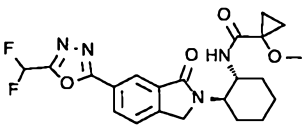
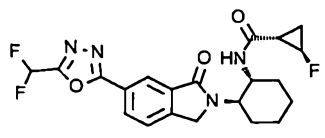
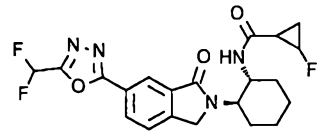
【0669】 [表 1-5]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
41	2-(((2R)-1-(環丙基磺醯基)哌啶-2-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			453.1
42	2-(((2R)-1-(環丙基羰基)哌啶-2-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			417.1
43	(2R)-2-((6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基)哌啶-1-羧酸異丙酯			435.1
44	2-(((3S)-4-(環丙基磺醯基)嗎啉-3-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			455.1
45	2-(((3S)-4-(環丙基羰基)嗎啉-3-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			419.1
46	(3S)-3-((6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基)嗎啉-4-羧酸異丙酯			437.1
47	2-(((3S)-4-(環戊基羰基)嗎啉-3-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			447.1
48	(3S)-3-((6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基)嗎啉-4-羧酸甲酯			409.0
49	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(((3S)-4-((4-甲基苯基)磺醯基)嗎啉-3-基)甲基)異吲哚啉-1-酮			505.0
50	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)丁醯胺			419.1

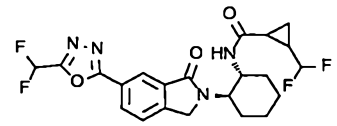
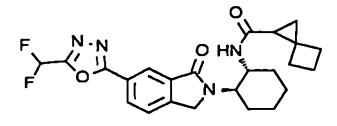
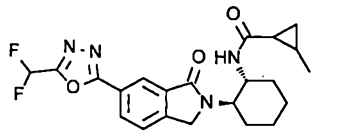
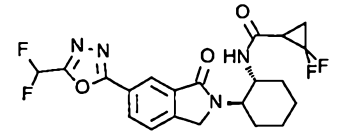
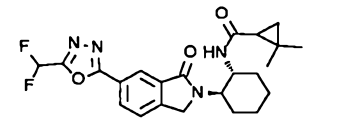
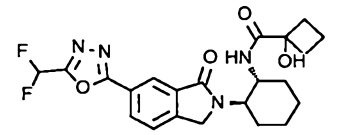
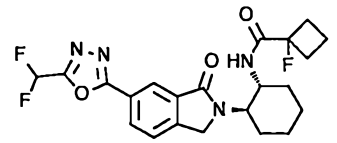
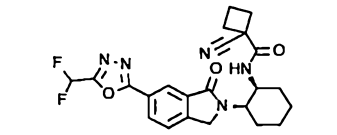
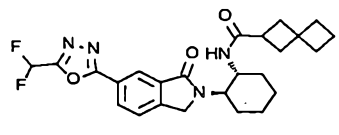
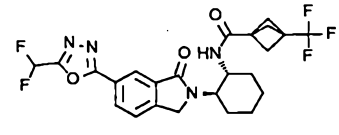
【0670】 [表 1-6]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
51	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)己醯胺			447.1
52	((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸乙酯			421.1
53	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(4-側氧基-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			443.1
54	2-((1R,2R)-2-(3,5-二乙基-1H-吡唑-1-基)環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			456.1
55	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(2H-吲唑-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			450.1
56	2-(環丙基甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			306.1
58	2-苄基-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			342.0
59	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)異吲哚啉-1-酮			408.0
60	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(吡啶-2-基甲基)異吲哚啉-1-酮			343.1

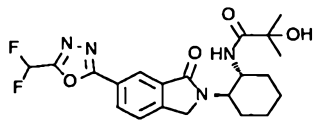
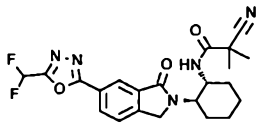
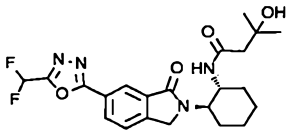
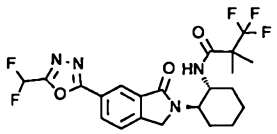
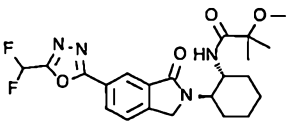
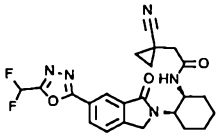
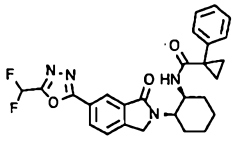
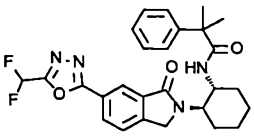
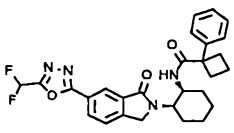
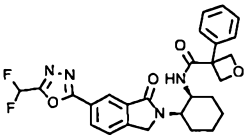
【0671】 [表 1-7]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
61	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			428.2
62	((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯			448.1
63	2-環丙基-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)乙醯胺			431.1
64	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-4,4-二氟丁醯胺			455.1
65	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-4,4,4-三氟丁醯胺			473.1
66	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2-氟丙醯胺			423.1
67	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟丁醯胺			455.1
68	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-甲氧基環丙烷甲醯胺			447.1
69	(1SR,2RS)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2-氟環丙烷甲醯胺			435.1
70	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2-氟環丙烷甲醯胺			435.1

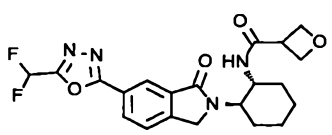
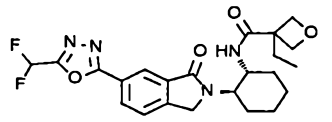
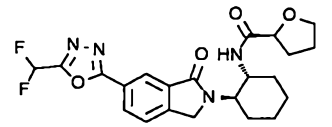
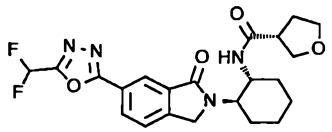
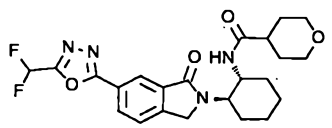
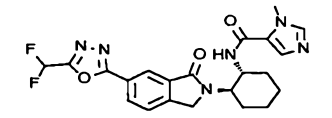
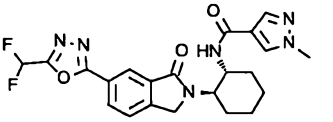
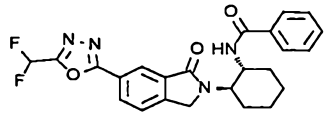
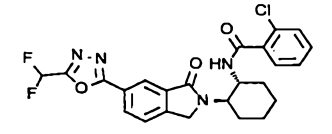
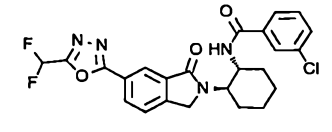
【0672】 [表 1-8]

實施例	IUPAC名稱	結構	添加劑	MS
71	2-(二氟甲基)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)環丙烷甲醯胺(光學異構物)			467.1
72	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)螺[2.3]己烷-1-醯胺(光學異構物)			457.2
73	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2-甲基環丙烷甲醯胺			431.1
74	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟環丙烷甲醯胺(光學異構物)			453.1
75	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二甲基環丙烷甲醯胺			445.2
76	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-羥基環丁烷甲醯胺			447.0
77	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-氟環丁烷甲醯胺			449.1
78	1-氰基-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺			456.1
79	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)螺[3.3]庚烷-2-醯胺			471.1
80	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-醯胺			511.1

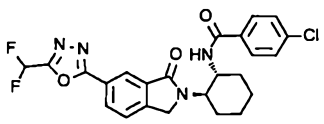
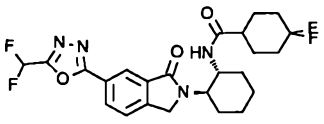
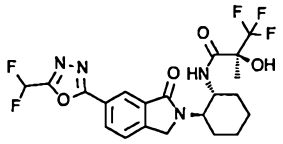
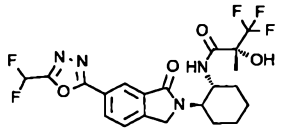
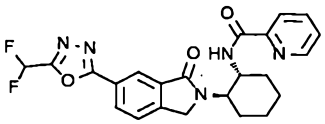
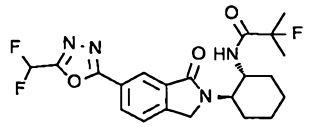
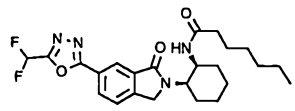
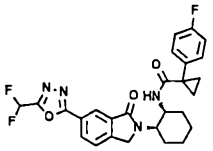
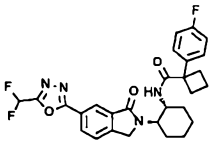
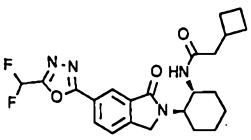
【0673】 [表 1-9]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
81	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺			435.1
82	2-氰基-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2-甲基丙醯胺			444.1
83	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-3-羥基-3-甲基丁醯胺			449.1
84	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺			487.1
85	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺			449.1
86	2-(1-氰基環丙基)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)乙醯胺			456.1
87	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-苯基環丙烷甲醯胺			493.2
88	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2-甲基-2-苯基丙醯胺			495.2
89	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-苯基環丁烷甲醯胺			507.1
90	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-3-苯基環氧丙烷-3-甲醯胺			509.2

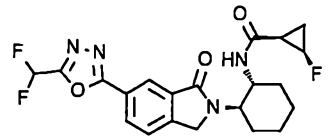
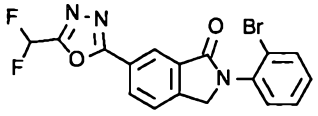
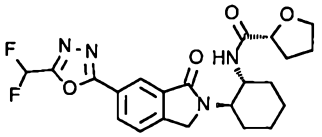
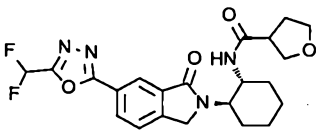
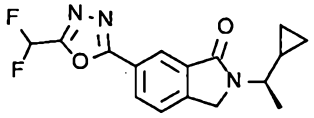
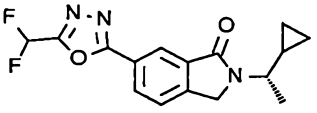
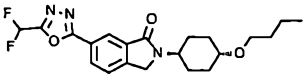
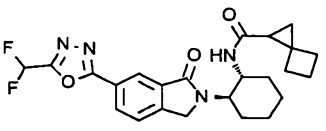
【0674】 [表 1-10]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
91	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)環氧丙烷-3-甲醯胺			433.1
92	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-3-乙基環氧丙烷-3-甲醯胺			461.2
93	(2S)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)四氫呋喃-2-甲醯胺			447.1
94	(3R)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)四氫呋喃-3-甲醯胺			447.1
95	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺			461.2
96	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲醯胺			457.1
97	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺			457.1
98	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)苯甲醯胺			453.1
99	2-氯-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)苯甲醯胺			487.0
100	3-氯-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)苯甲醯胺			487.0

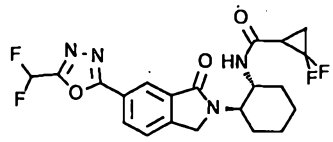
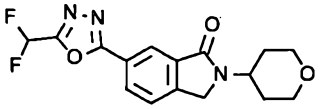
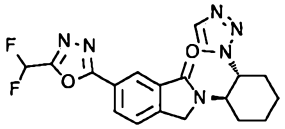
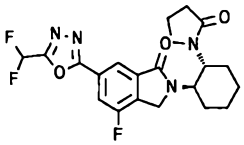
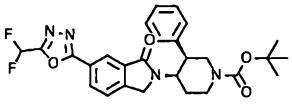
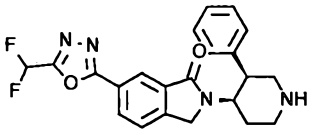
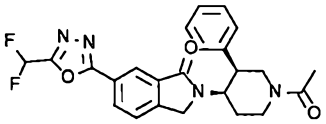
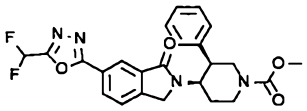
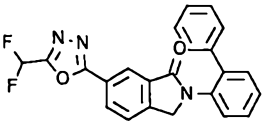
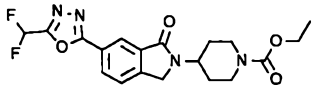
【0675】 [表 1-11]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
101	4-氯-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)苯甲醯胺			487.0
102	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-4,4-二氟環己烷甲醯胺			495.2
103	(2S)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯胺			487.1
104	(2R)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯胺			487.1
105	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)吡啶-2-甲醯胺			454.1
106	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2-氟-2-甲基丙醯胺			437.1
107	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)庚醯胺			461.2
108	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-(4-氟苯基)環丙烷甲醯胺			511.1
109	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-(4-氟苯基)環丁烷甲醯胺			525.2
110	2-氯丁基-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)乙醯胺			445.1

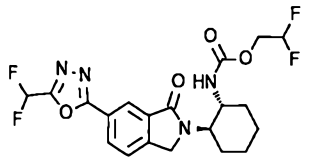
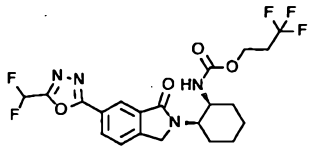
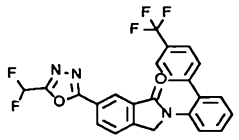
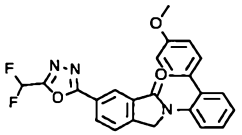
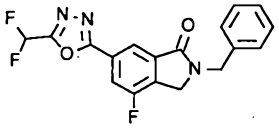
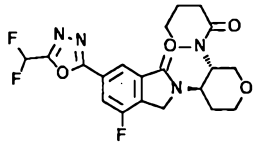
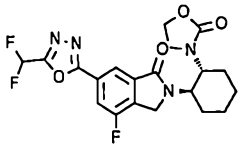
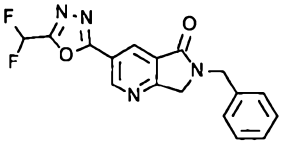
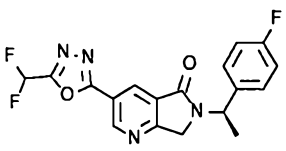
【0676】 [表 1-12]

實施例	IUPAC名稱	結構	添加劑	MS
111	(1RS,2RS)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2-氟環丙烷甲醯胺			435.1
112	2-(2-溴苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			406.0
113	(2R)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)四氫呋喃-2-甲醯胺			447.1
114	(3S)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)四氫呋喃-3-甲醯胺			447.1
115	2-((1R)-1-環丙基乙基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			320.1
116	2-((1S)-1-環丙基乙基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			320.1
117	2-(反式-4-丁氧基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			406.1
119	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)螺[2.3]己烷-1-甲醯胺(光學異構物)			457.2

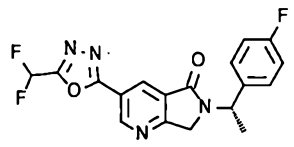
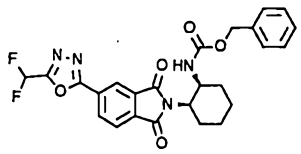
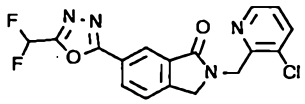
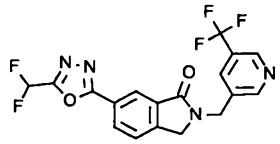
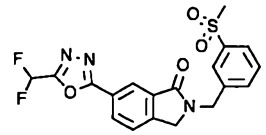
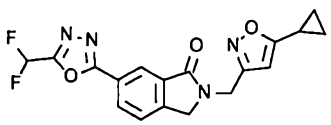
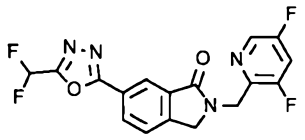
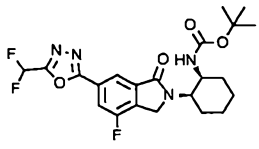
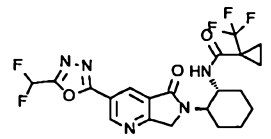
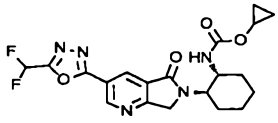
【0677】 [表 1-13]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
121	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟環丙烷甲醯胺(光學異構物)			453.1
122	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-1-酮			336.1
123	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			401.1
124	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			435.1
125	(3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-3-苯基哌啶-1-羧酸第三丁酯			509.2
126	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3S,4R)-3-苯基哌啶-4-基)異吲哚啉-1-酮			411.2
127	2-((3S,4R)-1-乙醯基-3-苯基哌啶-4-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			453.1
128	(3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-3-苯基哌啶-1-羧酸甲酯			469.1
129	2-(聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			404.1
130	4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-1-羧酸乙酯			407.1

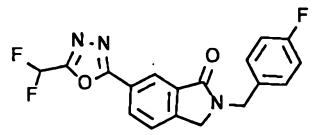
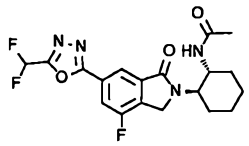
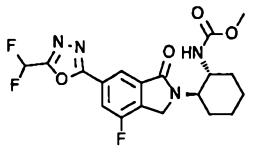
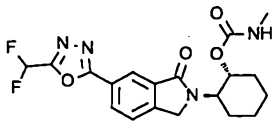
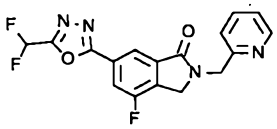
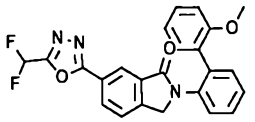
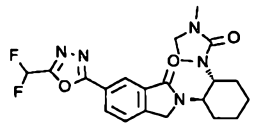
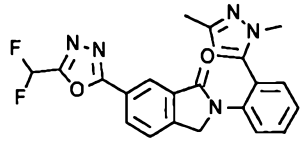
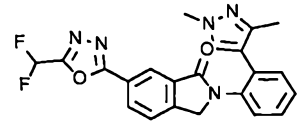
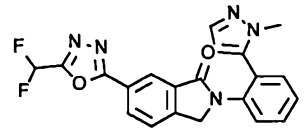
【0678】 [表 1-14]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
131	((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸 2,2-二氟乙酯			457.1
132	((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸 3,3,3-三氟丙酯			489.1
133	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4'-(三氟甲基)聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			470.0
134	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4'-甲氧基聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			434.0
136	2-苄基-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			360.1
137	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-((3S,4R)-3-(2-側氧基哌啶-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-1-酮			451.1
138	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-((1R,2R)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			437.1
139	6-苄基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			343.1
140	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			373.0

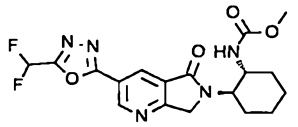
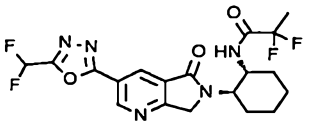
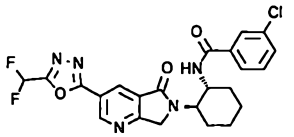
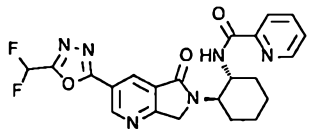
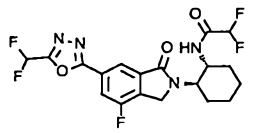
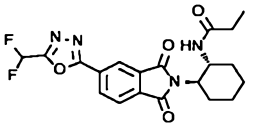
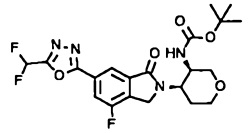
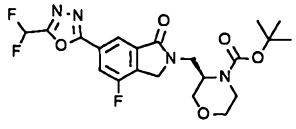
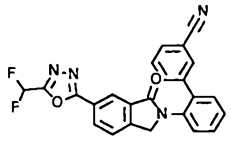
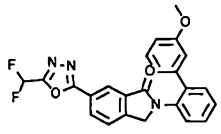
【0679】 [表 1-15]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
141	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			373.0
142	((1R,2R)-2-(5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸苄酯			497.1
143	2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			377.1
144	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)異吲哚啉-1-酮			411.1
145	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3-(甲基磺醯基)苄基)異吲哚啉-1-酮			420.0
146	2-((5-環丙基-1,2-噁唑-3-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			373.1
147	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1-酮			379.1
148	((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯			465.1
149	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺			486.1
150	((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸環丙酯			434.1

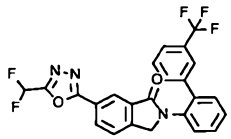
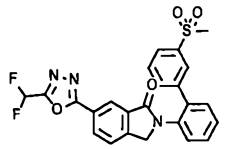
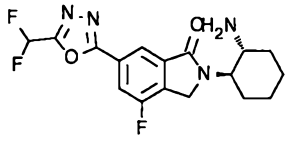
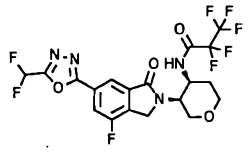
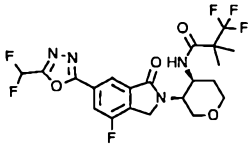
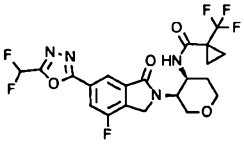
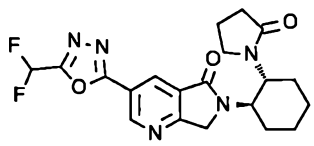
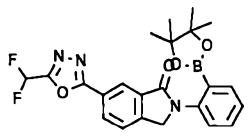
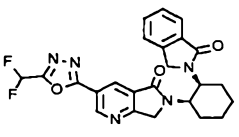
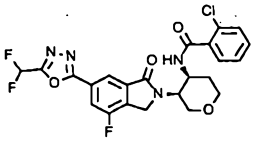
【0680】 [表 1-16]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
151	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-氟苄基)異吲哚啉-1-酮			360.0
152	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)乙醯胺			409.0
153	((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸甲酯			425.0
154	(1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基甲基胺基甲酸酯			407.1
155	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(吡啶-2-基甲基)異吲哚啉-1-酮			361.1
156	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2'-甲氧基聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			434.0
157	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			432.1
158	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			422.1
159	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			422.1
160	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			408.0

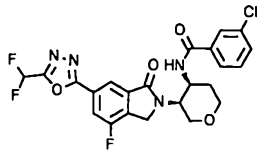
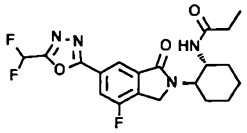
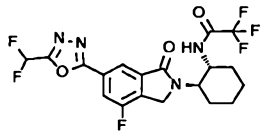
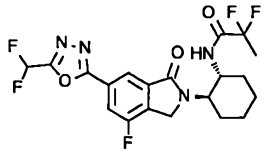
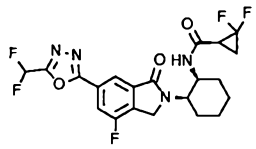
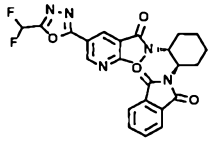
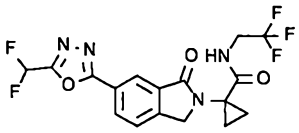
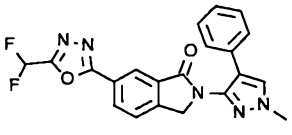
【0681】 [表 1-17]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
161	((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸甲酯			408.1
162	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2-二氟丙醯胺			442.1
163	3-氯-N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)苯甲醯胺			488.0
164	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)吡啶-2-甲醯胺			455.1
165	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟乙醯胺			445.1
166	N-((1R,2R)-2-(5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)丙醯胺			419.1
167	((3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯			467.1
168	(3S)-3-((6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基)嗎啉-4-羧酸第三丁酯			469.1
169	2'-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)聯苯-3-甲腈			429.0
170	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3'-甲氧基聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			434.0

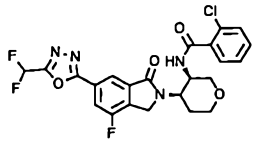
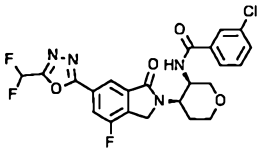
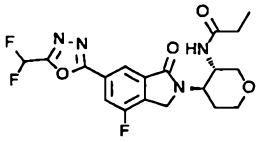
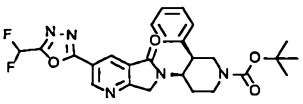
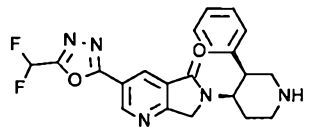
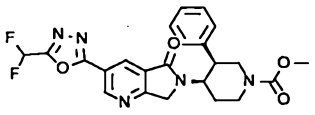
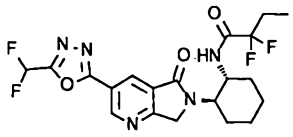
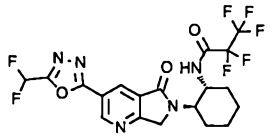
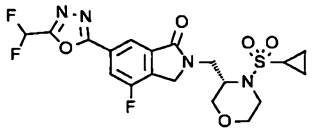
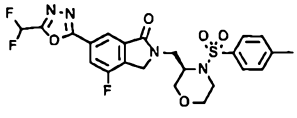
【0682】 [表 1-18]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
171	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3'-(三氟甲基)聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			472.0
172	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3'-(甲基磺醯基)聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			481.9
173	2-((1R,2R)-2-胺基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			367.1
174	N-((3S,4R)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-4-基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			513.0
175	N-((3S,4R)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-4-基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺			507.1
176	N-((3S,4R)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-4-基)-1-(三氟甲基)環丙基甲醯胺			504.9
177	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R,2R)-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			418.0
178	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			454.1
179	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R,2R)-2-(1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			466.1
180	2-氯-N-((3S,4R)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-4-基)苯甲醯胺			507.0

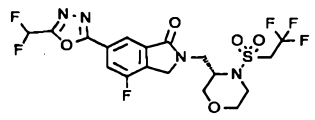
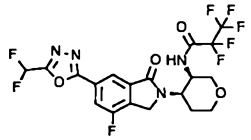
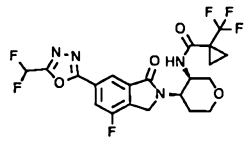
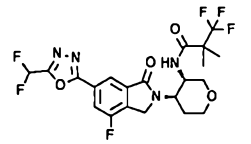
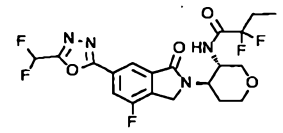
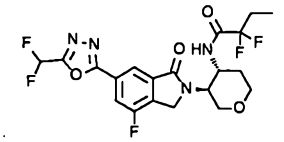
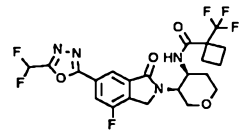
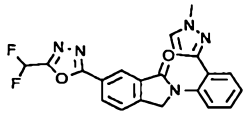
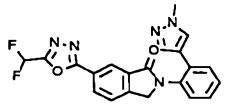
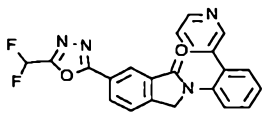
【0683】 [表 1-19]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
181	3-氯-N-((3S,4R)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-4-基)苯甲醯胺			507.0
182	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)丙醯胺			423.1
183	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2,2-三氟乙醯胺			461.1
184	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟丙醯胺			459.1
185	(1S)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟環丙基甲醯胺			471.0
186	2-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-1H-吲哚-1,3(2H)-二酮			480.0
187	1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)環丙烷甲醯胺			417.0
188	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			408.2

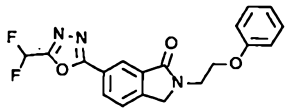
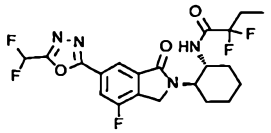
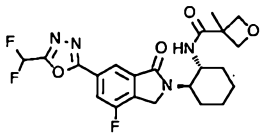
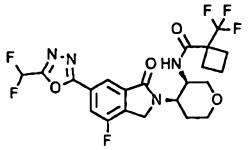
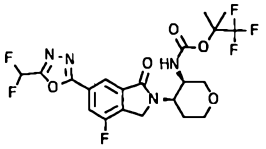
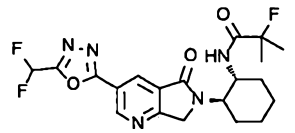
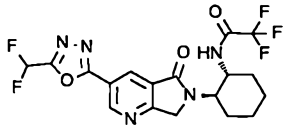
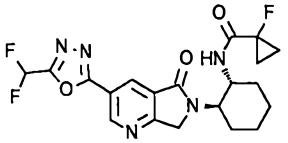
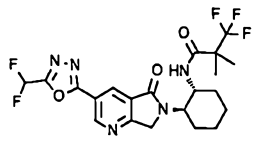
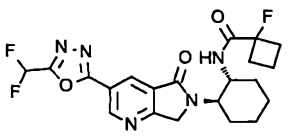
【0684】 [表 1-20]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
189	2-氯-N-((3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)苯甲醯胺			506.8
190	3-氯-N-((3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)苯甲醯胺			506.8
191	N-((3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)丙醯胺			424.9
192	(3S,4R)-4-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-苯基哌啶-1-羧酸第三丁酯			510.0
193	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((3S,4R)-3-苯基哌啶-4-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			412.0
194	(3S,4R)-4-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-苯基哌啶-1-羧酸甲酯			469.9
195	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2-二氟丁醯胺			456.0
196	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			494.1
197	2-(((3S)-4-(環丙基磺醯基)嗎啉-3-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			472.9
198	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(((3S)-4-((4-甲基苯基)磺醯基)嗎啉-3-基)甲基)異吲哚啉-1-酮			522.8

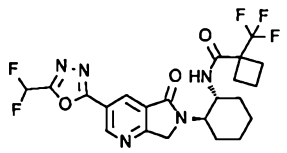
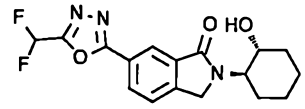
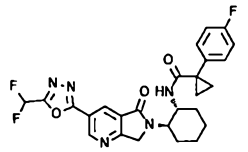
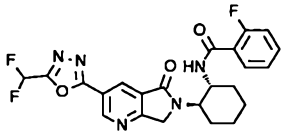
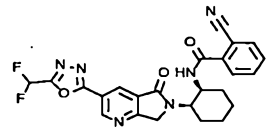
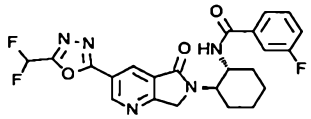
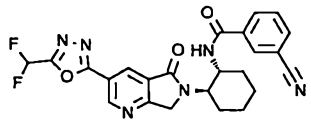
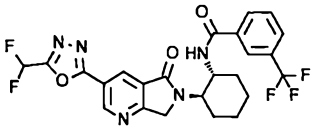
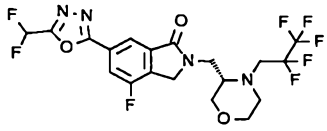
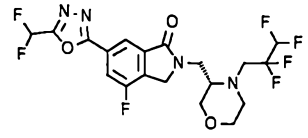
【0685】 [表 1-21]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
199	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(((3S)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺醯基)嗎啉-3-基)甲基)異吲哚啉-1-酮			514.8
200	N-((3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			513.1
201	N-((3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺			504.8
202	N-((3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺			506.8
203	N-((3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-2,2-二氟丁醯胺			474.9
204	N-((3S,4R)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-2,2-二氟丁醯胺			474.9
205	N-((3S,4R)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-1-(三氟甲基)環丁烷甲醯胺			518.9
206	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			408.0
207	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			408.0
208	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(吡啶-3-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			405.0

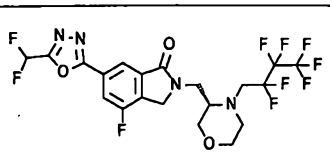
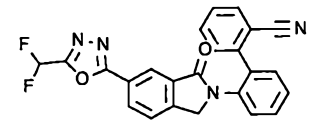
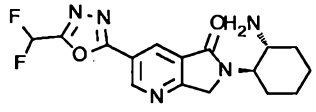
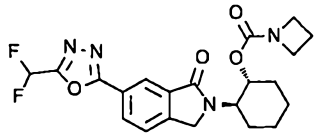
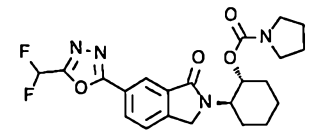
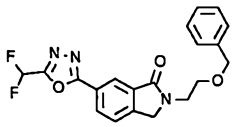
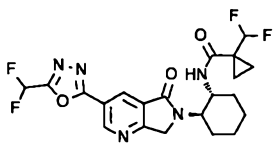
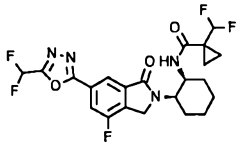
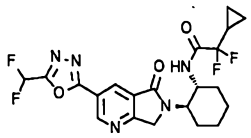
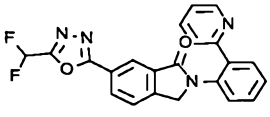
【0686】 [表 1-22]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
209	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-苯氧基乙基)異吲哚啉-1-酮			372.0
210	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟丁醯胺			473.0
211	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-3-甲氧基氧雜環丁烷-3-甲醯胺			464.9
212	N-((3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-1-(三氟甲基)環丁烷甲醯胺			518.9
213	((3S,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸 1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-酯			522.8
214	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2-氟-2-甲基丙醯胺			438.0
215	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2,2-三氟乙醯胺			445.9
216	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-1-氟環丙烷甲醯胺			436.0
217	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺			488.0
218	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-1-氟環丁烷甲醯胺			450.0

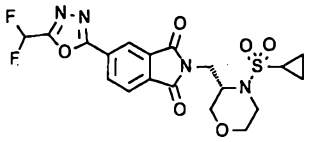
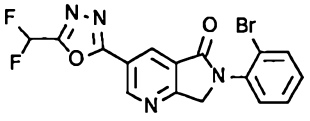
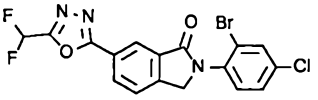
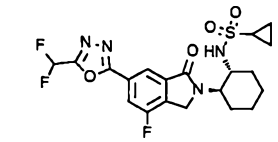
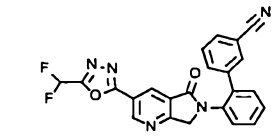
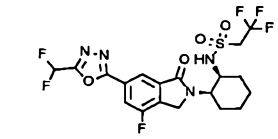
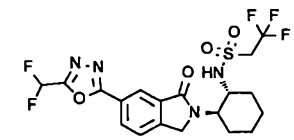
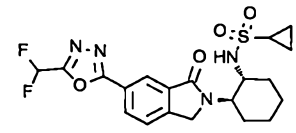
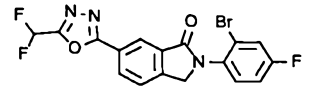
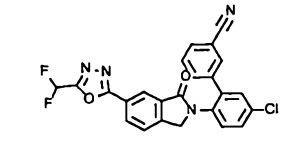
【0687】 [表 1-23]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
219	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-1-(三氟甲基)環丁烷甲醯胺			499.9
220	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-羥基環己基)異吲哚啉-1-酮			350.1
221	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-1-(4-氟苯基)環丙烷甲醯胺			511.9
222	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2-氟苯甲醯胺			472.0
223	2-氰基-N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)苯甲醯胺			478.9
224	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-3-氟苯甲醯胺			471.9
225	3-氰基-N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)苯甲醯胺			479.0
226	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺			521.8
227	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(((3S)-4-(2,2,3,3,3-五氟丙基)嗎啉-3-基)甲基)異吲哚啉-1-酮			500.9
228	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(((3S)-4-(2,2,3,3-四氟丙基)嗎啉-3-基)甲基)異吲哚啉-1-酮			482.9

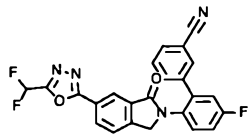
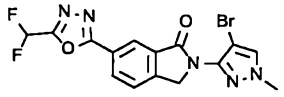
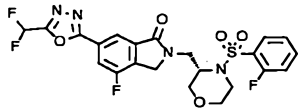
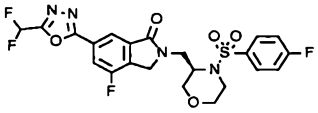
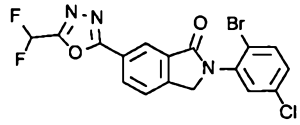
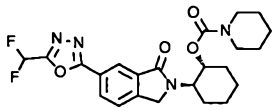
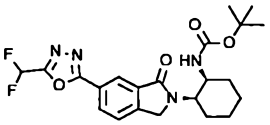
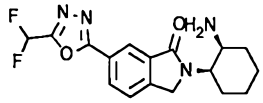
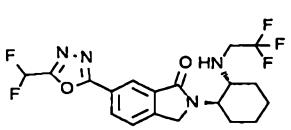
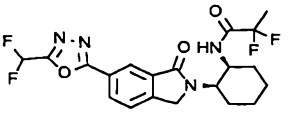
【0688】 [表 1-24]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
229	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(((3S)-4-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁基)嗎啉-3-基)甲基)異吲哚啉-1-酮			550.8
230	2'-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)聯苯-2-甲腈			429.0
231	6-((1R,2R)-2-胺基環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			350.1
232	氮雜環丁烷-1-羧酸-1-甲酸(1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己酯			433.0
233	吡咯啶-1-羧酸(1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己酯			447.0
234	2-(2-(苄氧基)乙基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吲哚啉-1-酮			386.1
235	1-(二氟甲基)-N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)環丙烷甲醯胺			467.9
236	1-(二氟甲基)-N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)環丙烷甲醯胺			484.9
237	2-環丙基-N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2-二氟乙醯胺			467.9
238	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(吡啶-2-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			404.9

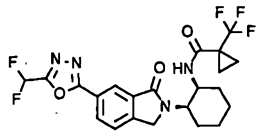
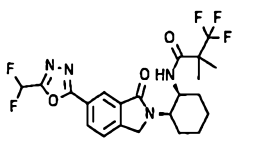
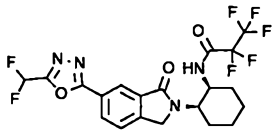
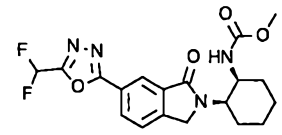
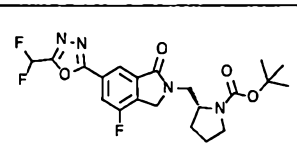
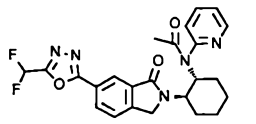
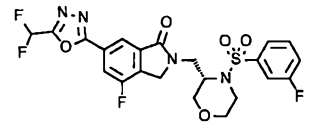
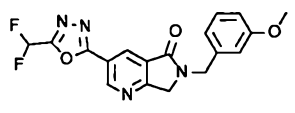
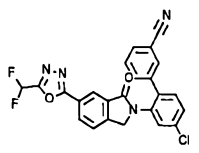
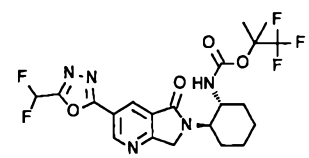
【0689】 [表 1-25]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
239	2-(((3S)-4-(環丙基磺醯基)嗎啉-3-基)甲基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮			468.8
240	6-(2-溴苯基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			406.8
241	2-(2-溴-4-氯苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			439.7
242	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)環丙烷磺醯胺			470.9
243	2'-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)聯苯-3-甲腈			429.9
244	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2,2-三氟乙烷磺醯胺			512.8
245	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2,2-三氟乙烷磺醯胺			494.8
246	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)環丙烷磺醯胺			452.9
247	2-(2-溴-4-氟苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			423.8
248	5'-氯-2'-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)聯苯-3-甲腈			462.8

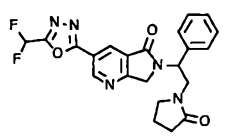
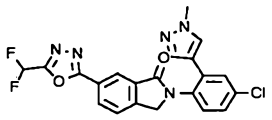
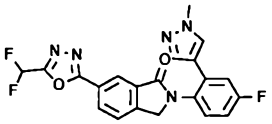
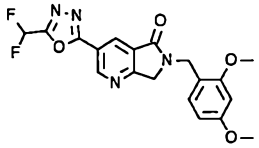
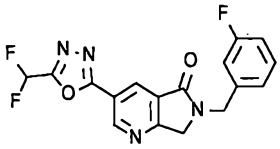
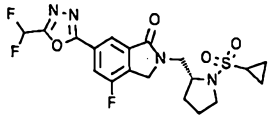
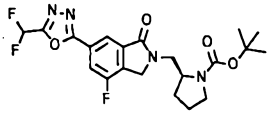
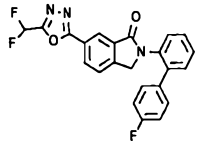
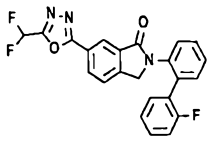
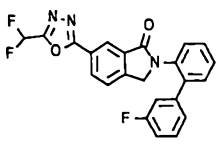
【0690】 [表 1-26]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
249	2'-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)- 5'-氟-聯苯-3-甲腈			446.9
250	2-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			409.8
251	(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(((3S)-4-((2-氟苯基)磺醯基)嗎啉-3-基)甲基)異吲哚啉-1-酮			526.8
252	(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(((3S)-4-((4-氟苯基)磺醯基)嗎啉-3-基)甲基)異吲哚啉-1-酮			526.8
253	2-(2-溴-5-氯苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			439.8
254	哌啶-1-羧酸((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己酯			461.0
255	((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)胺基甲酸第三丁酯			447.0
256	2-((1R,2S)-2-胺基環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			348.9
257	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)環己基)異吲哚啉-1-酮			431.0
258	N-((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2,-二氟丙醯胺			441.0

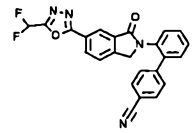
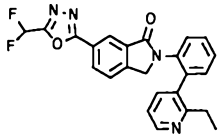
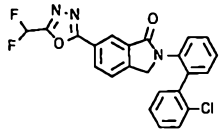
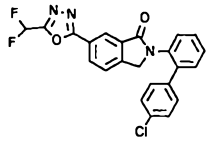
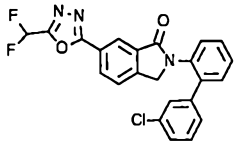
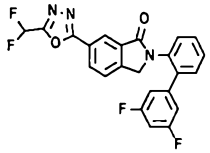
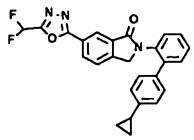
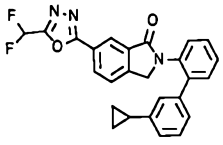
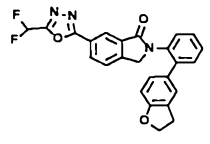
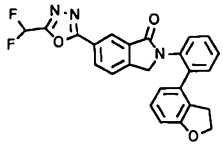
【0691】 [表 1-27]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
259	N-((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺			484.9
260	N-((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺			486.9
261	N-((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)- 2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			494.9
262	((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)胺基甲酸甲酯			407.0
263	(2R)-2-((6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯			451.0
264	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-N-(吡啶-2-基)乙醯胺			467.9
265	6-(5-(二氟甲基)- 1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(((3S)-4-((3-氟苯基)磺醯基)嗎啉-3-基)甲基)異吲哚啉-1-酮			526.8
266	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(3-甲氧基苄基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			373.0
267	4'-氯-2'-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)聯苯-3-甲腈			462.8
268	((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)胺基甲酸 1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-酯			503.9

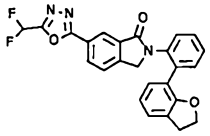
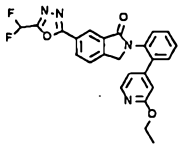
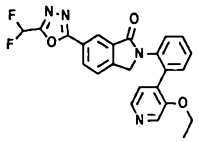
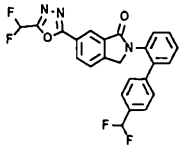
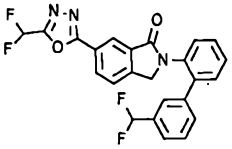
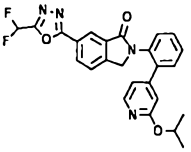
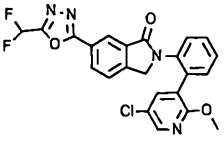
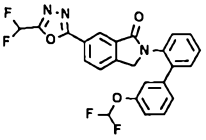
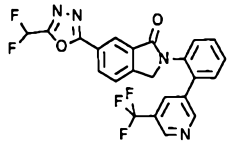
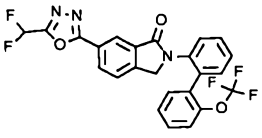
【0692】 [表 1-28]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
269	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1-苯乙基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			440.0
270	2-(4-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			441.9
271	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			426.0
272	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(2,4-二甲氧基苄基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			403.0
273	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(3-氟苄基)- 6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			360.9
274	2-(((2R)-1-(環丙基磺醯基)吡咯啶-2-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			457.0
275	(2S)-2-((6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯			451.0
276	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4'-氟聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			422.0
277	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2'-氟聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			421.9
278	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3'-氟聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			421.9

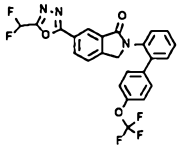
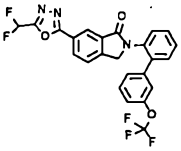
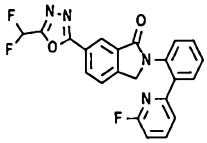
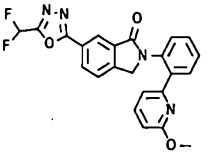
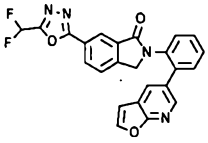
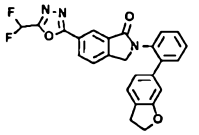
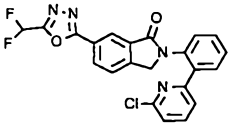
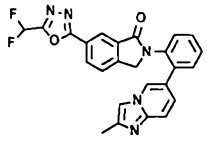
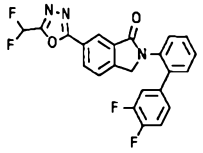
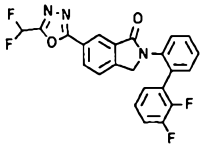
【0693】 [表 1-29]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
279	2'-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)聯苯-4-甲腈			429.0
280	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(2-乙基吡啶-3-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			432.9
281	2-(2'-氯聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			438.0
282	2-(4'-氯聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			437.9
283	2-(3'-氯聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			438.0
284	2-(3',5'-二氟聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			439.9
285	2-(4'-環丙基聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			444.0
286	2-(3'-環丙基聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			444.0
287	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			445.9
288	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			445.9

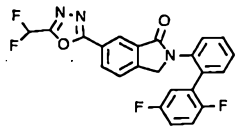
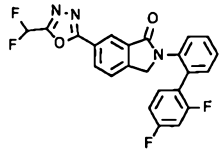
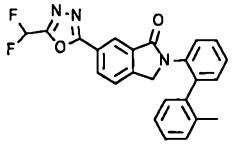
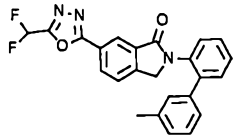
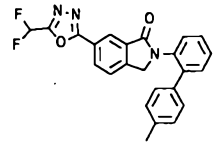
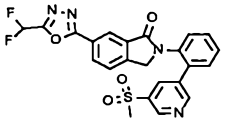
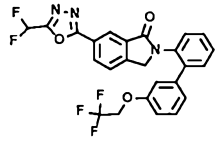
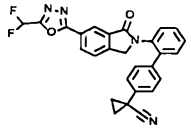
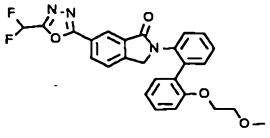
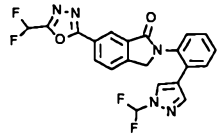
【0694】 [表 1-30]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
289	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			445.9
290	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(2-乙氧基吡啶-4-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			448.9
291	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(3-乙氧基吡啶-4-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			448.9
292	2-(4'-(二氟甲基)聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			453.9
293	2-(3'-(二氟甲基)聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			453.9
294	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(2-異丙氧基吡啶-4-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			462.9
295	2-(2-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			468.8
296	2-(3'-(二氟甲氧基)聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			469.9
297	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			472.9
298	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2'-(三氟甲氧基)聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			487.8

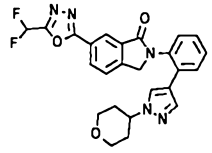
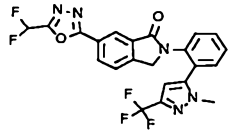
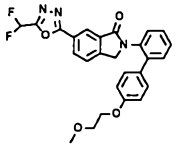
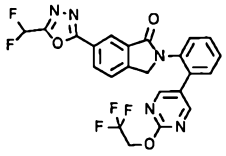
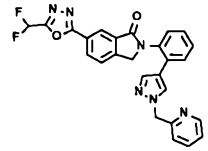
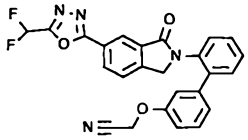
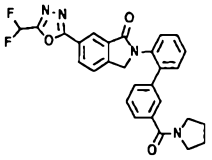
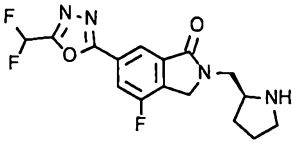
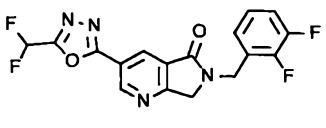
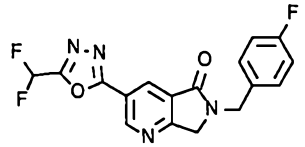
【0695】 [表 1-31]

實施例	IUPAC名稱	結構	添加劑	MS
299	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4'-(三氟甲氧基)聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			487.9
300	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3'-(三氟甲氧基)聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			487.9
301	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(6-氟吡啶-2-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			422.9
302	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			435.0
303	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			444.9
304	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			445.9
305	2-(2-(6-氯吡啶-2-基)苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			438.9
306	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			457.9
307	2-(3',4'-二氟聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			439.9
308	2-(2',3'-二氟聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			439.9

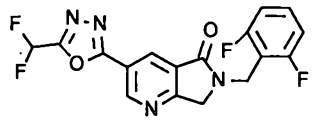
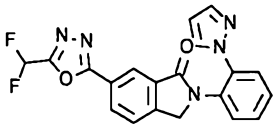
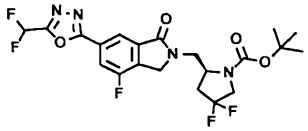
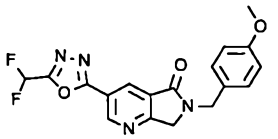
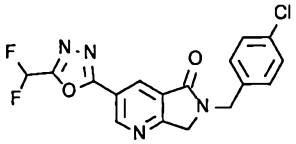
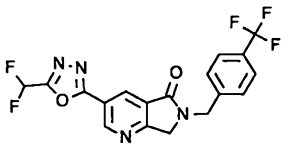
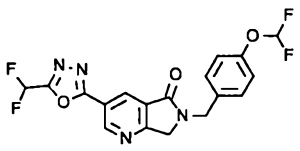
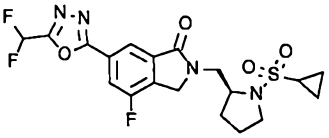
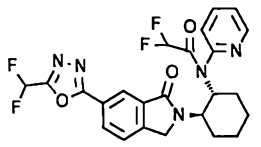
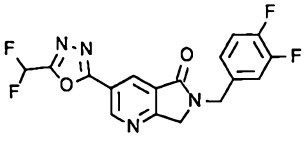
【0696】 [表 1-32]

實施例	IUPAC名稱	結構	添加劑	MS
309	2-(2',5'-二氟聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			439.9
310	2-(2',4'-二氟聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			439.9
311	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2'-甲基聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			418.0
312	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3'-甲基聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			418.0
313	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4'-甲基聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			418.0
314	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			482.0
315	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3'-(2,2,2-三氟乙氧基)聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			501.9
316	1-(2'-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)聯苯-4-基)環丙烷甲腈			468.9
317	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2'-(2-甲氧基乙氧基)聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			477.9
318	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			443.9

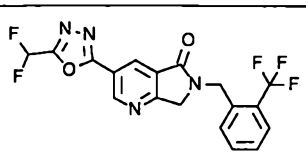
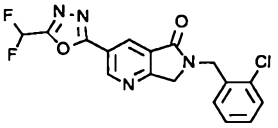
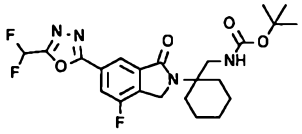
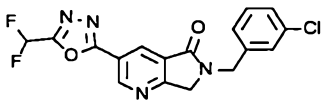
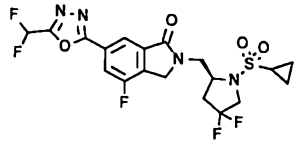
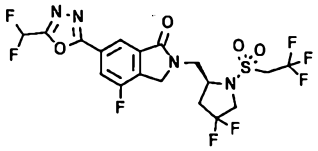
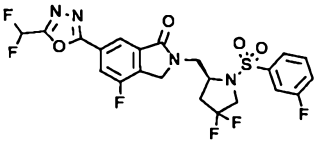
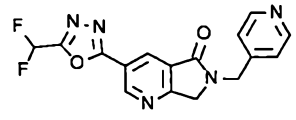
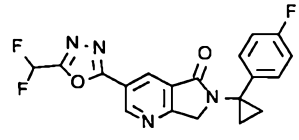
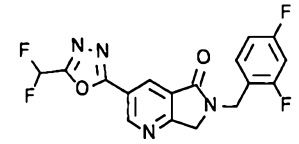
【0697】 [表 1-33]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
319	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			477.9
320	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			475.9
321	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			477.9
322	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			503.8
323	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			484.9
324	((2'-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)聯苯-3-基)氧)乙腈			458.9
325	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3'-(吡咯啶-1-基羰基)聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			500.9
326	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-((2S)-吡咯啶-2-基甲基)異吲哚啉-1-酮			352.9
327	6-(2,3-二氟苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			378.9
328	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(4-氟苄基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			358.9

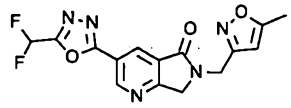
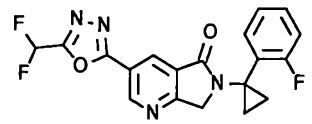
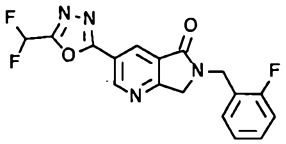
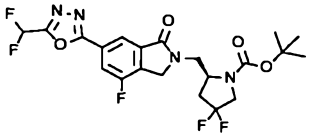
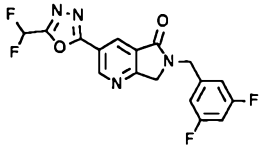
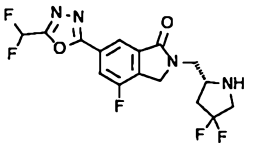
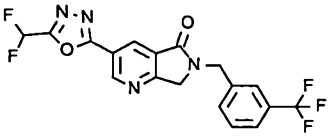
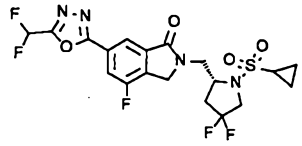
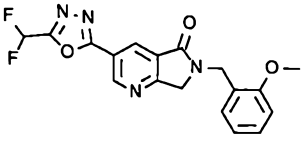
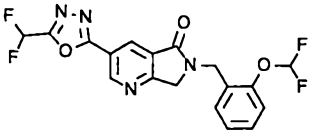
【0698】 [表 1-34]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
329	6-(2,6-二氟苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			378.9
330	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1H-吡唑-1-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			393.9
331	(2S)-2-((6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基)-4,4-二氟吡咯啶-1-羧酸第三丁酯			486.9
332	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			372.9
333	6-(4-氯苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			374.9
334	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(4-(三氟甲基)苄基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			408.9
335	6-(4-(二氟甲氧基)苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			406.9
336	2-(((2S)-1-(環丙基磺醯基)吡咯啶-2-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			456.9
337	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)-2,2-二氟-N-(吡啶-2-基)乙醯胺			503.9
338	6-(3,4-二氟苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			376.9

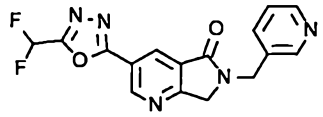
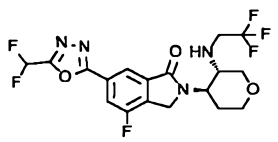
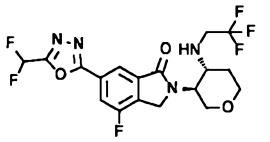
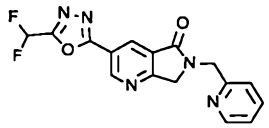
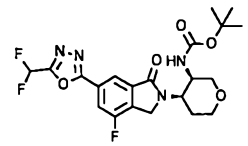
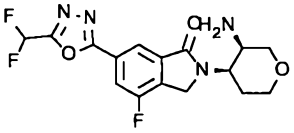
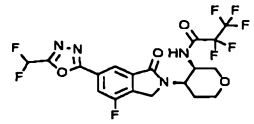
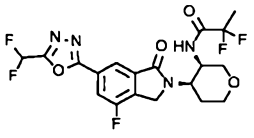
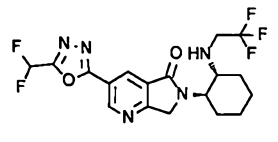
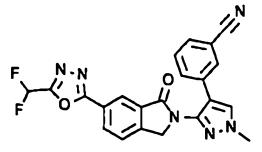
【0699】 [表 1-35]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
339	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(2-(三氟甲基)苄基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			410.9
340	6-(2-氯苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			376.9
341	((1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)甲基)胺基甲酸第三丁酯			479.0
342	6-(3-氯苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			374.9
343	2-(((2S)-1-(環丙基磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			492.8
344	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(((2S)-4,4-二氟-1-((2,2,2-三氟乙基)磺醯基)吡咯啶-2-基)甲基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			534.8
345	2-(((2S)-4,4-二氟-1-((3-氟苯基)磺醯基)吡咯啶-2-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			546.7
346	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(吡啶-4-基甲基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			343.9
347	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(1-(4-氟苯基)環丙基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			387.0
348	6-(2,4-二氟苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			376.9

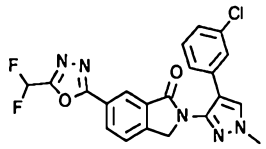
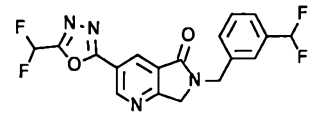
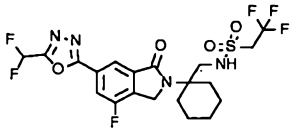
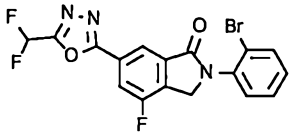
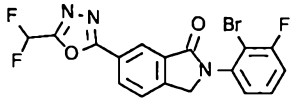
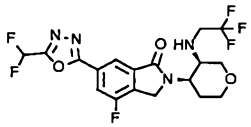
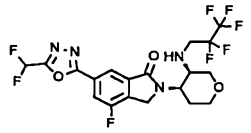
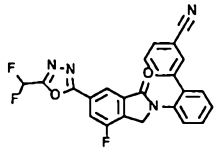
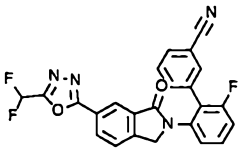
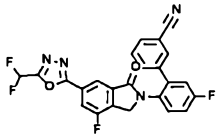
【0700】 [表 1-36]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
349	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			347.9
350	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(1-(2-氟苯基)環丙基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			386.9
351	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(2-氟苄基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			360.9
352	(2R)-2-((6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基)-4,4-二氟吡咯啶-1-羧酸第三丁酯			486.9
353	6-(3,5-二氟苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			376.9
354	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(((2R)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			388.9
355	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苄基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			408.9
356	2-(((2R)-1-(環丙基磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			492.8
357	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(2-甲氧基苄基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			373.0
358	6-(2-(二氟甲氧基)苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			408.9

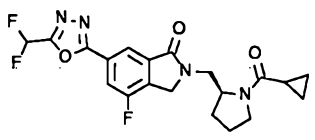
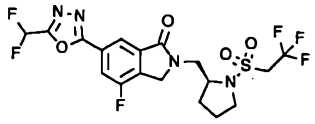
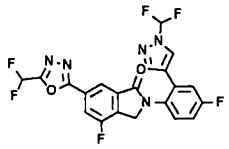
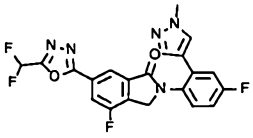
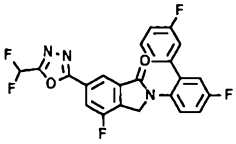
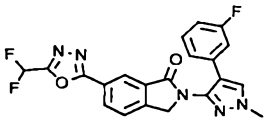
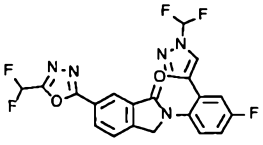
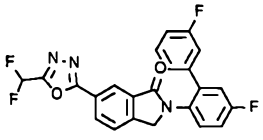
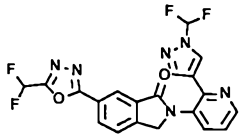
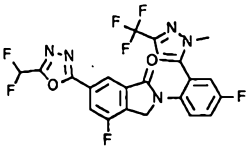
【0701】 [表 1-37]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
359	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(吡啶-3-基甲基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			343.9
360	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-((3S,4R)-3-((2,2,2-三氟乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-基)異吲哚啉-1-酮			450.9
361	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-((3S,4R)-4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-基)異吲哚啉-1-酮			450.9
362	2-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(吡啶-3-基甲基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			344.0
363	((3R,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯			467.2
364	2-((3R,4R)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			369.1
365	N-((3R,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-2,2,3,3,-五氟丙醯胺			513.1
366	N-((3R,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-2,2-二氟丙醯胺			461.1
367	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R,2R)-2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			432.2
368	3-(3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲腈			433.1

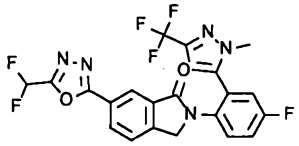
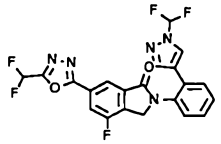
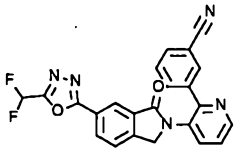
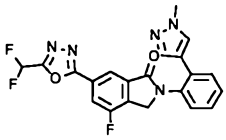
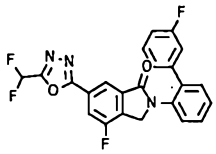
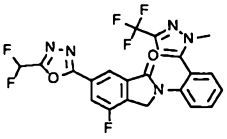
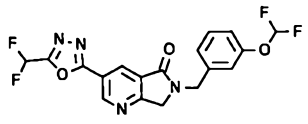
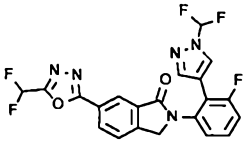
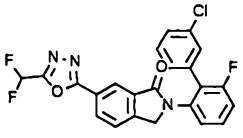
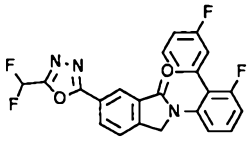
【0702】 [表 1-38]

實施例	IUPAC名稱	結構	添加劑	MS
369	2-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			442.0
370	6-(3-(二氟甲基)苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			391.1
371	N-((1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基)甲基)-2,2,2-三氟乙烷磺醯胺			527.0
372	2-(2-溴苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			421.9
373	2-(2-溴-3-氟苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			424.0
374	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-((3R,4R)-3-((2,2,2-三氟乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-1-酮			451.1
375	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-((3R,4R)-3-((2,2,2,3,3-五氟丙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-1-酮			501.0
376	2'-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)聯苯-3-甲腈			446.9
377	2'-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-6'-氟聯苯-3-甲腈			446.9
378	2'-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5'-氟聯苯-3-甲腈			464.9

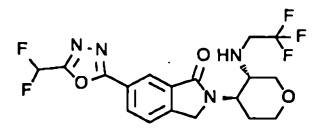
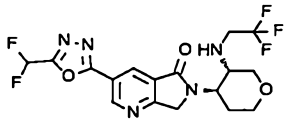
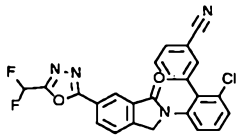
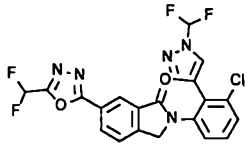
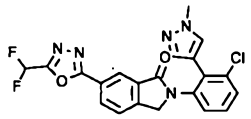
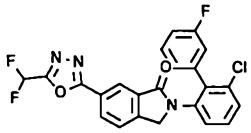
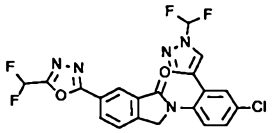
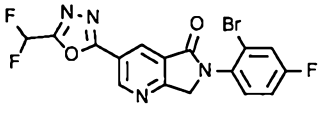
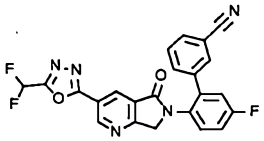
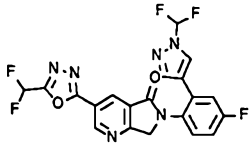
【0703】 [表 1-39]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
379	2-(((2S)-1-(環丙基羰基)吡咯啶-2-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			421.0
380	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(((2S)-1-(2,2,2-三氟乙基)磺醯基)甲基)異吲哚啉-1-酮			498.8
381	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			477.9
382	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(4-氟-2-(1-甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			443.9
383	2-(3',5-二氟聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			457.9
384	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			425.9
385	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-氟苯基)異吲哚啉-1-酮			459.8
386	2-(3',5-二氟聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			439.9
387	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)異吲哚啉-1-酮			444.9
388	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(4-氟-2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			509.8

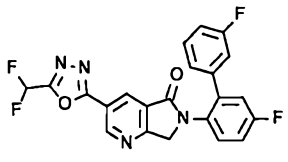
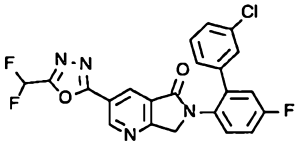
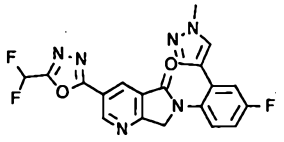
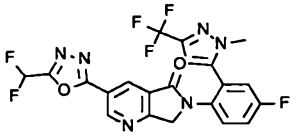
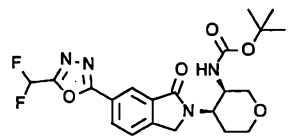
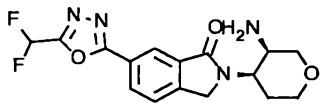
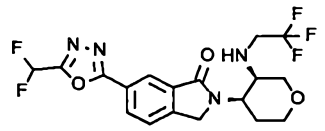
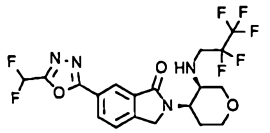
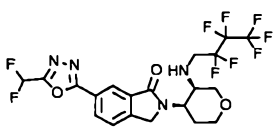
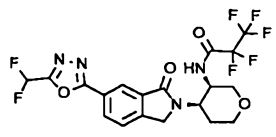
【0704】 [表 1-40]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
389	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-氟-2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			493.8
390	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			461.9
391	3-(3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)吡啶-2-基)苯甲腈			430.0
392	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			426.0
393	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(3'-氟聯苯-2-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			439.9
394	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			493.8
395	6-(3-(二氟甲氧基)苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			406.9
396	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯基)異吲哚啉-1-酮			461.9
397	2-(3'-氯-6-氟聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			455.9
398	2-(3',6-二氟聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			439.9

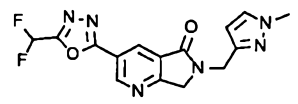
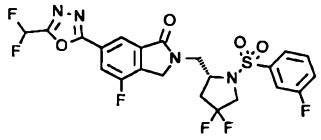
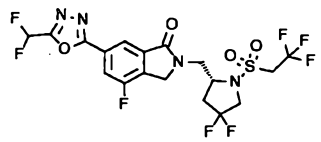
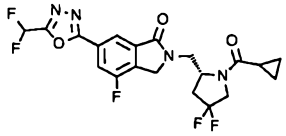
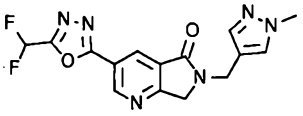
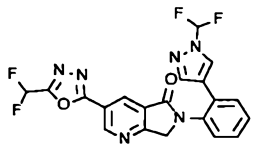
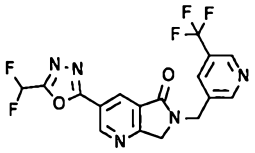
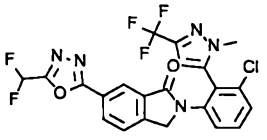
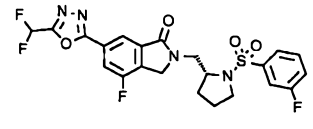
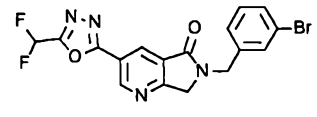
【0705】 [表 1-41]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
399	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3S,4R)-3-((2,2,2-三氟乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-1-酮			432.9
400	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((3S,4R)-3-((2,2,2-三氟乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			433.9
401	2'-氯-6'-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)聯苯-3-甲腈			462.8
402	2-(3-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			477.8
403	2-(3-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			441.9
404	2-(6-氯-3'-氟聯苯-2-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			455.8
405	2-(4-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			477.8
406	6-(2-溴-4-氟苯基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			422.8
407	2'-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-5'-氟聯苯-3-甲腈			445.9
408	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			460.9

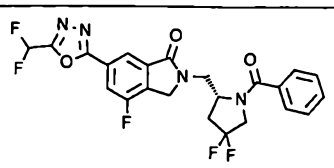
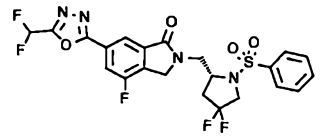
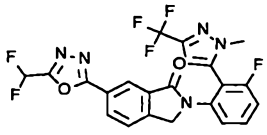
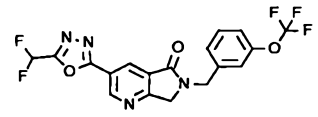
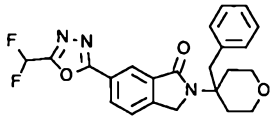
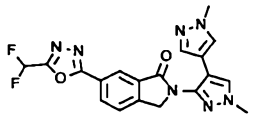
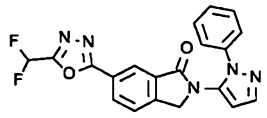
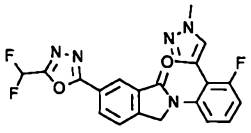
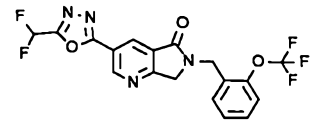
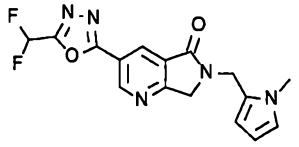
【0706】 [表 1-42]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
409	6-(3',5-二氟聯苯-2-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			440.8
410	6-(3'-氯-5-氟聯苯-2-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			456.9
411	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(4-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			427.0
412	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(4-氟-2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			492.9
413	((3R,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯			449.0
414	2-((3R,4R)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			350.9
415	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3R,4R)-3-((2,2,2-三氟乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-1-酮			432.9
416	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3R,4R)-3-((2,2,3,3,3-五氟丙基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-1-酮			482.9
417	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3R,4R)-3-((2,2,3,3,4,4,4-七氟丁基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-1-酮			532.9
418	N-((3R,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			496.8

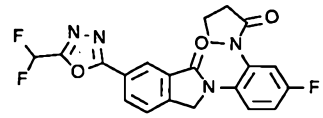
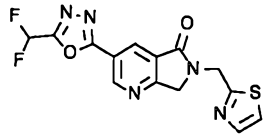
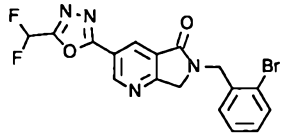
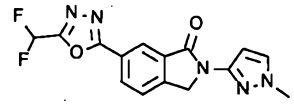
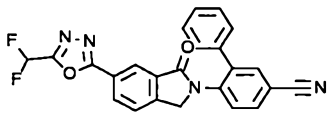
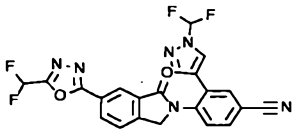
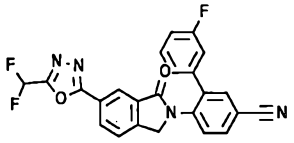
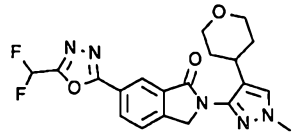
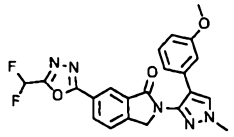
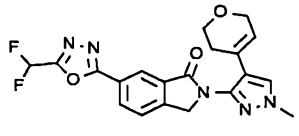
【0707】 [表 1-43]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
419	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			347.0
420	2-(((2R)-4,4-二氟-1-((3-氟苯基)磺醯基)吡咯啶-2-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			546.8
421	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(((2R)-4,4-二氟-1-((2,2,2-三氟乙基)磺醯基)吡咯啶-2-基)甲基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			534.8
422	2-(((2R)-1-(環丙基羰基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			456.9
423	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			346.9
424	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			444.9
425	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			411.9
426	2-(3-氯-2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			509.8
427	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟-2-(((2R)-1-((3-氟苯基)磺醯基)吡咯啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1-酮			510.8
428	6-(3-溴苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			418.8

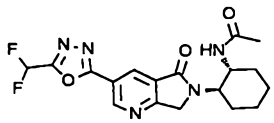
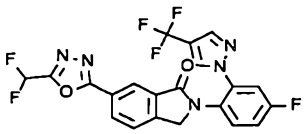
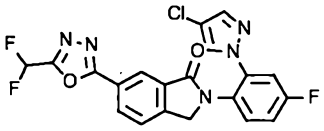
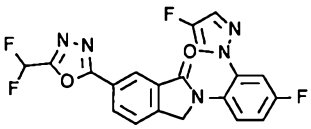
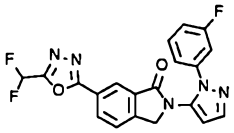
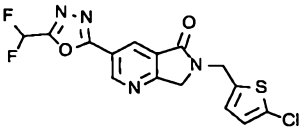
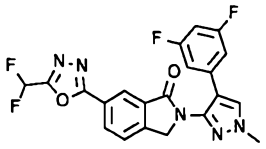
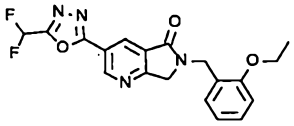
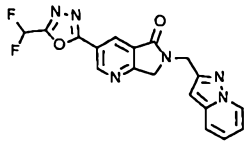
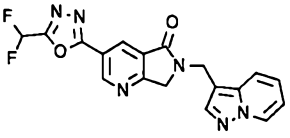
【0708】 [表 1-44]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
429	2-(((2R)-1-苯甲醯基-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			493.0
430	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(((2R)-4,4-二氟-1-(苯磺醯基)吡咯啶-2-基)甲基)-4-氟異吲哚啉-1-酮			528.9
431	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3-氟-2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			494.0
432	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)苄基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			424.9
433	2-(4-苄基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			426.1
434	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1,1'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			412.0
435	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-苯基-1H-吡唑-5-基)異吲哚啉-1-酮			394.1
436	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			426.0
437	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(2-(三氟甲氧基)苄基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			427.0
438	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-2-基)甲基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			343.9

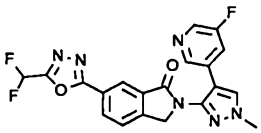
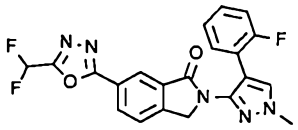
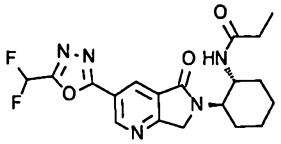
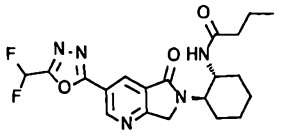
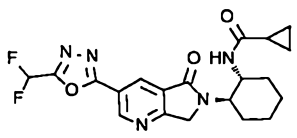
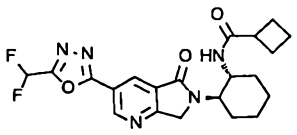
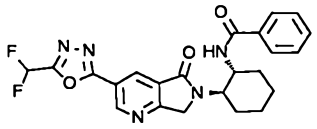
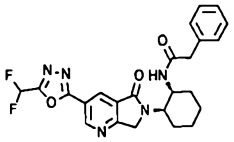
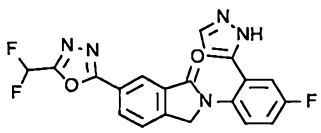
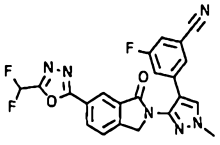
【0709】 [表 1-45]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
439	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-氟-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			429.0
440	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(1,3-噻唑-2-基甲基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			349.8
441	6-(2-溴苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			421.0
442	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			331.9
443	6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)聯苯-3-甲腈			426.9
444	4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯甲腈			466.9
445	6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-3'-氟聯苯-3-甲腈			444.9
446	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			416.0
447	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			438.0
448	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			412.0

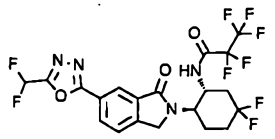
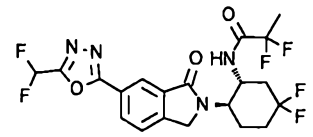
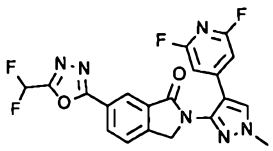
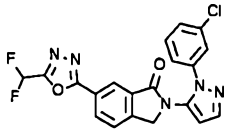
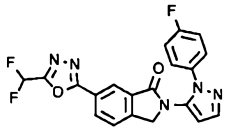
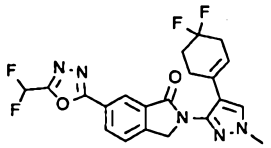
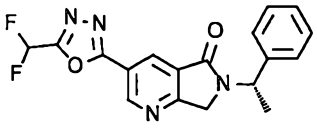
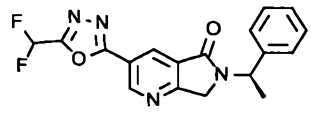
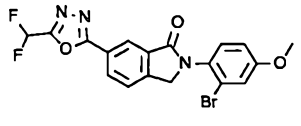
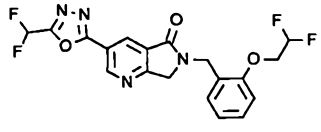
【0710】 [表 1-46]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
449	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-二噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)乙醯胺			391.9
450	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-氟-2-(4-(氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			480.0
451	2-(2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-4-氟苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			446.1
452	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-氟-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			430.1
453	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)異吲哚啉-1-酮			412.1
454	6-((5-氯-2-噻吩基)甲基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			381.0
455	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			444.1
456	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(2-乙氧基苄基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			387.1
457	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			383.1
458	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			383.1

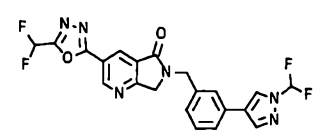
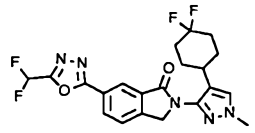
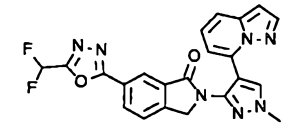
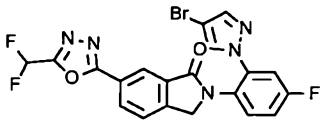
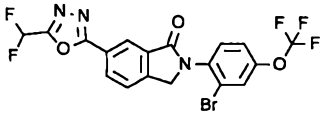
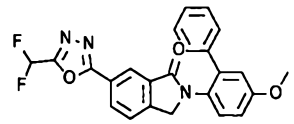
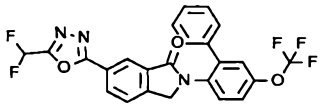
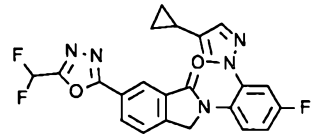
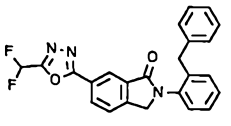
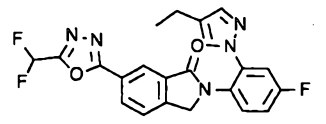
【0711】 [表 1-47]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
459	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-(5-氟吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			427.1
460	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			426.1
461	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)丙醯胺			406.0
462	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)丁醯胺			420.0
463	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)環丙烷甲醯胺			418.0
464	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)環丁烷甲醯胺			432.0
465	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)苯甲醯胺			454.0
466	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2-苯基乙醯胺			468.0
467	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			411.9
468	3-(3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氟苯甲腈			450.9

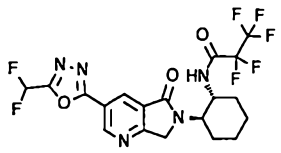
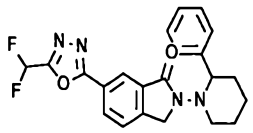
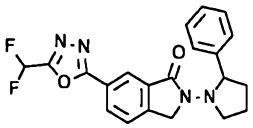
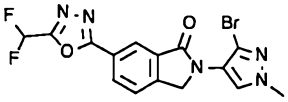
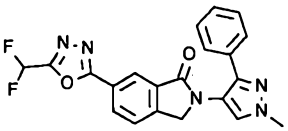
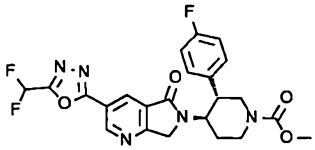
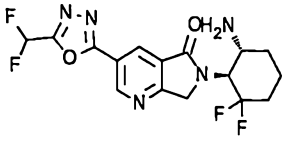
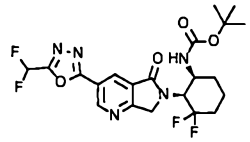
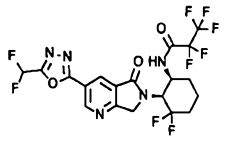
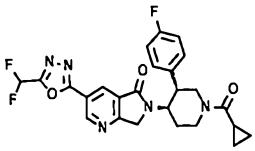
【0712】 [表 1-48]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
469	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			528.8
470	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺			476.9
471	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-(2,6-二氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			444.9
472	2-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			427.9
473	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)異吲哚啉-1-酮			411.9
474	2-(4-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			447.9
475	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1S)-1-苯基乙基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			357.0
476	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R)-1-苯基乙基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			357.0
477	2-(2-溴-4-甲氧基苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			435.8
478	6-(2-(2,2-二氟乙氧基)苄基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			422.9

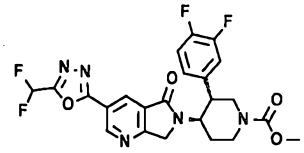
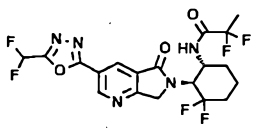
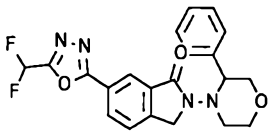
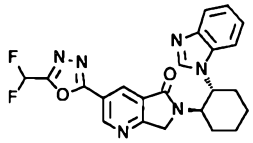
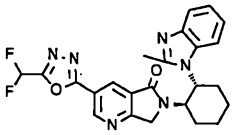
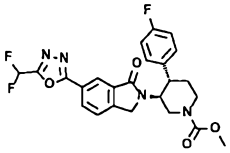
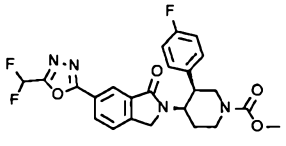
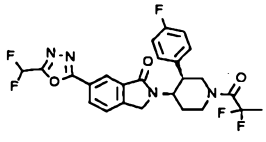
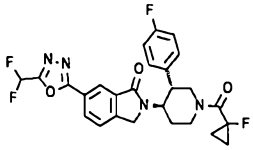
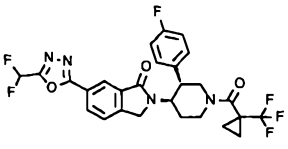
【0713】 [表 1-49]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
479	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			456.9
480	2-(4-(4,4-二氟環己基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			450.0
481	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			447.9
482	2-(2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4-氟苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			490.0
483	2-(2-溴-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			489.9
484	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(5-甲氧基聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			434.2
485	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(5-(三氟甲氧基)聯苯-2-基)異吲哚啉-1-酮			488.1
486	2-(2-(4-環丙基-1H-吡唑-1-基)-4-氟苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			452.1
487	2-(2-苄基苯基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			418.2
488	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(4-乙基-1H-吡唑-1-基)-4-氟苯基)異吲哚啉-1-酮			440.1

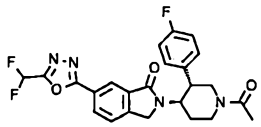
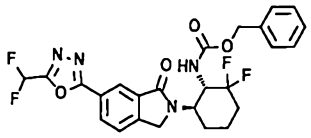
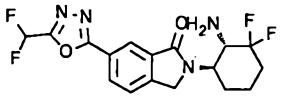
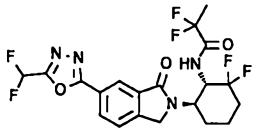
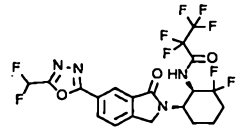
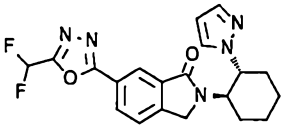
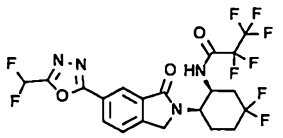
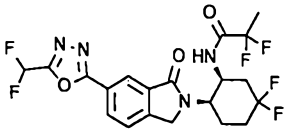
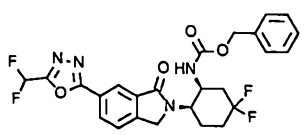
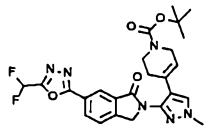
【0714】 [表 1-50]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
489	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			494.1
490	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-苯基哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮			411.0
491	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-苯基吡咯啶-1-基)異吲哚啉-1-酮			397.0
492	2-(3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			409.8
493	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)異吲哚啉-1-酮			407.9
494	(3R,4R)-4-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸甲酯			486.1
495	6-((1S,6R)-6-胺基-2,2-二氟環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮		CF3COOH	384.1
496	((1R,2S)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3,3-二氟環己基)胺基甲酸第三丁酯			484.1
497	N-((1R,2S)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3,3-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			530.0
498	6-((3R,4R)-1-(環丙基羰基)-3-(4-氟苯基)哌啶-4-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			498.1

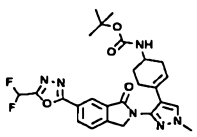
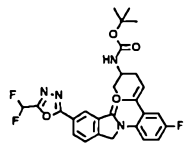
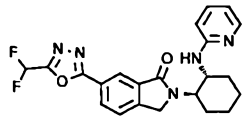
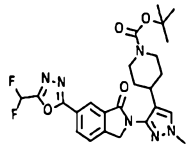
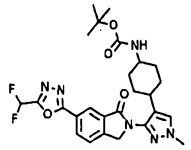
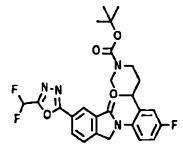
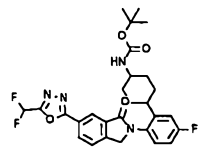
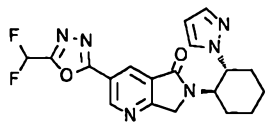
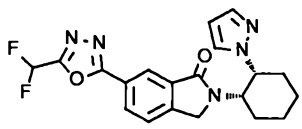
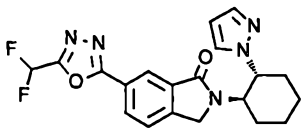
【0715】 [表 1-51]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
499	(3R,4R)-4-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-(3,4-二氟苯基)哌啶-1-羧酸甲酯			504.1
500	N-((1R,2S)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3,3-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺			478.1
501	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3-苯基嗎啉-4-基)異吲哚啉-1-基			413.2
502	6-((1R,2R)-2-(1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			451.3
503	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R,2R)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			465.2
504	(3SR,4SR)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸甲酯			487.2
505	(3R,4R)-4-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-3-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸甲酯			487.2
506	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3R,4R)-1-(2,2-二氟丙醯基)-3-(4-氟苯基)哌啶-4-基)異吲哚啉-1-酮			521.2
507	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3R,4R)-((1-氟環丙基)羰基)-3-(4-氟苯基)哌啶-4-基)異吲哚啉-1-酮			515.2
508	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3R,4R)-3-(4-氟苯基)-1-((1-(三氟甲基)環丙基)羰基)哌啶-4-基)異吲哚啉-1-酮			565.2

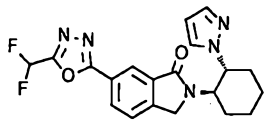
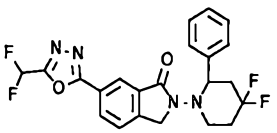
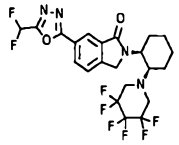
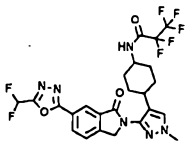
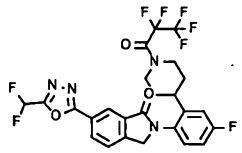
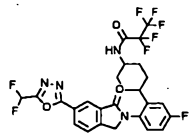
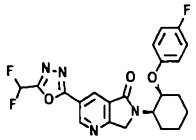
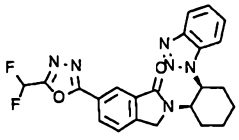
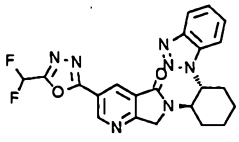
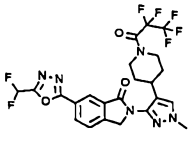
【0716】 [表 1-52]

實施例	IUPAC名稱	結構	添加劑	MS
509	2-((3R,4R)-1-乙醯基-3-(4-氟苯基)哌啶-4-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			471.2
510	((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)胺基甲酸苄酯			519.2
511	2-((1R,2S)-2-胺基-3,3-二氟環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			385.2
512	N-((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺			477.2
513	N-((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			531.2
514	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			400.2
515	N-((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			529.1
516	N-((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺			477.2
517	((1S,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5,5-二氟環己基)胺基甲酸苄酯			519.2
518	4-(3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯			511.2

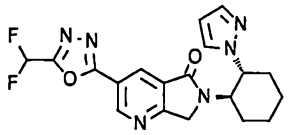
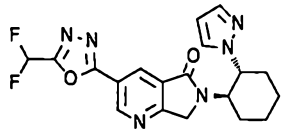
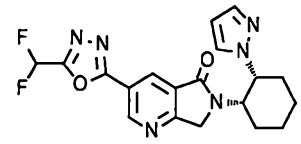
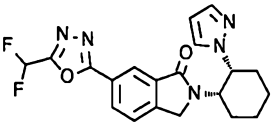
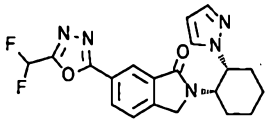
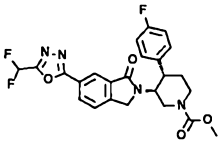
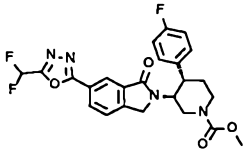
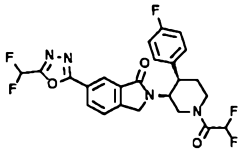
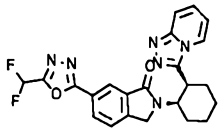
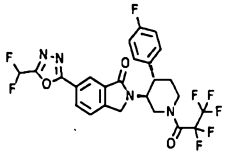
【0717】 [表 1-53]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
519	(4-(3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)環己-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯			525.2
520	(4-(2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5-氟苯基)環己-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯			539.2
521	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(吡啶-基胺基)環己基)異吲哚啉-1-酮			426.2
522	4-(3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯			513.2
523	(4-(3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯			527.1
524	4-(2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯			527.1
525	(4-(2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5-氟苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯			541.3
526	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			401.1
527	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			400.2
528	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R*,2R*)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			400.2

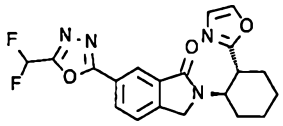
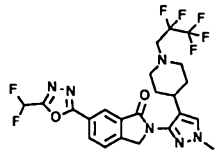
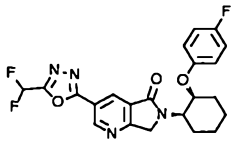
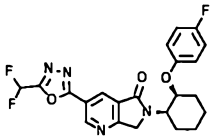
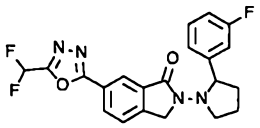
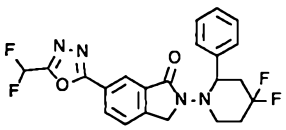
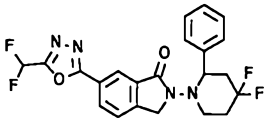
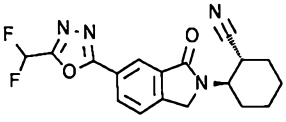
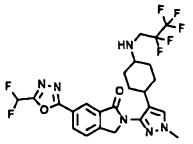
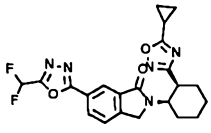
【0718】 [表 1-54]

實施例	IUPAC名稱	結構	添加劑	MS
529	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R*,2R*)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			400.2
530	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4,4-二氟-2-苯基哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮			445.1
531	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-(3,3,4,4,5,5-六氟哌啶-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			523.1
532	N-(4-(3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			575.2
533	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-氟-2-(1-(2,2,3,3,3-五氟丙醯基)哌啶-4-基)苯基)異吲哚啉-1-酮			573.0
534	N-(4-(2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-5-氟苯基)環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			589.2
535	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1RS,2RS)-2-(4-氟苯氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			443.0
536	2-((1R,2R)-2-(1H-苯并三唑-1-基)環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			451.3
537	6-((1R,2R)-2-(1H-苯并三唑-1-基)環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			452.3
538	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-甲基-4-(1-(2,2,3,3,3-五氟丙醯基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			561.2

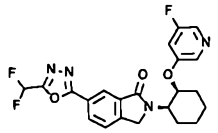
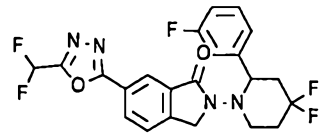
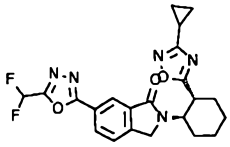
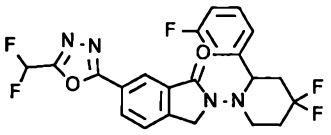
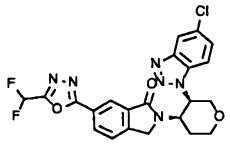
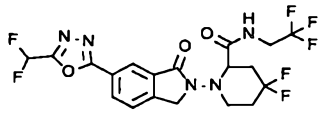
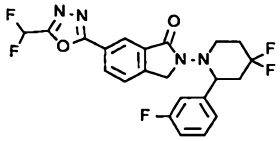
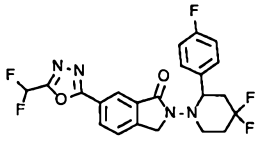
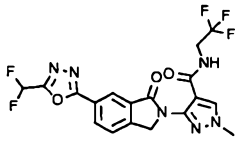
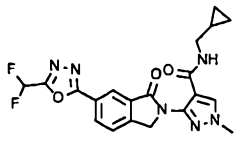
【0719】 [表 1-55]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
539	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R*,2R*)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(光學異構物)			401.3
540	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R*,2R*)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(光學異構物)			401.3
541	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1SR,2RS)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			401.3
542	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1S*,2R*)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			400.3
543	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1S*,2R*)-2-(1H-吡唑-1-基)環己基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			400.3
544	(3S*,4S*)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸甲酯(光學異構物)			487.2
545	(3S*,4S*)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸甲酯(光學異構物)			487.2
546	2-((3SR,4SR)-1-(二氟乙醯基)-4-(4-氟苯基)哌啶-3-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			505.1
547	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R,2R)-2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			451.3
548	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((3SR,4SR)-4-(4-氟苯基)-1-(2,2,3,3,3-五氟丙醯基)哌啶-3-基)異吲哚啉-1-酮			573.1

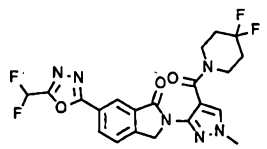
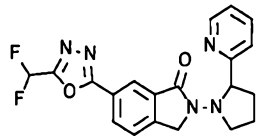
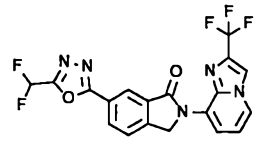
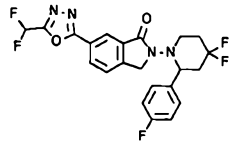
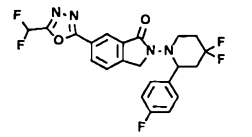
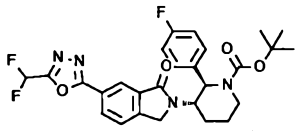
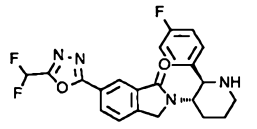
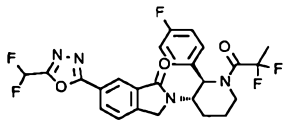
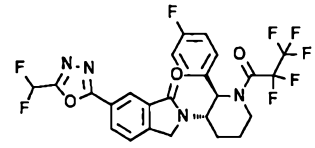
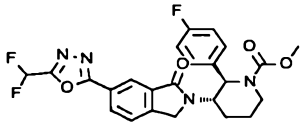
【0720】 [表 1-56]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
549	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1RS,2RS)-2-(1,3-噁唑-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮			401.3
550	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-甲基-4-(1-(2,2,3,3,3-五氟丙醯基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			547.2
551	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R*,2R*)-2-(4-氟苯氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(光學異構物)			445.2
552	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R*,2R*)-2-(4-氟苯氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(光學異構物)			445.3
553	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)異吲哚啉-1-酮			415.2
554	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4,4-二氟-2-苯基哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			447.2
555	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4,4-二氟-2-苯基哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			447.2
556	(1RS,2RS)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)環己基腈			359.0
557	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-甲基-4-(4-((2,2,3,3,3-五氟丙基)胺基)環己基)-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			561.0
558	2-((1RS,2RS)-2-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			442.3

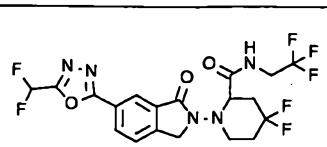
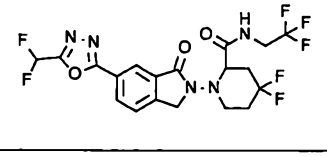
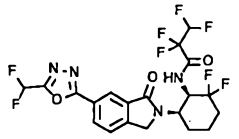
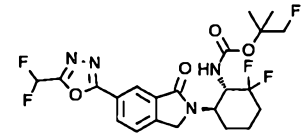
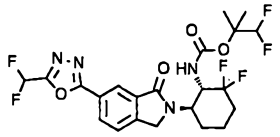
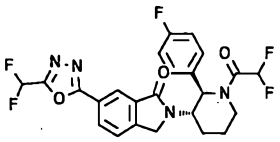
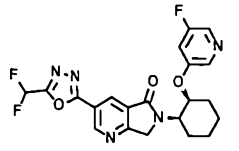
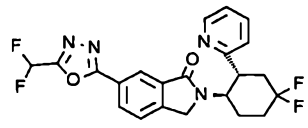
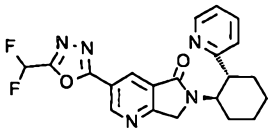
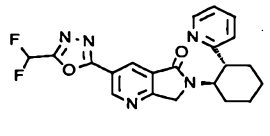
【0721】 [表 1-57]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
559	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1RS,2RS)-2-(5-氟吡啶-3-基)氧基)環己基)異吲哚啉-1-酮			445.2
560	2-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			465.2
561	2-((1RS,2RS)-2-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			442.2
562	2-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			465.2
563	2-((3S,4R)-3-(5-氯-1H-苯并三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-4-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			487.0
564	1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-甲醯胺			496.1
565	2-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			465.2
566	2-(4,4-二氟-2-(4-氟苯基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			463.2
567	3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺			457.2
568	N-(環丙基甲基)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺			429.3

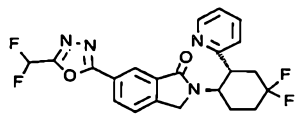
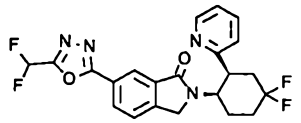
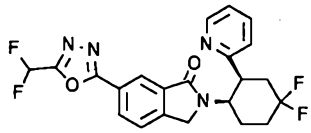
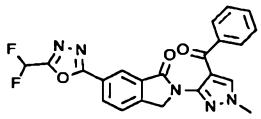
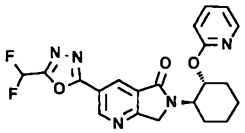
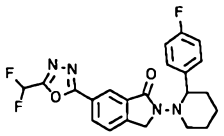
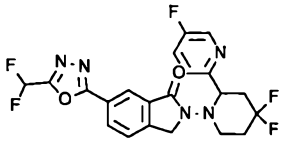
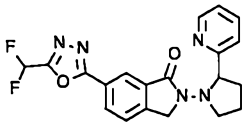
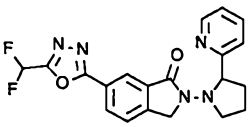
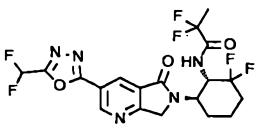
【0722】 [表 1-58]

實施例	IUPAC名稱	結構	添加劑	MS
569	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)羰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			479.2
570	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)異吲哚啉-1-酮			398.3
571	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)異吲哚啉-1-酮			436.2
572	2-(4,4-二氟-2-(4-氟苯基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			465.2
573	2-(4,4-二氟-2-(4-氟苯基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			465.2
574	(2RS,3SR)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯			527.2
575	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((2RS,3SR)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-基)異吲哚啉-1-酮		CF3COOH	429.3
576	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((2RS,3SR)-1-(2,2-二氟丙醯基)-2-(4-氟苯基))哌啶-3-基)異吲哚啉-1-酮			521.2
577	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((2RS,3SR)-2-(4-氟苯基)-1-(2,2,3,3,3-五氟丙醯基)哌啶-3-基)異吲哚啉-1-酮			575.1
578	(2RS,3SR)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸甲酯			487.2

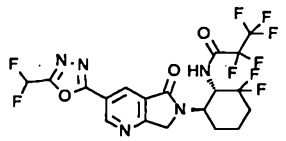
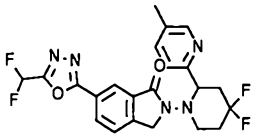
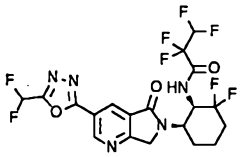
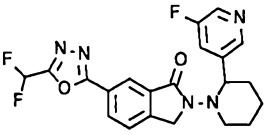
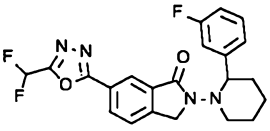
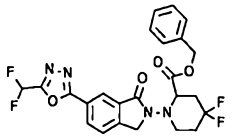
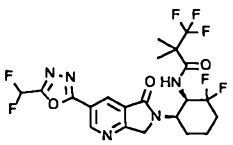
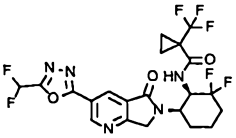
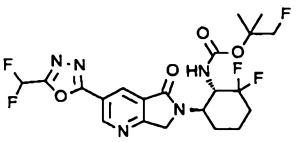
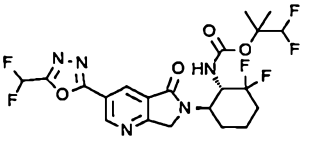
【0723】 [表 1-59]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
579	1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-甲醯胺(光學異構物)			496.1
580	1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-甲醯胺(光學異構物)			496.1
581	N-((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2,3,3-四氟丙醯胺			513.1
582	((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)胺基甲酸 1-氟-2-甲基丙-2-酯			503.1
583	((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)胺基甲酸 1,1-二氟-2-甲基丙-2-酯			521.2
584	2-((2RS,3SR)-1-(二氟乙醯基)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			507.1
585	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1RS,2SR)-2-((5-氟吡啶-3-基)氧)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			446.2
586	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R*,2R*)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			447.2
587	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R*,2R*)-2-(吡啶-2-基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(光學異構物)			412.2
588	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R*,2R*)-2-(吡啶-2-基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(光學異構物)			412.2

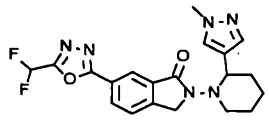
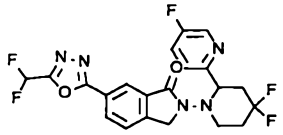
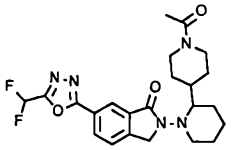
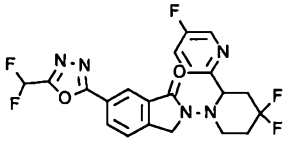
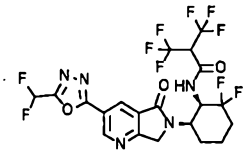
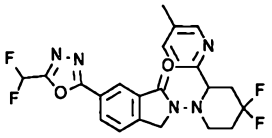
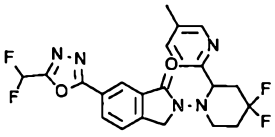
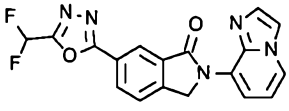
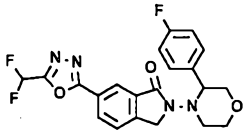
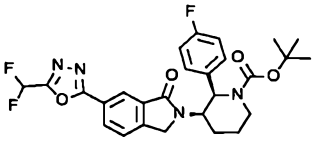
【0724】 [表 1-60]

實施例	IUPAC名稱	結構	添加劑	MS
589	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R*,2R*)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			447.2
590	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R*,2S*)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			447.2
591	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((1R*,2S*)-4,4-二氟-2-(吡啶-2-基)環己基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			447.2
592	2-(4-苯甲醯基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			436.1
593	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-((1R,2R)-2-(吡啶-2-基-氧基)環己基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			428.3
594	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(4-氟苯基)哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮			429.3
595	2-(4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			466.2
596	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			398.3
597	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			398.2
598	N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺			476.2

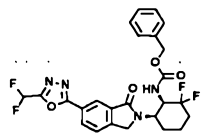
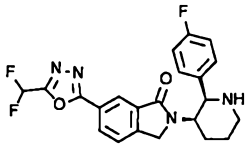
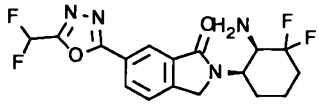
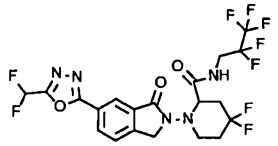
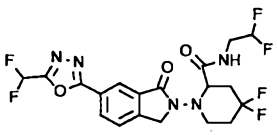
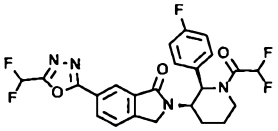
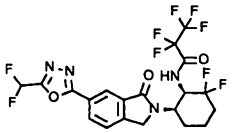
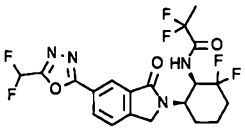
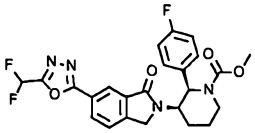
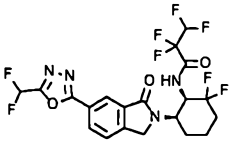
【0725】 [表 1-61]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
599	N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			530.1
600	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4,4-二氟-2-(5-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮			462.1
601	N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-2,2,3,3-四氟丙醯胺			512.1
602	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(5-氟吡啶-3-基)哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮			430.2
603	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮			429.2
604	1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟哌啶-2-羧酸苄酯			505.1
605	N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺			524.1
606	N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺			522.1
607	(1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)胺基甲酸 1-氟-2-甲基丙-2-酯			502.2
608	(1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)胺基甲酸 1,1-二氟-2-甲基丙-2-酯			522.1

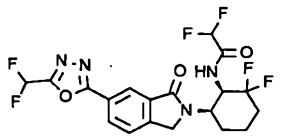
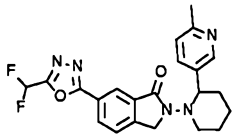
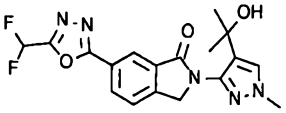
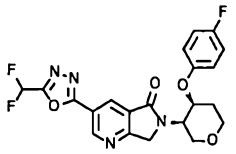
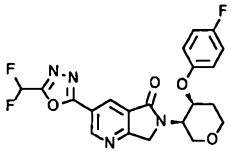
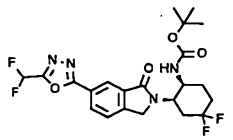
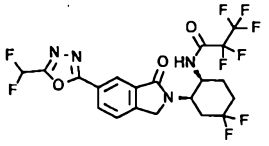
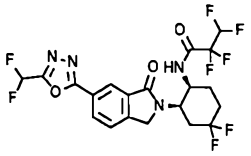
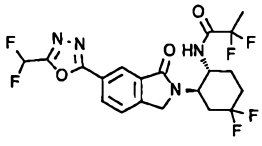
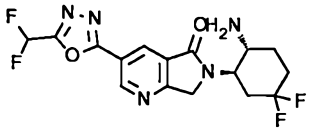
【0726】 [表 1-62]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
609	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮			415.2
610	2-(4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			466.1
611	2-(1'-乙醯基-2,4'-聯哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			460.2
612	2-(4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			466.1
613	N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙醯胺			562.1
614	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4,4-二氟-2-(5-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			462.1
615	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4,4-二氟-2-(5-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮(光學異構物)			462.1
616	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)異吲哚啉-1-酮			368.2
617	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(3-(4-氟苯基)嗎啉-4-基)異吲哚啉-1-酮			431.2
618	(2RS,3RS)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯			527.2

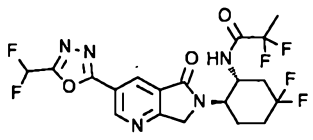
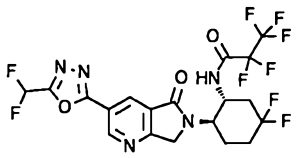
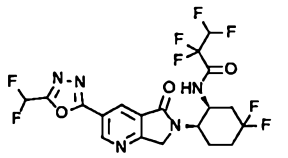
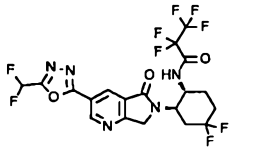
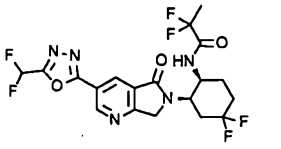
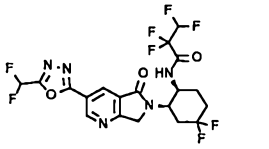
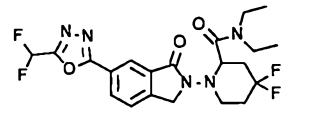
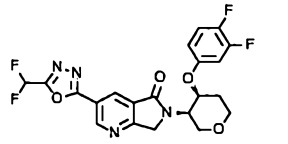
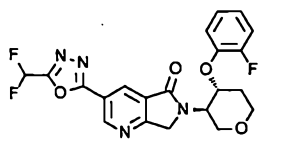
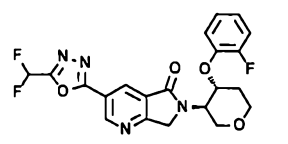
【0727】 [表 1-63]

實施例	IUPAC名稱	結構	添加劑	MS
619	((1R,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)胺基甲酸苄酯			519.2
620	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((2RS,3RS)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-基)異吲哚啉-1-酮			429.3
621	2-((1R,6R)-2-胺基-3,3-二氟環己基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			385.2
622	1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟-N-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌啶-2-甲醯胺			546.1
623	N-(2,2-二氟乙基)-1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟哌啶-2-甲醯胺			478.1
624	2-((2RS,3RS)-1-(二氟乙醯基)-2-(4-氟苯基)哌啶-3-基)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)異吲哚啉-1-酮			507.2
625	N-((1R,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			529.1
626	N-((1R,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺			477.1
627	(2R,3R)-3-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸甲酯			487.1
628	N-((1R,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2,3,3-四氟丙醯胺			511.2

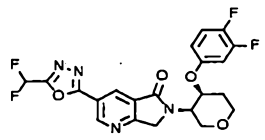
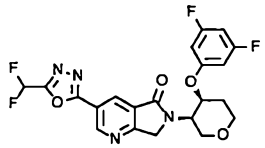
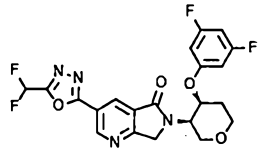
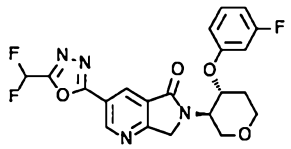
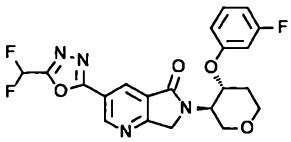
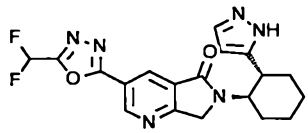
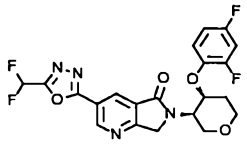
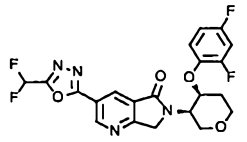
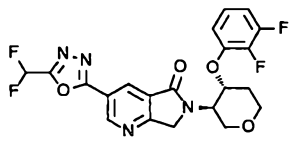
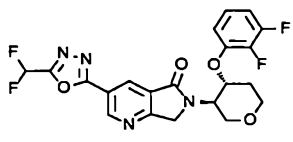
【0728】 [表 1-64]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
629	N-((1R,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟乙醯胺			461.2
630	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)異吲哚啉-1-酮			426.2
631	6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(4-(2-羥基丙-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)異吲哚啉-1-酮			388.2
632	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(4-氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			445.2
633	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(4-氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			445.2
634	((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟環己基)胺基甲酸第三丁酯			483.2
635	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			529.1
636	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟環己基)-2,2,3,3-四氟丙醯胺			511.1
637	N-((1R,2R)-2-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4,4-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺			477.2
638	6-((1R,2R)-2-胺基-5,5-二氟環己基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			386.2

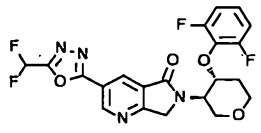
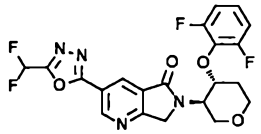
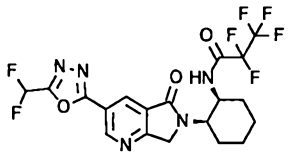
【0729】 [表 1-65]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
639	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-5,5-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺			476.1
640	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-5,5-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			530.1
641	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-5,5-二氟環己基)-2,2,3,3-四氟丙醯胺			512.1
642	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4,4-二氟環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			530.1
643	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4,4-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺			476.1
644	N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4,4-二氟環己基)-2,2,3,3-四氟丙醯胺			512.1
645	1-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-N,N-二乙基-4,4-二氟哌啶-2-甲醯胺			470.1
646	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(3,4-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			463.2
647	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(2-氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			447.3
648	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(2-氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			447.1

【0730】 [表 1-66]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
649	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(3,4-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			463.2
650	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(3,5-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			463.2
651	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(3,5-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			463.2
652	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(3-氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			445.2
653	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(3-氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			445.2
654	3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-[(1RS,2RS)-2-(1H-吡唑-5-基)環己基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮			401.2
655	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(2,4-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			463.1
656	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(2,4-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			463.1
657	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(2,3-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			463.2
658	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(2,3-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			463.2

【0731】 [表 1-67]

實施例	IUPAC 名稱	結構	添加劑	MS
659	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(2,6-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			465.1
660	1,5-去水-2,4-二去氧-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-O-(2,6-二氟苯基)-蘇型戊五醇(光學異構物)			465.1
661	N-[(1S,2R)-2-[3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]環己基]-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺			494.2

【0732】 實驗例 1

HDAC6 酶抑制性檢定

藉由將全長 HDAC6 基因轉導入 Sf-9 昆蟲細胞內且藉由 GST 親和管柱純化而製備之 HDAC6 酶係自 SignalChem 購買。使用此酶，評估本發明之化合物的 HDAC6 酶抑制活性。酶係於-70℃保藏後使用。使用 HDAC-GloTM I/II 檢定套組(Promega)，根據下述實驗方法量測本發明之化合物的 HDAC6 酶抑制活性。將以檢定緩衝液(24 mM Tris-HCl (pH 7.5)、1 mM $MgCl_2$、0.35 mM KCl、135 mM NaCl、0.6 mM 麩胱甘肽、0.01% Tween-20)稀釋之測試化合物加至 384 孔板中，加入量為每孔 2 μL。隨後，將以檢定緩衝液稀釋之 HDAC6 酶溶液以每孔 4 μL 之量加至其中，並將該板於室溫孵化 60 min。孵化之後，將附於該檢定套組之根據

Promega 方案製備的 HDAC 受質-顯影劑溶液以每孔 2 μL 之量加至該 384 孔板內，以及啟動酶反應。於室溫反應 20 min 後，使用讀板器 Envision (PerkinElmer)量測發光程度。每一實施例之化合物的抑制活性係計算為，當將無酶之孔中的發光程度設為 100%抑制時的相對活性值。結果係顯示於表 2-1 至 2-9 中。

【0733】 [表 2-1]

實施例編號	HDAC6 抑制率 (%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6 抑制率 (%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6 抑制率 (%)(10 μM)
1	101	31	97	62	99
2	99	32	101	63	99
3	99	33	97	64	100
4	99	34	98	65	100
5	100	35	97	66	101
6	102	36	85	67	100
7	99	37	99	68	101
8	101	38	91	69	101
9	102	39	96	70	100
10	99	40	100	71	97
11	98	41	98	72	97
12	100	42	98	73	100
13	101	43	96	74	102
14	100	44	100	75	101
15	98	45	99	76	101
16	100	46	97	77	100
17	101	47	99	78	100
18	100	48	98	79	97
19	101	49	99	80	101
20	100	50	101	81	101
21	100	51	99	82	100
22	98	52	96	83	102
23	99	53	98	84	100
24	98	54	98	85	101
25	99	55	101	86	96
26	98	56	92	87	99
27	100	58	98	88	99
28	100	59	94	89	100
29	101	60	96	90	100
30	97	61	99	91	100

【0734】 [表 2-2]

實施例編號	HDAC6 抑制率 (%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6 抑制率 (%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6 抑制率 (%) (10 μM)
92	101	124	99	155	95
93	100	125	98	156	100
94	100	126	100	157	98
95	96	127	100	158	100
96	98	128	100	159	100
97	100	129	100	160	101
98	101	130	93	161	99
99	100	131	99	162	97
100	100	132	94	163	98
101	99	133	93	164	99
102	96	134	101	165	99
103	98	136	99	166	97
104	97	137	98	167	100
105	98	138	98	168	100
106	99	139	100	169	101
107	102	140	100	170	102
108	100	141	100	171	101
109	97	142	99	172	100
110	98	143	95	173	91
111	101	144	97	174	102
112	95	145	100	175	100
113	102	146	94	176	100
114	100	147	93	177	97
115	96	148	99	178	41
116	98	149	102	179	100
117	96	150	97	180	100
119	100	151	98	181	97
121	100	152	99	182	99
122	95	153	100	183	99
123	101	154	98	184	102

【0735】 [表 2-3]

實施例編號	HDAC6 抑制率 (%) (10 μM)
185	100
186	101
187	92
188	98

【0736】 [表 2-4]

實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)
189	100	219	100	249	100
190	100	220	94	250	95
191	101	221	101	251	100
192	100	222	99	252	99
193	102	223	99	253	72
194	100	224	100	254	102
195	100	225	98	255	100
196	100	226	99	256	91
197	100	227	100	257	101
198	99	228	98	258	101
199	100	229	100	259	101
200	100	230	100	260	98
201	101	231	98	261	99
202	101	232	98	262	98
203	100	233	100	263	99
204	100	234	98	264	101
205	101	235	99	265	98
206	100	236	98	266	99
207	100	237	100	267	100
208	100	238	100	268	100
209	107	239	99	269	99
210	101	240	98	270	99
211	100	241	91	271	100
212	101	242	101	272	100
213	100	243	99	273	97
214	100	244	101	274	99
215	101	245	101	275	98
216	100	246	100	276	98
217	98	247	94	277	97
218	100	248	100	278	99

【0737】 [表 2-5]

實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)
279	89	309	97	339	96
280	99	310	91	340	96
281	98	311	99	341	82
282	98	312	96	342	100
283	99	313	98	343	100
284	101	314	101	344	100
285	95	315	98	345	99
286	99	316	92	346	94
287	100	317	97	347	98
288	102	318	98	348	99
289	101	319	86	349	99
290	99	320	99	350	99
291	98	321	98	351	98
292	97	322	23	352	99
293	100	323	97	353	98
294	100	324	97	354	92
295	102	325	100	355	100
296	101	326	86	356	101
297	98	327	99	357	98
298	100	328	98	358	102
299	94	329	99	359	97
300	97	330	99	360	103
301	106	331	97	361	101
302	100	332	99	362	99
303	99	333	97	363	99
304	99	334	93	364	87
305	101	335	101	365	101
306	101	336	102	366	97
307	98	337	101	367	101
308	97	338	97	368	99

【0738】 [表 2-6]

實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)
369	99	399	101	429	97
370	101	400	99	430	101
371	99	401	99	431	100
372	92	402	100	432	94
373	97	403	102	433	101
374	99	404	100	434	98
375	101	405	101	435	99
376	101	406	100	436	98
377	101	407	99	437	101
378	99	408	99	438	97
379	97	409	99	439	99
380	99	410	101	440	97
381	100	411	100	441	99
382	98	412	100	442	94
383	95	413	98	443	100
384	99	414	87	444	100
385	101	415	101	445	100
386	101	416	101	446	100
387	101	417	101	447	100
388	101	418	99	448	100
389	101	419	99	449	100
390	100	420	99	450	100
391	100	421	98	451	98
392	99	422	98	452	99
393	99	423	99	453	99
394	99	424	101	454	101
395	99	425	99	455	102
396	101	426	99	456	100
397	100	427	100	457	97
398	102	428	99	458	100

【0739】 [表 2-7]

實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)
459	97	469	99	479	100
460	102	470	101	480	101
461	100	471	100	481	98
462	100	472	100	482	100
463	101	473	99	483	91
464	101	474	99	484	100
465	99	475	100	485	100
466	100	476	100	486	100
467	101	477	95	487	99
468	100	478	100	488	100

【0740】 [表 2-8]

實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)
489	99	519	99	549	100
490	98	520	99	550	99
491	99	521	99	551	99
492	91	522	99	552	100
493	99	523	99	553	100
494	100	524	99	554	100
495	89	525	100	555	100
496	100	526	101	556	97
497	101	527	99	557	99
498	100	528	99	558	99
499	99	529	100	559	100
500	99	530	100	560	100
501	98	531	100	561	100
502	100	532	99	562	99
503	99	533	98	563	100
504	100	534	100	564	100
505	100	535	99	565	100
506	99	536	100	566	100
507	100	537	100	567	95
508	100	538	99	568	96
509	99	539	99	569	99
510	100	540	99	570	100
511	95	541	99	571	73
512	99	542	90	572	100
513	99	543	100	573	99
514	99	544	99	574	100
515	99	545	100	575	100
516	100	546	100	576	99
517	100	547	100	577	97
518	99	548	100	578	100

【0741】 [表 2-9]

實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)	實施例編號	HDAC6抑制率(%) (10 μM)
579	100	609	99	639	100
580	100	610	99	640	100
581	99	611	101	641	99
582	100	612	99	642	100
583	99	613	99	643	100
584	100	614	99	644	99
585	100	615	99	645	99
586	100	616	89	646	99
587	99	617	100	647	100
588	100	618	99	648	100
589	100	619	100	649	100
590	100	620	101	650	99
591	99	621	88	651	100
592	99	622	100	652	100
593	100	623	100	653	99
594	101	624	100	654	100
595	100	625	101	655	96
596	100	626	100	656	100
597	99	627	100	657	100
598	100	628	100	658	100
599	99	629	100	659	99
600	100	630	100	660	100
601	99	631	99	661	99
602	101	632	99		
603	100	633	100		
604	98	634	99		
605	99	635	99		
606	99	636	100		
607	99	637	100		
608	99	638	93		

【0742】 自表 2-1 至表 2-9 明瞭，本發明之化合物係具有優異之 HDAC6 抑制活性。

【0743】 實驗例 2

腦內經乙醯化之微管蛋白的增加

將藥物懸浮於 0.5%甲基纖維素中，以製備用於投藥之懸浮液，其濃度係顯示於表 3 中。將該懸浮液經口投予 8 至 10 齡之雄性 C57BL/6J 鼠，且在歷經表 3 中所顯示之時間後，取出腦部，並獲得海馬體。將該海馬體於加入蛋白酶抑制劑(Thermo)及磷酸酯酶抑制劑(Thermo)之 RIPA 提取物(Wako)下均質化，並以 15,000 g 離心 15 min 以製備蛋白質提取物。藉由下述 ELISA 方法檢測該提取物中經乙醯化之微管蛋白及總微管蛋白。將微管蛋白抗體(Sigma)固定於 96 孔板(Microlite2+，Thermo)，以及將該板於 4℃ 儲存。次日，以 PBS-T 洗滌該板四次，並加入阻斷緩衝液(1% BSA/PBS-T)，以及將該反應於 37℃ 實施 2 hr。該板以 PBS-T 洗滌四次，將上揭之蛋白質提取物加至其中以將微管蛋白捕獲於該抗體。將該板於 37℃ 儲存 2 hr，以 PBS-T 洗滌四次。將各自以阻斷緩衝液稀釋之抗-乙醯化微管蛋白抗體或總微管蛋白抗體(Cell Signaling)加至其中，以及將該反應於 37℃ 實施 1 hr。隨後，該板以 PBS-T 洗滌四次，以及使用抗小鼠 HPR(Cell Signaling)將該反應於 37°C 實施 30 min。洗滌該板，加入 HRP，以及使用讀板器量測發光。從基於使用該鼠海馬體組織提取物之對數曲線定量經乙醯化之微管蛋白及總微管蛋白，計算相對於總微管蛋白之經

乙醯化之微管蛋白，以及作為相對微管蛋白乙醯化水準評估之。該測試係使用 SAS 系統 8 施行者。於載劑組及藥物組之 F 測試後，藉由 Student t-測試或 Welch 測試分析兩組之間的顯著性差異(標示為* $p < 0.05$，** $p < 0.01$)。該圖係藉由均值±標準偏差標示之。結果係顯示於第 1 圖至第 3 圖中。於投予實施例 489、512 或 598 之化合物的鼠體內，係觀察到微管蛋白乙醯化水準之顯著增加。

【0744】 [表 3]

實施例編號	濃度 (mg/mL)	劑量 (mg/kg)	測試化合物投予後之時間(h)	C57BL/6J 齡	C57BL/6J 數目
489	1	10	4	8	6
512	0.3	3	1	10	5
598	0.3	3	1	8	5

【0745】 實驗例 3

神經退行性疾病鼠模型之認知改善作動

將藥物懸浮於 0.5%甲基纖維素中以製備用於投藥之懸浮液。將該懸浮液重複投予 6 月齡雄性 P301S 突變人 tau (4R1N)Tg 鼠，每天一次，重複投藥三個月，以及藉由下述方法施行新穎之物體識別測試。該測試由在首日進行之物體記憶擷取試驗以及在第二天進行之熟悉物體及新物體記憶滯留試驗組成。每一天，於試驗之前將藥物投予該鼠。對於擷取試驗，係將鼠置於期內放置兩個同一物體之測試箱(30 cm x 30 cm x 25 cm)內，以及在 50 lux 下量測 5 min

內鼠與該等物體之接觸頻次及接觸持續時間。本文中，該接觸係意指發覺(嗅聞)物體之行為。次日，將該等物體之一者替換為新物體，以及量測 5 min 內鼠與該等物體之接觸頻次及接觸持續時間。藉由新物體接觸頻次/(新物體接觸持續時間+熟悉物體接觸持續時間)%計算作為認知功能之指數的新穎性辨別指數(NDI)。該測試係使用 SAS 系統 8 施行。於載劑投予野生型組及載劑投予 Tg 組之 F 測試後，藉由 Student t-測試或 Welch 測試分析兩組之間的顯著性差異(標示為** $p < 0.01$)。此外，對載劑投藥組或藥物投藥 Tg 組施行方差齊性之 Bartlett 測試，以及藉由單尾 Williams 測試來分析顯著性差異(標示為# $p < 0.025$，## $p < 0.005$)。每組由 14 或 15 隻鼠組成。該圖係藉由均值±標準偏差標示之。結果係顯示於第 4 圖中。於投予實施例 489 之化合物(1 mg/kg and 3 mg/kg)的鼠體內，係觀察到 NDI 之顯著改善。

【0746】 實驗例 4

使用 TK6 細胞之 γH2AX 檢定

將源自人淋巴母細胞之 TK6 細胞使用 0、10、30 或 100 μmol/L (最終濃度)的實施例 489、512 或 519 之化合物處理 4 hr，以及藉由量測作為標記物之組蛋白 H2AX 之磷醯化(γH2AX)而評估 DNA 損傷之存在或不存在。此外，亦評估處理 24 hr 後之細胞毒性。

於培養基中以 $4x10^5$ 細胞/mL 之密度製備指數生長之 TK6 細胞，並以 100 μL/孔之量加至 96 孔板中。將使用培

養溶液製備之具有兩倍於上揭最終濃度之濃度的測試化合物溶液(2% DMSO)以 100 μL/孔之量加至其中。將此板於37℃孵化，該細胞懸浮液於 4 hr 後採樣，並使用體外 MultiFlow™ DNA 損傷套組(Litron)染色，以及使用流式細胞計量測每一細胞核中之 H2AX 磷醯化水準，且計算平均值。亦量測同時進行之載劑對照組中之 H2AX 磷醯化水準並計算平均值。計算處理組中 H2AX 磷醯化水準相對於對照組之改變率，以及施行 Dunnett 測試(顯著性水準：雙尾1%)。此外，該細胞懸浮液於處理 24 hr 後採樣，量測細胞核之數目，以及將處理組之細胞核數目相對於同時進行之載劑對照組的變動用作細胞毒性之指標。結果係顯示於第5圖中。如第 5 圖中所示，即使高至 100 μM 之化合物濃度，實施例之化合物(實施例 489、512 或 598 之化合物)並不引發由 DNA 股破裂造成之組蛋白 H2AX 磷醯化。因此，判定在此測試條件下，該等化合物不具備對於 DNA 股破裂之潛能。

【0747】 實驗例 5

大鼠中微核測試與彗星檢定之聯合檢定

將實施例 489 之化合物以 1000 及 2000 mg/kg 之劑量經口投予 8 至 9 週齡大鼠(Crl:CD(SD)，每組五隻)，每天投藥一次，投藥 3 天，評估骨髓細胞內之微核誘導，以及藉由肝臟及腺胃中之細胞核之 DNA 片段化評估 DNA 損傷。

如下述者製備用於微核分析之骨髓塗片。於兩端切割

股骨，於離心管內以胎牛血清(FBS)洗滌，以及在室溫將所得骨髓液離心 5 min。移除上清液，以及將細胞沈降物懸浮於剩餘之少量上清液中。將一部分該上清液滴於載玻片，以及將蓋玻片置於其上以得到骨髓塗片。該塗片經良好乾燥，以甲醇固定 5 min。

將陰性對照之骨髓塗片、處理組之骨髓塗片以及先前製備之陽性對照組之骨髓塗片編碼，以及藉由盲法觀察之。剛好於觀察之前，將吖啶橙溶液(40 μg/mL)滴加(若干滴)至該塗片，以及將蓋玻片置於其上。使用具螢光附件之生物顯微鏡以 600 倍最終放大倍數於每一個體中觀察到總計 4000 個不成熟之紅血球(IE)，並計算 4000 IE 中微核化之不成熟紅血球之佔比(MNIE%)。此外，作為對骨髓細胞之生長抑制效應指數，於每一個體中觀察到總計 500 個紅血球[不成熟紅血球+成熟紅血球(ME)]，並計算不成熟紅血球相對於總紅血球數之佔比(IE%)。

藉由下述過程從肝臟及腺胃獲得用於彗星檢定之樣本。以冷的切碎緩衝液(含有 20 mmol/L EDTA 及 10 vol% DMSO 之 Hanks 平衡鹽溶液，pH7.5)將肝臟左側葉之一部分洗滌乾淨，並以解剖剪刀切得細碎。此樣本係於冰上保持 15 至 30 秒，移除沈澱之大細胞團塊，以及將所得之細胞懸浮液保持於冰上。將腺胃加至冷的切碎緩衝液中，以及在冰上保持 15 至 30 min。隨後，藉由輕柔地刮拭兩次而移除表面上皮，以冷的切碎緩衝液將胃黏膜洗滌乾淨，以及藉由小心地刮拭四次或五次而取出黏膜表面。將其在

冰上保持 15 至 30 秒，移除沈澱之大細胞團塊，並將所得細胞懸浮液保持於冰上。

將藉由上揭過程製備之肝臟及腺胃細胞懸浮液加至 0.5 w/v%低熔點瓊脂糖中，因此其濃度變為 10 vol%或更低，將 40 μL 之該懸浮液滴加至覆 MAS 之載片(Matsunami Glass Ind.，Ltd.)上，並固定以得到載片樣本。將該載片樣本浸沒於冷的細胞裂解液[含有 2.5 mol/L 氯化鈉、100 mmol/L EDTA、10 mmol/L 參(羥基甲基)胺基甲烷、10 vol% DMSO 及 1 vol% Triton X-100 之水溶液，pH 10.0]中，以及在冰箱(2 至 8℃)中遮光保持隔夜。

該載片樣本係以超純水洗滌，隨意置於具有用於電泳之鹼性緩衝溶液(含有 0.3 mol/L 氫氧化鈉及 1 mmol/L EDTA 之水溶液，pH >13)之電泳儀器中。經證實該樣本被完全浸沒後，將該樣本靜置 20 min 以進行股之解纏繞。之後，於 0.7 至 1 V/cm (電流係設定為約 0.30 A)之恆壓下實施電泳 20 min (該電泳儀器係保持在冰上，因此在從股之解離至電泳之過程中，該鹼性緩衝溶液係保持在 10℃或更低之恆溫下)。電泳之後，該載片樣本係於中和溶液[0.4 mol/L 參(羥基甲基)胺基甲烷水溶液，pH 7.5]中浸沒 5 min 或更久。隨後，該載片樣本係於乙醇中浸沒 5 min 或更久，以及空氣乾燥。將 DNA 染色溶液(SYBR-Gold，Molecular Probes，Inc.)滴加至該載片樣本，並將其靜置 10 min 或更久。之後，該載片樣本係以超純水洗滌三次，每次 5 min，以及空氣乾燥。

將陰性對照組、測試化合物組及陽性對照組之載片樣本編碼，以及藉由盲法分析之。於每一動物個體中，選擇150個適當之細胞，使用具螢光附件之生物顯微鏡以200倍最終放大倍數觀察，以及藉由圖像分析軟體(彗星檢定IV，Perceptive Instruments Ltd.)分析。DNA損傷之程度係藉由從圖像分析軟體自動計算之%尾強度而評估。計算每一載片樣本之%尾強度的中值，以及計算每一個體之中值的平均值。結果係顯示於表4及表5中。藉由以1000 mg/kg及2000 mg/kg之劑量投予實施例489之化合物，每天一次，投藥3天，未誘發肝臟及腺胃細胞內之DNA鏈破裂以及骨髓細胞內之微核形成。因此判定，於此檢定條件下，化合物不具備基因毒性潛能。

【0748】 [表4]

微核測試結果

化合物	對照	測試物				陽性對照 a)
劑量(mg/kg/天)	0	250	250	1000	2000	20
骨髓 b)	0.11±0.07	NE	NE	0.10±0.04	0.10±0.03	↑2.77±0.88#

NE：未檢查，對照：0.5%甲基纖維素，↑：增加，

a)：環磷醯胺，

b)：以均值±SD表現之經微核化之不成熟紅血球發生率

#：$p<0.05$，單尾(Kastenbaum and Bowman's table)

【0749】 [表 5]

彗星檢定結果

化合物	對照	測試物				陽性對照 a)
劑量 (mg/kg/天)	0	250	250	1000	2000	200
肝臟 b)	0.08±0.02	NE	NE	0.08±0.03	0.11±0.04	↑25.93±6.20*
胃 b)	0.40±0.14			0.59±0.22	0.48±0.21	↑39.74±4.71**

NE：未檢查，對照：0.5%甲基纖維素，↑：增加，

a)：甲磺酸乙酯，

b)：以均值±SD 表現之%尾 DNA 值

**：$p < 0.05$，雙尾(Student t 測試)

【0750】 製劑實施例 1 (膠囊之生產)

1)	實施例 1 之化合物	30 mg
2)	纖維素細粉	10 mg
3)	乳糖	19 mg
4)	硬脂酸鎂	1 mg
	總計	60 mg

1)、2)、3)及 4)係經混合並填充於明膠中。

【0751】 製劑實施例 2(片劑之生產)

1)	實施例 1 之化合物	30 g
2)	乳糖	50 g
3)	玉米澱粉	15 g
4)	羧甲基纖維素鈣	44 g
5)	硬脂酸鎂	1 g
	1000 片總計	140 g

將全量之 1)、2)及 3)以及 4)(30 g)與水捏合，真空乾燥，以及過篩。經過篩之分泌與 4)(14 g)及 5)(1 g)混合，以及藉由壓片機捶打該混合物，藉此獲得每片含有 30 mg 之實施例 1 之化合物的 1000 顆片劑。

[產業利用性]

【0752】 本發明之化合物係具有 HDAC 抑制活性，且可用於治療中樞神經系統疾病，包括神經變性疾病(阿茲海默症、進行性核上性麻痺等)等。

【0753】 本申請案係基於 2017 年 7 月 31 日遞交之第 2017-148649 號日本專利申請案及 2017 年 11 月 17 日遞交之第 2017-222301 號日本專利申請案，其內容係整體涵蓋於本文中。

【符號說明】

無。

201910328

發明摘要

【發明名稱】（中文/英文）

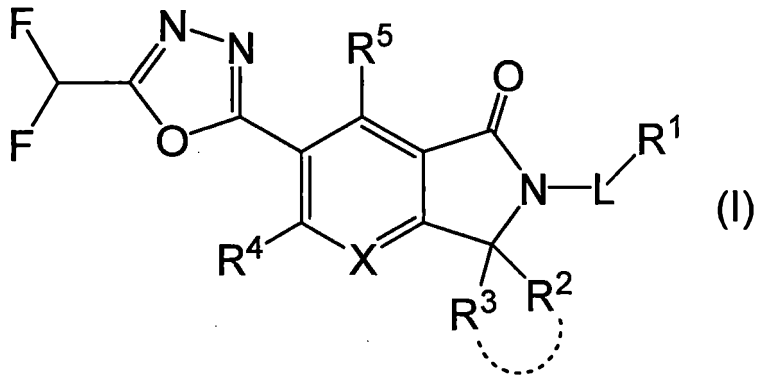
雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUND

【中文】

本發明係提供具有 HDAC 抑制作用之雜環化合物，該雜環化合物係可用於治療中樞神經系統疾病，包括神經變性疾病等；以及包含該化合物之醫藥。

本發明係關於式(I)表示之化合物：



(I)

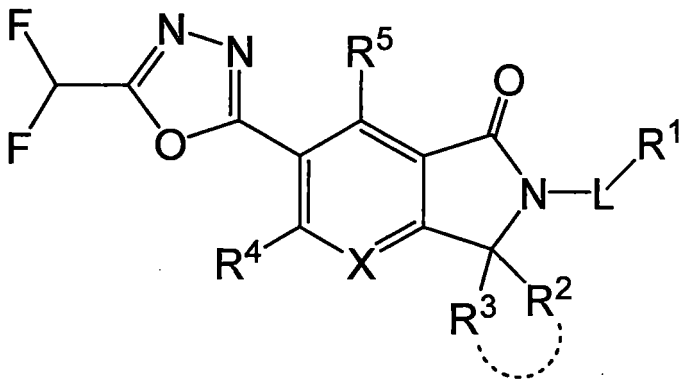
其中，每一符號係如說明書中定義，

或其鹽。

【英文】

The present invention provides a heterocyclic compound having a HDAC inhibitory action, and useful for the treatment of central nervous system diseases including neurodegenerative disease, and the like, and a medicament comprising the compound.

The present invention relates to a compound represented by the formula (I):



(I)

wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof.

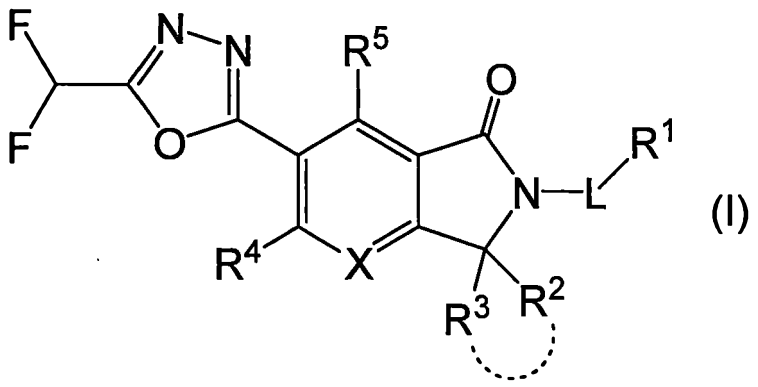
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

該代表圖無元件符號及其所代表之意義。

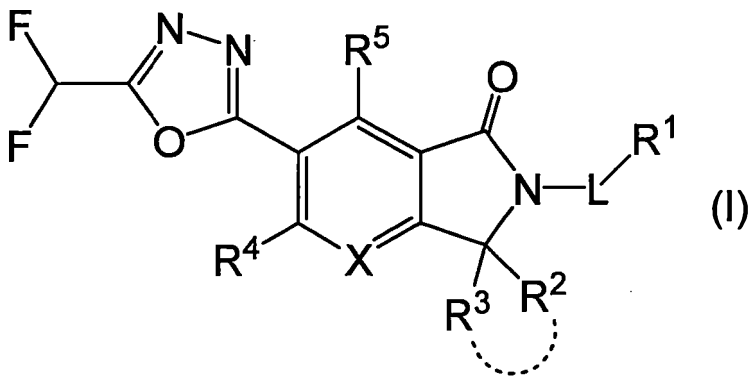
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種式(I)表示之化合物或其鹽，



(I)

其中，

R^1係

(1) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{3-10}環烷基

(a) 胺基，

(b) 鹵素原子，

(c) 羥基，

(d) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{1-6}烷基

(i) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基，以及

(ii) 視需要經1至3個鹵素原子取代之C_{1-6}烷基磺醯胺基，

(e) C_{1-6}烷氧基，

(f) 視需要經選自下列者之1至6個取代基取代之C_{1-6}烷基-羰基胺基

(i) 鹵素原子，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) C_{1-6}烷氧基，

(v) 視需要經選自羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}環烷基，以及

(vi) C_{6-14}芳基，

(g) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基，

(h) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基，

(i) 單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基，

(j) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}環烷基-羰基胺基

(i) 鹵素原子，

(ii) 氰基，

(iii) 羥基，

(iv) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基，

(v) C_{1-6}烷氧基，以及

(vi) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{6-14}芳基

(k) C_{3-10}環烷氧基-羰基胺基，

(l) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 N-5-或 6-員單環芳族雜環基-N-C_{1-6}烷基-羰基-胺基，

(m) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6}烷基磺醯胺基，

(n) C_{3-10}環烷基磺醯胺基，

(o) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6}烷基胺基，

(p) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{6-14}芳基，

(q) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基-羰基胺基

(i) 鹵素原子，

(ii) 氰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基，

(r) C_{7-16}芳烷基-羰基胺基，

(s) C_{7-16}芳烷基-氧基羰基胺基，

(t) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基

(i) C_{1-6}烷基，以及

(ii) C_{3-10}環烷基，

(u) 視需要經選自下列者之 1 至 6 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基

(i) 側氧基，

(ii) C_{1-6}烷基，以及

(iii) 鹵素原子，

(v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6}烷基取代之 5-至 14-員芳族雜環基，

(w) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基羰基胺基

(i) C_{1-6}烷基，以及

(ii) C_{6-14}芳基，

(x) 3-至 14-員非芳族雜環基羰氧基，

(y) 5-至 14-員芳族雜環基胺基，

(z) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{6-14}芳氧基，

(aa) 氰基，以及

(bb) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 5-至 14-員芳族雜環氧基，

(2) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基

(a) 鹵素原子，

(b) 氰基，

(c) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基，

(d) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷氧基，

(e) C_{1-6}烷基磺醯基，

(f) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基

(i) 氰基，

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基，

(iii) 視需要經選自鹵素原子、C_{1-6}烷氧基及氰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6}烷氧基，

(iv) C_{1-6}烷基磺醯基，

(v) 鹵素原子，

(vi) 視需要經 1 至 3 個氰基取代之 C_{3-10} 環烷基，以及

(vii) 3-至 14-員非芳族雜環基羰基，

(g) C_{7-16} 芳烷基，

(h) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基

(i) 鹵素原子，

(ii) 視需要經選自鹵素原子及吡啶基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基，

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷氧基，

(iv) C_{3-10} 環烷基，

(v) C_{1-6} 烷基磺醯基，以及

(vi) 3-至 14-員非芳族雜環基，

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基

(i) 側氧基，

(ii) C_{1-6} 烷氧基-羰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基-羰基，

(j) 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基，

(k) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基取代之 C_{3-10} 環烯基，以及

(l) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基

(i) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷

基-羰基胺基，以及

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基，

(3) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 5-至 14-員芳族雜環基

(a) 鹵素原子，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6}烷基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) 羥基，

(c)視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10}環烷基

(i) 鹵素原子，

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基，

(iii) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之 C_{1-6}烷基-羰基胺基，以及

(iv) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之單-或二-C_{1-6}烷基胺基，

(d) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{4-10}環烯基

(i)鹵素原子，以及

(ii)C_{1-6}烷氧基-羰基胺基，

(e) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14}芳基

(i) 氰基，

(ii) 鹵素原子，以及

(iii) C_{1-6}烷氧基，

(f) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之5-至14-員芳族雜環基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基，

(g) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之3-至14-員非芳族雜環基

(i) C_{1-6}烷氧基-羰基，

(ii) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基-羰基，以及

(iii) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基，

(h) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) C_{3-10}環烷基，

(i) 視需要經1至3個鹵素原子取代之3-至14-員非芳族雜環基羰基，以及

(j) C_{6-14}芳基-羰基，

(4) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之3-至14-員非芳族雜環基

(a) 鹵素原子，

(b) 側氧基，

(c) 胺基，

(d) 視需要經鹵化之C_{1-6}烷基，

(e) 視需要經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基胺基，

(f) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基-羰基，

(g) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基，

(h) C_{1-6} 烷氧基-羰基，

(i) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基，

(j) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基，

(k) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) 視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基，

(l) 視需要經 1 至 3 個視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基，

(m) C_{3-10} 環烷基磺醯基，

(n)視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基，

(o) C_{7-16} 芳烷基，

(p) C_{6-14} 芳基-羰基，

(q) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基-羰基胺基，

(r) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基磺醯基

(i) C_{1-6}烷基，以及

(ii) 鹵素原子，

(s) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之3-至14-員非芳族雜環基

(i) 側氧基，以及

(ii) C_{1-6}烷基-羰基，

(t) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之5-至14-員芳族雜環基

(i) 鹵素原子，以及

(ii) C_{1-6}烷基，

(u) 視需要經1至5個鹵素原子取代之單-或二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基，

(v) C_{7-16}芳烷氧基-羰基，以及

(w) 視需要經1至3個鹵素原子取代之C_{6-14}芳氧基，或

(5) 視需要經選自下列者之1至3個取代基取代之C_{1-6}烷基

(a) C_{6-14}芳氧基，以及

(b) C_{7-16}芳烷氧基，

R^2及R^3兩者皆係氫原子，或R^2與R^3組合形成側氧基，

R^4及R^5兩者皆係氫原子，

X係CR^6或N，

R^6係氫原子或鹵素原子，以及

L係

(1) 鍵，或

(2) 視需要經 1 至 3 個 C_{6-14} 芳基取代之 C_{1-6} 烯基。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，R^1 係視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 鹵素原子，

(b) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基，

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{3-10} 環烷基-羰基胺基。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，R^2 及 R^3 兩者皆係氫原子。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，X 係 CH 或 N。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，L 係鍵。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，R^1 係視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代之環己基

(a) 鹵素原子，

(b) 視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基，

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6}烷氧基-羰基胺基，以及

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{3-10}環烷基-羰基胺基；

R^2及 R^3兩者皆係氫原子；

R^4及 R^5兩者皆係氫原子；

X 係 CH 或 N；以及

L 係鍵。

7. N-((1R,2R)-2-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)環己基)-2,2,3,3,3-五氟丙醯胺或其鹽。

8. N-((1S,6R)-6-(6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺或其鹽。

9. N-((1S,6R)-6-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟環己基)-2,2-二氟丙醯胺或其鹽。

10. 一種醫藥，其係包含如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述之醫藥，其係組蛋白去乙醯酶抑制劑。

12. 如申請專利範圍第 10 項所述之醫藥，其係用於預防或治療阿茲海默症或進行性核上性麻痺。

13. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其係用

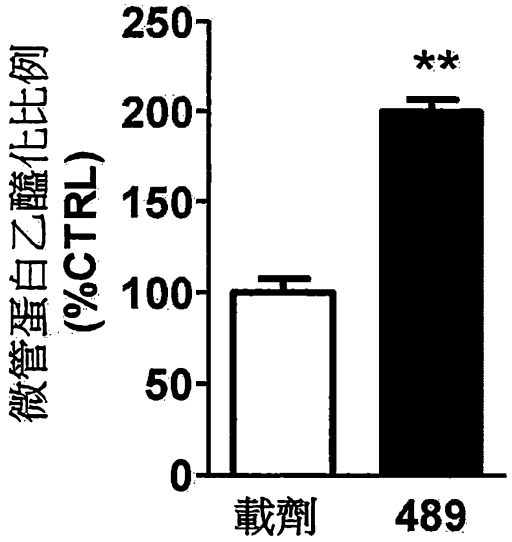
於預防或治療阿茲海默症或進行性核上性麻痺。

14. 一種抑制哺乳動物體內組蛋白去乙醯酶之方法，其係包含將有效量之申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽投予該哺乳動物。

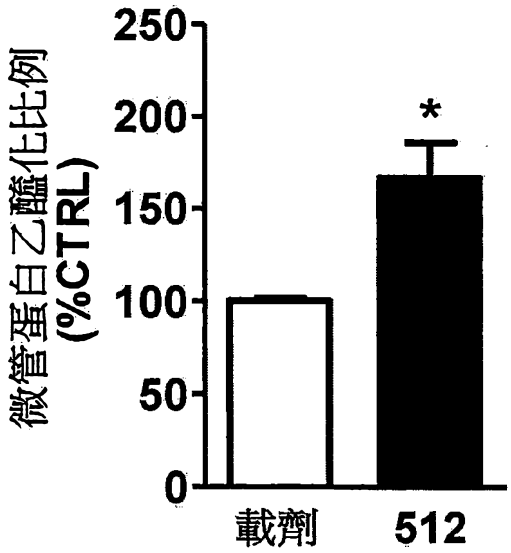
15. 一種預防或治療哺乳動物之阿茲海默症或進行性核上性麻痺之方法，其係包含將有效量之申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽投予該哺乳動物。

16. 一種申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽的用途，其用在製造阿茲海默症或進行性核上性麻痺之預防或治療劑。

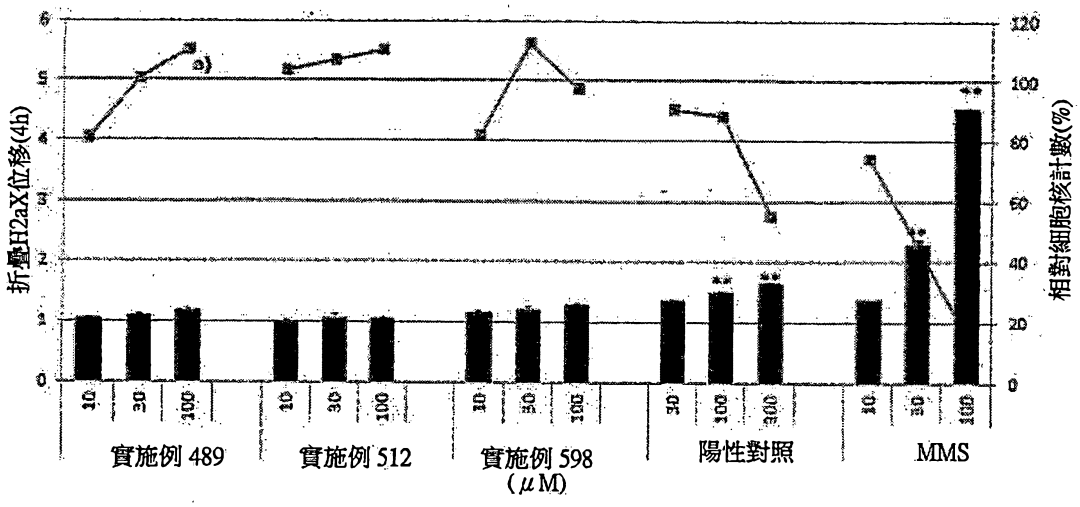
【發明圖式】


微管蛋白乙醯化比例
(%CTRL)
250
200
150
100
50
0
**
載劑
489

【第1圖】


微管蛋白乙醯化比例
(%CTRL)
250
200
150
100
50
0
*
載劑
512

【第2圖】



**：與載劑對照相比，$p < 0.01$ (Dunett測試)

a) 來自單一培養，由於機械誤差

MMS = 甲磺酸甲酯(陽性對照)

【第5圖】