



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I643845 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：106124610

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl.：

*C07D209/82 (2006.01)**C07D417/06 (2006.01)**A61K31/403 (2006.01)**A61K31/427 (2006.01)**A61K31/428 (2006.01)**A61K31/541 (2006.01)**A61P3/08 (2006.01)**A61P5/46 (2006.01)*

(30)優先權：2012/05/11 美國

61/645,918

2013/03/12 美國

61/778,176

(71)申請人：重植治療公司(美國) RESET THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：柏塞特 羅斯 BERSOT, ROSS (US)；哈姆瑞斯 保羅 HUMPHRIES, PAUL (GB)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 2009/0163545A1

Konstantin V. Balakin et al.; "Property-Based Design of GPCR-Targeted Library"; J.Chem.Inf.Comput.Sci., Vol.42, No.6, 2002, pages 1332-1342.

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 280 頁

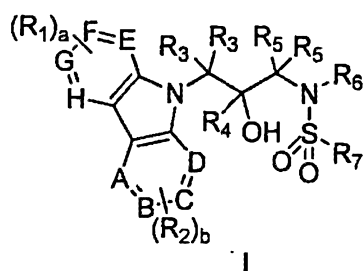
(54)名稱

隱花色素調節劑之含吡啶磺醯胺類

CARBAZOLE-CONTAINING SULFONAMIDES AS CRYPTOCHROME MODULATORS

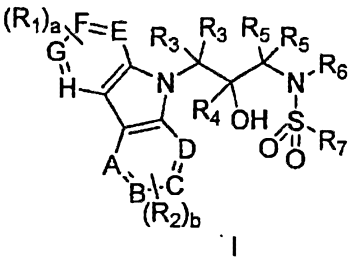
(57)摘要

本文之主題係指向結構式 I 之含吡啶磺醯胺衍生物及其醫藥上可接受之鹽或水合物，其中據此說明變數  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、A、B、C、D、E、F、G、H、a 和 b。亦提供包含式 I 化合物之醫藥組成物用以治療 Cry-介導之疾病或病症，諸如糖尿病、肥胖症、代謝症候群、庫欣氏(Cushing's)症候群和青光眼。



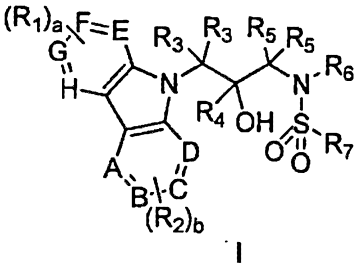
The subject matter herein is directed to carbazole-containing sulfonamide derivatives and pharmaceutically acceptable salts or hydrates thereof of structural formula I wherein the variable  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ , A, B, C, D, E, F, G, H, a, and b are accordingly described. Also provided are

pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula I to treat a Cry-mediated disease or disorder, such as diabetes, obesity, metabolic syndrome, Cushing’s syndrome, and glaucoma.



特徵化學式：

式 I



# 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)

隱花色素調節劑之含咔唑磺醯胺類

Carbazole-containing sulfonamides as cryptochrome modulators

## 相關申請案

本申請案主張在 2012 年 5 月 11 日申請之美國臨時申請案號 61/645,918 及在 2013 年 3 月 12 日申請之美國臨時申請案號 61/778,176 之優先權及權益，將該等內容以其全文併入本文以供參考。

在本論題中所引述之每個申請案和專利，以及在每個申請案和專利中所引述之各文件或參考文獻(包括在各頒予之專利的申訴期間；“經申請案引述之文件”)，及對應於及/或主張該等申請案和專利之任一者的優先權之每個美國及前述申請案或專利，及在每個經申請案引述之文件中所引述或參考之每個文件藉此特意併入本文以供參考。該等文件或參考文獻更概括地在申請專利範圍前的參考文獻列表中或在論題本身中引述於本論題中；及每個該等文件或參考文獻(“本文所引述之參考文獻”)，以及在每個本文所引述之參考文獻中所引述之各文件或參考文獻(包括任何製造者的說明書、指示等)藉此特意併入本文以供參考。藉由參考而併入本論題之文件可用於本發明的實施中。

### 【技術領域】

本文所揭示之主題尤其關於含呋喃噻嗪胺衍生物，含有該等化合物之醫藥組成物，彼等用於治療隱花色素介導之疾病或病症的方法，及彼等之製法。亦提供診斷、偵測或監控在接受本文所揭示之化合物和組成物的受驗者中之隱花色素依賴性疾病的進展之方法。

### 【先前技術】

晝夜時鐘為內在計時機制，其控制許多生理過程的日常節律，諸如睡眠/喚醒行為、體溫、荷爾蒙分泌及新陳代謝(Takahashi, J. S.等人之 *Nat. Rev. Genet.* 2008, 9, 764; Green, C. B.等人之 *Cell*, 2008, 134, 728; Zhang, E. E.等人之 *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2010, 11, 764)。晝夜節律係以細胞自主性方式經由時鐘基因的轉錄調控網絡而產生。在核心反饋迴路中，轉錄因子 CLOCK 和 BMAL1 活化週期(Per1 和 Per2)及隱花色素(Cry1 和 Cry2)基因的表現。在轉譯及核定位之後，PER 及 CRY 蛋白質抑制 CLOCK-BMAL1 的功能，造成持續的節律基因表現。許多生理路徑係在晝夜時鐘的控制下(Panda, S.等人之 *Cell*, 2002, 109, 307)，包括直接調控許多肝生理過程(Rey, G.等人之 *PLoS Biol.* 2011, 9, e1000595; Bugge, A.等人之 *Genes Dev.* 2012, 26, 657)。

晝夜去同步化與受損的胰島素敏感性有關聯(Spiegel,



K.等人之 *J. Appl. Physiol.* 2005, 99, 2008 ; Spiegel, K.等人之 *Lancet*, 1999, 354, 1435), 降低瘦素值及造成與糖尿病前狀態比較的高血糖症、高胰島素血症和餐後葡萄糖反應(Scheer, F. A.等人之 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, 106, 4453)。許多全基因組(genome-wide)相關研究領先發現 *Cry2* 可具有調控哺乳類葡萄糖值的重要性(Dupuis, J.等人之 *Nat. Genet.* 2010, 42, 105 ; Liu, C.等人之 *PLoS One*, 2011, 6, e21464 ; Barker, A.等人之 *Diabetes*, 2011, 60, 1805)。

血液中的葡萄糖濃度具有高節律性，因為內分泌胰腺的胰島素敏感性及胰島素分泌能力的變化(Polonsky, K. S.等人之 *N. Engl. J. Med.* 1988, 318, 1231)。Clock<sup>Δ19</sup>突變小鼠發展年齡依賴性高血糖症且該等動物亦發展易患有飲食誘發之肥胖症，具有不當的低濃度胰島素(Turek, F. W.等人之 *Science*, 2005, 308, 1043)且對胰島素治療顯現急遽下降的血糖反應，表明該等動物提高胰島素敏感性，因而掩飾彼等的β-細胞缺乏(Marcheva, B.等人之 *Nature*, 2010, 466, 627)。在小鼠中的 *Bmal1* 之肝特異性缺失造成受損的葡萄糖耐性及增加的胰島素敏感性(Lamia, K. A.等人之 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105, 15172)。患有2型糖尿病的個體及甚至其尚未受疾病影響的一等親屬顯現改變的葡萄糖耐性節律(Boden, G.等人之 *Diabetes*, 1999, 48, 2182)。在患有2型糖尿病的人類中之 *Per2*、*Per3* 和 *Cry2* 表現亦明顯低於沒有疾病的人類(Stamenkovich, J. A.等人

之 Metabolism, 2012, 61, 978)。葡萄糖生成基因 (gluconeogenic gene) 磷酸烯醇(phosphoenol)丙酮酸羧基激酶(Pck1)及葡萄糖 6-磷酸酶(G6pc)受到 CRY 及 Bmal1 基因調控子 REV-ERB 的控制(Zhang, E. E.等人之 Nat. Med. 2010, 16, 1152; Lamia, K. A.等人之 Nature, 2011, 480, 552; Yin, L.等人之 Science, 2007, 318, 1786)。葡萄糖生成作用受到多重傳訊機制的嚴格控制，而且以小鼠的研究揭露調節 Cry1 和 Cry2 可擾亂葡萄糖生成作用及調控血糖值(Zhang, E. E.等人之 Nat. Med. 2010, 16, 1152)。

在單一療法或組合療法的背景中，新型且經確立的口服抗糖尿病劑具有不均勻且有限的有效性。口服抗糖尿病療法忍受差且有限的血糖控制，或由於不可接受的副作用而忍受差的病患順從性，諸如水腫、體重增加或甚至更嚴重的併發症，如低血糖症。二甲雙胍(Metformin)(經取代之雙胍(biguanide))可引起腹瀉和胃腸道不適。最後，水腫、體重增加及在一些情況中的肝中毒和心血管毒性與一些噻唑啉-2,4-二酮抗糖尿病劑(例如，羅格列酮(Rosiglitazone)和皮格列酮(Pioglitazone))的投予有關聯。使用上述劑之二或多種的組合療法是常見的，但是通常只導致遞增改進的血糖控制。

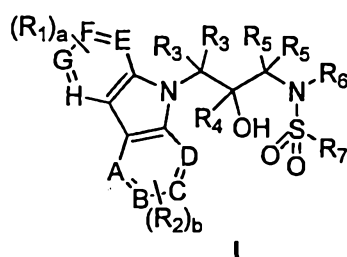
Cry1 和 Cry2 亦與糖皮質素受體(GR)交互作用，整體地改變對糖皮質素的轉錄反應(Lamia, K. A.等人之 Nature, 2011, 480, 552)。Cry1 及/或 Cry2 的損失造成葡萄糖不耐性及本質上高的循環皮質酮值，示意降低與肝中增加之糖

皮質素轉活化結合的下視丘-腦垂體-腎上腺軸之抑制。  
Cry1 和 Cry2 在基因組學上與 Pck1 啟動子中的糖皮質素反應成分以激素依賴方式締合，且經地塞米松(dexamethasone)-誘發之 Pck1 基因轉錄在隱花色素缺乏之肝中顯著地增加。此示意用於抑制發炎的糖皮質素之非所欲代謝副作用(例如，高血糖症、胰島素抗性和抑制腎上腺功能)可藉由將該等與可穩定 Cry1 及/或 Cry2 之劑組合而減輕。

# 【發明內容】

本文的主題係關於隱花色素(Cry)調節化合物，包含 Cry 調節化合物之醫藥組成物及藉由投予 Cry 調節化合物來治療 Cry-相關的疾病或病症之方法，諸如糖尿病、肥胖症、代謝症候群、庫欣氏症候群和青光眼。

在一個態樣中，本文所揭示之主題係指向式 I 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽或水合物，其中：

A、B、C、D、E、F、G 和 H 之各者係獨立為 N 或 C；

當 A、B、C、D、E、F、G 或 H 為 C 時，則  $R_1$  和  $R_2$  之各者係獨立選自 H、鹵基、氰基、硝基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、三氟甲氧基、疊氮基、羥基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  炔基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{10}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{OR}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_c\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_d(\text{C}_1-\text{C}_8)$  烷基、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}_8$ 、 $\text{NR}_8-\text{S}(\text{O})_c$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基和  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基；

$R_3$  和  $R_5$  之各者係獨立選自 H、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  炔基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_c\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_d(\text{C}_1-\text{C}_8)$  烷基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基；

其中  $\text{R}_3$  基團之各者隨意地互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環；

其中  $\text{R}_5$  基團之各者隨意地互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環；

$\text{R}_4$  爲  $\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基；

$\text{R}_6$  爲  $\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基和

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4\text{-}10)$ -員雜環基；

其中  $\text{R}_5$  與  $\text{R}_6$  隨意地互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環；

$\text{R}_7$  為  $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{-R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-R}_8$ 、

$-\text{NR}_8(\text{C}=\text{O})\text{-R}_{10}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{OR}_9$ 、

$-\text{NR}_8\text{-S}(\text{O})_c$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3\text{-}10)$ -員環烷基、

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4\text{-}10)$ -員雜環基、

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基、

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4\text{-}10)$ -員雜環基、

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基、

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4\text{-}10)$ -員雜環基、

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基和

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4\text{-}10)$ -員雜環基；

其中  $\text{R}_6$  與  $\text{R}_7$  隨意地互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環；

$\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$  和  $\text{R}_{10}$  之各者係獨立選自  $\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(3\text{-}10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_g(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基和

$-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_g(4\text{-}10)$ -員雜環基；

前述  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 、 $\text{R}_{15}$  和  $\text{R}_{16}$  之  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(3\text{-}10)$ -員環烷基、 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基及  $(4\text{-}10)$ -員雜環基的任何碳原子係獨立隨意地經 1 至 3 個  $\text{R}_{14}$  取代基取代，該取代基各自獨

立選自鹵基、氰基、硝基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、三氟甲氧基、疊氮基、羥基、 $-\text{O}-\text{R}_{15}$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{15}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{15}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{11}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{15}$ 、 $-\text{NR}_{11}(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{13}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{15}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{15}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_c\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_c\text{NR}_{11}\text{R}_{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_d(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_d\text{R}_{15}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}_{11}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}_{15}$ 、 $-\text{NR}_{11}-\text{S}(\text{O})_c$ 、 $-\text{NR}_{15}-\text{S}(\text{O})_c$ 、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(3-10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e\text{O}(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e\text{O}(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)$ -員雜環基；

前述  $\text{R}_{14}$  之  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(3-10)$ -員環烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基及 $(4-10)$ -員雜環基的任何碳原子係獨立隨意地經取代1至3個  $\text{R}_{16}$  取代基取代，該取代基各自獨立選自鹵基、氰基、硝基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、三氟甲氧基、疊氮基、 $(\text{CH}_2)_e\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{15}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{15}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{11}$ 、

-O-(C=O)-R<sub>15</sub>、-NR<sub>11</sub>(C=O)-R<sub>13</sub>、-(C=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、  
-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 和 -NR<sub>11</sub>R<sub>15</sub>；

前述 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、  
R<sub>14</sub> 和 R<sub>15</sub> 之(4-10)-員雜環基的任何氮原子係獨立隨意地  
經 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、

-(C=O)-R<sub>11</sub>、-(C=O)-O-R<sub>11</sub>、-(C=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、  
-(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>e</sub>(3-10)-員環烷基、-(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、  
-(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-員雜環基、  
-(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基或  
-(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-員雜環基取代；

R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub> 和 R<sub>13</sub> 之各者係獨立為 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

R<sub>15</sub> 為 -(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>e</sub>(3-10)-員環烷基、-(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-  
C<sub>10</sub>)芳基或 -(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-員雜環基；

a 和 b 各自獨立為 1、2、3 或 4；

c 為 1 或 2；

d 為 0、1 或 2；及

e、f 和 g 各自獨立為 0、1、2、3、4 或 5。

在一些具體例中，A、B、C、D、E、F、G 和 H 之各  
者為 C；R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 之各者係獨立選自 H 或鹵基；R<sub>4</sub> 為 H 或  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；R<sub>3</sub> 和 R<sub>5</sub> 為 H；R<sub>6</sub> 為 -CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、  
-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>d</sub>(3-10)-員環烷基、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、  
-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-員雜環基、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>O(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳  
基、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>O(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(4-10)-員雜環基、



$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基； $\text{R}_7$  為  $-\text{CF}_3$ 、  
 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基； $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、  
 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 、 $\text{R}_{15}$ 、 $\text{R}_{16}$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$  和  $f$  係如  
 本文所定義。

在其他的具體例中， $A$ 、 $B$ 、 $C$ 、 $D$ 、 $E$ 、 $F$ 、 $G$  和  $H$  之  
 各者為  $C$ ； $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  之各者係獨立選自  $H$  或鹵基； $\text{R}_4$  為  $H$   
 或 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基； $\text{R}_3$  和  $\text{R}_5$  為  $H$ ； $\text{R}_6$  與  $\text{R}_7$  互相連結成 4-12  
 員單-或雙環狀環； $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 、  
 $\text{R}_{15}$ 、 $\text{R}_{16}$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$  和  $f$  係如本文所定義。

在其他的具體例中， $A$ 、 $B$ 、 $C$ 、 $D$ 、 $E$ 、 $F$ 、 $G$  和  $H$  之  
 各者為  $C$ ； $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  之各者係獨立選自  $H$  或鹵基； $\text{R}_4$  為  $H$   
 或 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基； $\text{R}_3$  和一個  $\text{R}_5$  為  $H$ ；一個  $\text{R}_5$  與  $\text{R}_6$  互相連  
 結成 4-12 員單-或雙環狀環； $\text{R}_7$  為  $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、  
 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基； $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 、 $\text{R}_{15}$ 、 $\text{R}_{16}$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$  和  $f$  係如本文所定義。

在一些具體例中，式 I 化合物為在 C-3 上帶有(S)-組態或(R)-組態之單一鏡像異構物，其中 A、B、C、D、E、F、G 和 H 之各者為 C； $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  之各者係獨立選自 H 或鹵基； $\text{R}_4$  為 H 或  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基； $\text{R}_3$  和  $\text{R}_5$  為 H； $\text{R}_6$  為  $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  炔基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基和  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基； $\text{R}_7$  為  $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  炔基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基和  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基； $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 、 $\text{R}_{15}$ 、 $\text{R}_{16}$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$  和  $f$  係如本文所定義。

在本文所揭示之主題的其他具體例中，式 I 化合物為在 C-3 上帶有(S)-組態或(R)-組態之單一鏡像異構物，其中 A、B、C、D、E、F、G 和 H 之各者為 C； $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  之

各者為係獨立選自 H 或鹵基； $R_4$  為 H 或( $C_1-C_6$ )烷基； $R_3$  和  $R_5$  為 H； $R_6$  與  $R_7$  互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環； $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、a、b、c、d、e 和 f 係如本文所定義。

本文所述之主題的其他具體例為選自由下列者所組成之群組的化合物：

(S)-N-(3-(9H- 呋 啉 -9- 基 )-2- 羥 丙 基 )-1,2- 噻 吡 啶(thiazinane)-1,1-二氧化物；

N-(3-(3,6-二氟-9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-異噻啉啶-1,1-二氧化物；

(S)-N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)異噻啉啶-1,1-二氧化物；

2-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-5-氟-異噻啉啶-1,1-二氧化物；

2-(3-(3,6-二氟-9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物；

N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-N-(1-甲基環戊基)甲烷磺醯胺；

N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)異噻啉啶-1,1-二氧化物；

N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-2,3-二氫苯並[d]異噻啉-1,1-二氧化物；

N-(3-(2,6-二氟-9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-1,2-噻吡啶-1,1-二氧化物；

2-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物

物；或其醫藥上可接受之鹽或水合物。

在另一態樣中，本文所述之化合物調節 Cry1 或 Cry2。Cry1 或 Cry2 之調節包括下列中之任一者：與 Cry1 或 Cry2 結合；抑制 Cry1 或 Cry2 之修飾；改變 Cry1 或 Cry2 定位；增加或降低 Cry1 或 Cry2 穩定性；增加或降低 Cry1 或 Cry2 與標靶之間的結合；增加或降低 Cry1 或 Cry2 活性；及增加或降低 Cry1 或 Cry2 標靶之活性。Cry1 及/或 Cry2 之標靶包括但不受限於 Per1、Per2、糖皮質素受體(GR)、CLOCK、BMAL1 或 CLOCK-BMAL1 啟動子序列。

在另一態樣中，本文所述之主題提供包含根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或水合物及醫藥上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑的醫藥組成物。在一些具體例中，醫藥組成物另外包含一或多種額外的治療劑。

在其他的態樣中，本發明提供治療在受驗者中的 Cry-介導之疾病或病症之方法，其包含投予受驗者治療有效量之本文所述之醫藥組成物。在另外的態樣中，本發明提供減輕在受驗者中的 Cry-介導之疾病或病症的徵候之方法，其包含投予受驗者治療有效量之本文所述之醫藥組成物。疾病或病症可選自由下列者所組成之群組：糖尿病、代謝症候群、胰島素抗性症候群、肥胖症、青光眼、庫欣氏症候群、精神病性抑鬱症、阿茲海默爾氏症、神經性疼痛、藥物濫用、骨質疏鬆症、癌症、黃斑變性和肌病變。在一

些具體例中，該方法可進一步包含投予受驗者一或多種額外的治療劑。

在另一態樣中，本發明提供監控在受驗者中的 Cry-介導之疾病或病症的進展或預後之方法，其包含測量在第一時期在來自受驗者的第一樣品中的一或多種隱花色素之有效量；測量在第二時期在來自受驗者的第二樣品中的一或多種隱花色素之有效量；及比較在第一樣品中所偵測之一或多種隱花色素的量與在第二樣品中所偵測之一或多種隱花色素的量或參考值。在一些具體例中，監控包含評估在受驗者中發展 Cry-介導之疾病或病症的風險變化。

受驗者可包含先前對 Cry-介導之疾病或病症進行治療者、先前對 Cry-介導之疾病或病症未進行治療者或先前未診斷出患有 Cry-介導之疾病或病症者。樣品可為全血、血清、血漿、血細胞、內皮細胞、組織生檢、淋巴液、腹水液、間隙液、骨髓、腦脊髓液 (CSF)、精液、唾液、黏液、痰、汗或尿。

在一些具體例中，第一樣品係取自對 Cry-介導之疾病或病症進行治療前之受驗者及第二樣品係取自對 Cry-介導之疾病或病症進行治療後之受驗者。在其他的具體例中，將受驗者以包含本文所揭示之式 I 化合物的醫藥組成物治療。在特定的具體例中，監控進一步包含選擇用於受驗者的治療及/或監控對 Cry-介導之疾病或病症治療的有效性，其中對 Cry-介導之疾病或病症的治療包含手術介入、投予單獨或與一或多種額外的治療劑組合的本文定義之醫

藥組成物、在投予單獨或與一或多種額外的治療劑組合的本文提供之醫藥組成物之後或之前的手術介入、或不採取進一步的行動。

在其他的具體例中，參考值包含指數值、從一或多種 Cry-介導之疾病或病症風險預測演算法所導出之值、從未患有 Cry-介導之疾病或病症的受驗者所導出之值、或從診斷出患有 Cry-介導之疾病或病症的受驗者所導出之值。在一些具體例中，測量包含偵測一或多種隱花色素的存在或不存在、定量一或多種隱花色素的量、定性一或多種隱花色素的類型及評定一或多種隱花色素與標靶結合的能力。標靶可為 Per1、Per2 或 CLOCK-BMAL1 啟動子序列。如本文所揭示之 Cry-介導之疾病或病症可選自由下列者所組成之群組：糖尿病、肥胖症、代謝症候群、胰島素抗性症候群、庫欣氏症候群、和青光眼、精神病性抑鬱症、阿茲海默爾氏症、神經性疼痛、藥物濫用、骨質疏鬆症、癌症、黃斑變性和肌病變。

除非另有其他定義，本文所使用之所有技術及科學術語具有與一般熟諳本發明所屬技藝之技術者普遍瞭解的相同意義。雖然與那些本文所述者類似或相等的方法及材料可用於實行本發明，但是下文說明適合的方法及材料。本文述及之所有發表案、專利申請案、專利及其他參考文獻特意併入其全文以供本文參考。在衝突的情況下，將以本發明書(包括定義)支配。另外，本文所述之材料、方法及實例僅為例證而已，並不想受到限制。

本發明的其他特色及優點將從以下的詳細說明及申請專利範圍顯而易見。

## 詳細說明

在整個本說明書中所述之特色、結構或特性可以任何適合的方式組合在一或多個具體例中。例如，在整個本說明書中所使用之詞組“例示性具體例”、“實例性具體例”、“一些具體例”或其他類似語言係指有關具體例所述之特別的特色、結構或特性可包括在本文所述之至少一個具體例中。因此，在整個本說明書中出現的詞組“例示性具體例”、“實例性具體例”、“在一些具體例中”、“在其他的具體例中”或其他類似語言未必全部係指相同群組之具體例，且可將所述之特色、結構或特性以任何適合的方式組合在一或多個具體例中。

爲了促進對本發明的瞭解，將許多術語定義如下，本文所定義之術語具有一般熟諳與本文所述之主題相關領域之技術者普遍瞭解的意義。諸如“a”、“an”和“the”之術語不意欲僅指單數實體，而是包括總體類別，可使用其中特定的實例作爲例證。本文之術語學係用於說明本文所述之主題的特定具體例，但是該等術語的使用不設限本文主題，除了在申請專利範圍中所概述者以外。

如本文所使用之術語“包含(comprising)”、“包括(including)”或“具有”係取其開放性的非限制意義。

如本文所使用之術語“鹵基”意指(除非另有其他指

示)氟、氯、溴或碘。

如本文所使用之術語“烷基”包括(除非另有其他指示)具有直鏈或支鏈部分的飽和單價烴基。

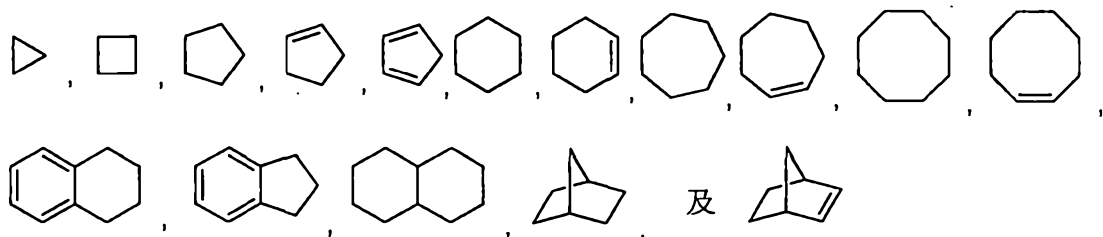
如本文所使用之術語“烯基”代表(除非另有其他指定)含有一或多個碳-碳雙鍵之從 2 至 6 個碳原子的單價直鏈或支鏈基團，且以乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及類似者為實例。

如本文所使用之術語“炔基”代表含有一個碳-碳參鍵之從 2 至 6 個碳原子的單價直鏈或支鏈基團，且以乙炔基、1-丙炔基及類似者為實例。

如本文所使用之術語“烷氧基”包括(除非另有其他指示)O-烷基，其中烷基係如上文所定義。

術語“Me”意指甲基，及“Et”意指乙基。

如本文所使用之術語“環烷基”係指(除非另有其他指示)含有總共從 3 至 10 個碳原子的本文提及之非芳族、飽和或部分飽和、單環或稠合、螺旋或未稠合雙環或三環烴。環烷基的例證實例係衍生自下列者，但不限於此：



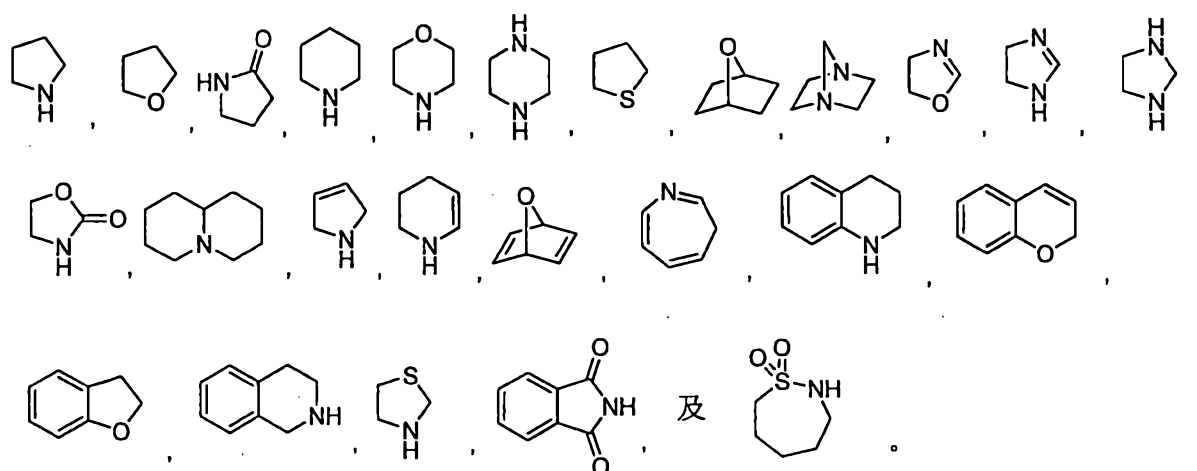
如本文所使用之術語“芳基”包括(除非另有其他指示)藉由移除一個氫原子而自芳族烴衍生之有機基團，諸



如苯基或萘基。

如本文所使用之術語“(4-12)-員雜環基”包括(除非另有其他指示)含有 1 至 4 個分別選自 O、S 和 N 之雜原子的芳族和非芳族雜環基團，其中各雜環基團具有從 4-12 個原子在其環系統中，且先決條件為該基團之環不含有兩個相鄰的 O 或 S 原子。非芳族雜環基團包括僅具有 3 個原子在其環系統中的基團，但是芳族雜環基團必須具有至少 5 個原子在其環系統中。雜環基團包括苯並-稠合環系統。3 員雜環基團的實例為氮芐，4 員環雜環基團的實例為四氫吡啶基(衍生自四氫吡啶)。5 員雜環基團的實例為噻唑基，7 員環的實例為氮呋基，及 10 員雜環基團的實例為喹啉基。非芳族雜環基團的實例為吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、氧硫𪔐基(thioxanyl)、哌嗪基、四氫吡啶基、氧𪔐基、硫𪔐基、高哌啶基、氧呋基、硫呋基、氧氮呋基、二氮呋基、噻氮呋基、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、𪔐啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧𪔐基、吡啶基、二硫𪔐基(dithianyl)、二噻𪔐基(dithiolanyl)、二氫吡喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡啶基、咪啶基、咪啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷基、3H-𪔐啉基和噻𪔐基。芳族雜環基團的實例為吡啶基、咪啶基、嘧啶基、吡啶基、三𪔐基、吡𪔐基、四𪔐基、呋喃基、噻吩基、異噻𪔐基、噻

唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、  
 吲哚基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡  
 啶基、呋喃基、噻吩基、三呋喃基、異吡啶基、噻吩基、  
 噻吩基、噁二唑基、噁二唑基、呋喃基、苯並呋喃基、苯  
 並苯硫基、苯並噻吩基、苯並噁唑基、喹啉基、噻吩基、  
 噻吩基、噻吩基和呋喃並吡啶基。從上文名單所衍生之前述基  
 團可為經 C-附著或經 N-附著的此等可能性。例如，自吡  
 咯所衍生之基團可為吡咯-1-基(經 N-附著)或吡咯-3-基(經  
 C-附著)。另外，自咪唑所衍生之基團可為咪唑-1-基(經  
 N-附著)或咪唑-3-基(經 C-附著)。4-12 員雜環可隨意地在  
 任何環碳、硫或氮原子上以每一環經一或兩個側氧基取  
 代。其中 2 個環原子經側氧基部分取代之雜環基團的實  
 例為 1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。4-12 員雜環的其他例證  
 實例係衍生自下列者，但不限於此：



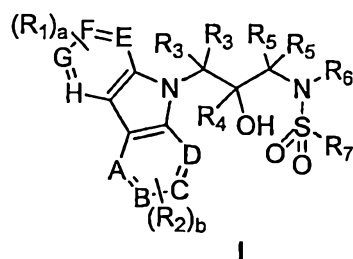
如本文所使用之術語“4-12 員單-或雙環狀環”代表  
 (除非另有其他指示)環烷基、芳基和(4-12)-員雜環基團，

其中環烷基、芳基和(4-12)-員雜環基係如上文所定義。

如本文所使用之術語“經取代”意指將標出之原子上的任何一或多個氫原子以選自指定的基團置換，其先決條件為不超過標出之原子的正常價及取代得到穩定的化合物。當取代基為酮基(亦即=O)時，則在原子上的 2 個氫原子被置換。酮基取代基不存在於芳族部分上。如本文所使用之環雙鍵為在兩個相鄰的環原子之間形成的雙鍵(例如，C=C、C=N 或 N=N)。此等基團的非限制性實例包括(非限制)H、CH<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N((CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>)、COOH、COOCH<sub>3</sub>、CO(N(CH<sub>3</sub>))、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、烷基芳基、雜芳基、雜環烷基、烷氧基(亦即甲氧基、乙氧基等)、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、烷基胺基羰基、芳烷基胺基羰基、烯基胺基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷硫基羰基、三氟甲基、五氟乙基、鹵素(亦即氯、氟、溴、碘)、氰基、硫基、醯胺基、醚、酯、羥基、羥烷基、飽和或不飽和脂肪酸、疊氮基、膦醯胺基、磺醯胺基、內醯胺、磷酸基、膦酸根、亞膦酸根、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基和烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基和脲基)、脒基、亞胺基、胍基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亞磺醯基、磺酸根、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、氰基、疊氮基

等。

本文所揭示之主題提供調節一或多種隱花色素分子之含吡啶磺醯胺化合物。該等化合物具有式 I 中提出之通用結構：



或其醫藥上可接受之鹽或水合物，其中

A、B、C、D、E、F、G 和 H 之各者係獨立為 N 或 C；

當 A、B、C、D、E、F、G 或 H 為 C 時，則 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 之各者係獨立選自 H、鹵基、氰基、硝基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、三氟甲氧基、疊氮基、羥基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C=O)-R<sub>8</sub>、-(C=O)-O-R<sub>8</sub>、-O-(C=O)-R<sub>8</sub>、-NR<sub>8</sub>(C=O)-R<sub>10</sub>、-(C=O)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>8</sub>OR<sub>9</sub>、-S(O)<sub>c</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>d</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-O-SO<sub>2</sub>-R<sub>8</sub>、NR<sub>8</sub>-S(O)<sub>c</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>d</sub>(3-10)-員環烷基、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-員雜環基、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-員雜環基、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>O(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、

- $(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、  
 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和  
 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基；

$\text{R}_3$  和  $\text{R}_5$  之各者係獨立選自 H、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、  
 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、  
 $-\text{S}(\text{O})_e\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_d(\text{C}_1-\text{C}_8)$ 烷基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -員環烷基、  
 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、  
 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、  
 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、  
 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、  
 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、  
 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和  
 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基；

$\text{R}_3$  基團之各者隨意地互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環；

$\text{R}_5$  基團之各者隨意地互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環；

$\text{R}_4$  為 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ 、  
 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -員環烷基、  
 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、  
 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、  
 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、  
 $-\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基和  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基；

$\text{R}_6$  為  $\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  炔基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ 、  
 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -員環烷基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基和  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基；

其中  $\text{R}_5$  與  $\text{R}_6$  隨意地互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環；

$\text{R}_7$  為  $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  炔基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ 、  
 $-\text{NR}_8(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{10}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{OR}_9$ 、  
 $-\text{NR}_8-\text{S}(\text{O})_c$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -員環烷基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、

- $(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基；

其中  $\text{R}_6$  與  $\text{R}_7$  隨意地互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環；

$\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$  和  $\text{R}_{10}$  之各者係獨立選自  $\text{H}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、  
 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(3-10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_g(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和  
 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_g(4-10)$ -員雜環基；

前述  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、  
 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 、 $\text{R}_{15}$  和  $\text{R}_{16}$  之  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(3-10)$ -員  
環烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基及  $(4-10)$ -員雜環基的任何碳原子係  
獨立隨意地經 1 至 3 個  $\text{R}_{14}$  取代基取代，該取代基各自獨  
立選自鹵基、氰基、硝基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、三氟甲  
氧基、疊氮基、羥基、 $-\text{O}-\text{R}_{15}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、  
 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{15}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$ 、  
 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{15}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{11}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{15}$ 、  
 $-\text{NR}_{11}(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{13}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{15}$ 、  
 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{15}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{OR}_{15}$ 、  
 $-\text{S}(\text{O})_c\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_c\text{NR}_{11}\text{R}_{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_d(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、  
 $-\text{S}(\text{O})_d\text{R}_{15}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}_{11}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}_{15}$ 、 $-\text{NR}_{11}-\text{S}(\text{O})_c$ 、  
 $-\text{NR}_{15}-\text{S}(\text{O})_c$ 、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(3-10)$ -員環烷基、  
 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)$ -員雜環基、  
 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、

$-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)$ -員雜環基、  
 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e\text{O}(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、  
 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e\text{O}(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(4-10)$ -員雜環基、  
 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和  
 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)$ -員雜環基；

前述  $\text{R}_{14}$  之  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(3-10)$ -員環烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基及  $(4-10)$ -員雜環基的任何碳原子係獨立隨意地經取代 1 至 3 個  $\text{R}_{16}$  取代基取代，該取代基各自獨立選自鹵基、氰基、硝基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、三氟甲氧基、疊氮基、 $(\text{CH}_2)_e\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{15}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{15}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{11}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{15}$ 、 $-\text{NR}_{11}(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{13}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  和  $\text{NR}_{11}\text{R}_{15}$ ；

前述  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{14}$  和  $\text{R}_{15}$  之  $(4-10)$ -員雜環基的任何氮原子係獨立隨意地經  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(3-10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基或  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)$ -員雜環基取代；

$\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$  和  $\text{R}_{13}$  之各者係獨立為 H 或  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基；

$\text{R}_{15}$  為  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(3-10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6-$



$C_{10}$ )芳基或 $-(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -員雜環基；

a 和 b 各自獨立為 1、2、3 或 4；

c 為 1 或 2；

d 為 0、1 或 2；及

e、f 和 g 各自獨立為 0、1、2、3、4 或 5。

在式 I 化合物的例示性具體例中，A、B、C、D、E、F、G 和 H 之各者為 C； $R_1$  和  $R_2$  之各者係獨立選自 H 或鹵基； $R_4$  為 H 或 $(C_1-C_6)$ 烷基； $R_3$  和  $R_5$  為 H； $R_6$  為 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(CR_8R_9)_d(3-10)$ -員環烷基、 $-(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CR_8R_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(4-10)$ -員雜環基、 $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$ 芳基和 $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(4-10)$ -員雜環基； $R_7$  為 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(CR_8R_9)_d(3-10)$ -員環烷基、 $-(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CR_8R_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(4-10)$ -員雜環基、 $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$ 芳基和 $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(4-10)$ -員雜環基； $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、a、b、c、d、e 和 f 係如本文所定義。

在一些具體例中，A、B、C、D、E、F、G 和 H 之各

者為 C； $R_1$  和  $R_2$  之各者係獨立選自 H 或鹵基； $R_4$  為 H 或  $(C_1-C_6)$  烷基； $R_3$  和  $R_5$  為 H； $R_6$  與  $R_7$  互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環； $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、a、b、c、d、e 和 f 係如本文所定義。

在其他的具體例中，A、B、C、D、E、F、G 和 H 之各者為 C； $R_1$  和  $R_2$  之各者係獨立選自 H 或鹵基； $R_4$  為 H 或  $(C_1-C_6)$  烷基； $R_3$  和一個  $R_5$  為 H；一個  $R_5$  與  $R_6$  互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環； $R_7$  為  $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $-(CR_8R_9)_d(3-10)$ -員環烷基、 $-(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$  芳基、 $-(CR_8R_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6-C_{10})$  芳基、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(4-10)$ -員雜環基、 $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$  芳基和  $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(4-10)$ -員雜環基； $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、a、b、c、d、e 和 f 係如本文所定義。

在本文所揭示之主題的一些具體例，式 I 化合物為在 C-3 上帶有(S)-組態或(R)-組態之單一鏡像異構物，其中 A、B、C、D、E、F、G 和 H 之各者為 C； $R_1$  和  $R_2$  之各者係獨立選自 H 或鹵基； $R_4$  為 H 或  $(C_1-C_6)$  烷基； $R_3$  和  $R_5$  為 H； $R_6$  為  $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $-(CR_8R_9)_d(3-10)$ -員環烷基、 $-(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$  芳基、 $-(CR_8R_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6-C_{10})$  芳基、

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基； $\text{R}_7$  為  $-\text{CF}_3$ 、  
 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔  
 基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -員環烷基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳  
 基、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -員雜環基、  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和  
 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -員雜環基； $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、  
 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 、 $\text{R}_{15}$ 、 $\text{R}_{16}$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$  和  $f$  係如  
 本文所定義。

在其他的具體例中，式 I 化合物為在 C-3 上帶有(S)-  
 組態或(R)-組態之單一鏡像異構物，其中 A、B、C、D、  
 E、F、G 和 H 之各者為 C； $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  之各者為係獨立選自  
 H 或鹵基； $\text{R}_4$  為 H 或 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基； $\text{R}_3$  和  $\text{R}_5$  為 H； $\text{R}_6$  與  
 $\text{R}_7$  互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環； $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、  
 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 、 $\text{R}_{15}$ 、 $\text{R}_{16}$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$  和  $f$  係如  
 本文所定義。

在特定的具體例中，化合物可選自由下列者所組成之  
 群組：

(S)-N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-1,2-噻吡啶-1,1-二氧化  
 物；

N-(3-(3,6-二氟-9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-異噻啉啶-1,1-二  
 氧化物；

(S)-N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)異噻唑啉-1,1-二氧化物；

2-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-5-氟-異噻唑啉-1,1-二氧化物；

2-(3-(3,6-二氟-9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物；

N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-N-(1-甲基環戊基)甲烷磺醯胺；

N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)異噻唑啉-1,1-二氧化物；

N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-2,3-二氫苯並[d]異噻唑-1,1-二氧化物；

N-(3-(2,6-二氟-9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-1,2-噻吡啶-1,1-二氧化物；

2-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物；或其醫藥上可接受之鹽或水合物。

如本文所使用之術語“醫藥上可接受”係指不廢除本文所述之化合物的生物活性或性質且相對無毒性之材料，諸如載劑或稀釋劑，亦即可將材料投予個體而不引起非所欲生物效應或不以有害的方式與組成物含有的組份之任一者交互作用。

如本文所使用之術語“醫藥上可接受之鹽”係指保留特定化合物之自由酸和鹼的生物有效性且不為生物學或在其他方面非所欲之鹽。式 I 化合物的醫藥上可接受之鹽包括其酸加成鹽和鹼鹽。適合的酸加成鹽係從形成無毒性鹽

之酸類所形成。實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、阿拉伯半乳糖磺酸鹽(arabogalactanesulfonate)、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、膽酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、依托鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、半乳糖醛酸鹽(galacturonate)、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽(hibenzate)、馬尿酸鹽(hippurate)、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、3-羥基-2-萘甲酸鹽、1-羥基-2-萘甲酸鹽、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏液酸鹽(mucate)、萘二磺酸鹽、萘酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、蔗糖酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽和色胺酸鹽。

適合的鹼鹽係從形成無毒性鹽之鹼類所形成。實例包括腺嘌呤、鋁、2-胺基-2-甲基丙-1-醇、精胺酸、苯明(benethamine)、苳星(benzathine)、鈣、膽鹼、胞嘧啶、二乙胺、二醇胺、依波拉明(epolamine)、爾布明(erbumine)、乙二胺、葡萄胺糖、甘胺酸、胍、鳥嘌呤、海巴明(hydrabamine)、離胺酸、鎂、葡甲胺(meglumine)、嗎啉、菸鹼鹽胺、乙醇胺、鳥胺酸

(omithine)、哌啉、鉀、普鹵卡因、脯胺酸、吡哆醇、絲胺酸、銀、鈉、三乙醇胺、胺基丁三醇、酪胺酸、纈胺酸和鋅鹽。對適合的鹽之評論參閱“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

式 I 化合物的醫藥上可接受之鹽可藉由將式 I 化合物與若適當的所欲酸或鹼之溶液混合在一起而輕易地製備。鹽可從溶液沉澱且以過濾收集或以蒸發溶劑而回收。在鹽中的離子化程度可從完全離子化至幾乎未離子化之間改變。

式 I 化合物亦可以各種已知為多晶型之結晶形式存在。多晶型包括相同成分組成之化合物以不同的晶體堆積排列。多晶型可具有不同的 X-射線繞射圖案、紅外線光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學和電性質、穩定性、溶劑化物和溶解度。各種因素(諸如再結晶溶劑、結晶速率和貯存溫度)可引起一種晶體形式成為優勢。

“溶劑化物”意欲指特定化合物的醫藥上可接受之溶劑化物形式，其保留該化合物的生物有效性。溶劑化物的實例包括與水、異丙醇、乙醇、甲醇、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺組合之本發明化合物。術語“水合物”係指其中溶劑為水之溶劑化物。術語“醇化物”係指其中溶劑為醇之溶劑化物。水合物係藉由一或多個水分子與一個分子物質之組合而形成，其中水保留其為  $H_2O$  之分子

態。水合物的非限制性實例包括單水合物、二水合物等。

本發明化合物包括如本文定義之式 I 化合物、多晶型、前藥和其異構物(包括光學、幾何和互變異構物)，以及經同位素標記之式 I 化合物。

本發明化合物可以前藥投予。因此，式 I 化合物之特定衍生物(其本身可具有些微或不具藥理活性)在投予身體內或身體上時可轉化成具有所欲活性之式 I 化合物，例如藉由水解裂解。此等衍生物被稱為“前藥”。更多關於前藥用途的資訊可於“Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) 及 “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)中發現。前藥可以例如藉由將式 I 化合物中存在之適當的官能性以特定部分置換而製得，該特定部分被那些熟諳本技藝者稱為“前-部分(pro-moieties)”，如在例如 H. Bundgaard 之“Design of Prodrugs”(Elsevier, 1985)中所述。

該等前藥的一些實例包括其中式 I 化合物含有羧酸官能性(-CO<sub>2</sub>H)的其酯前藥，例如以(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基置換氫；其中式 I 化合物含有醇官能性(-OH)的其醚前藥，例如以(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷醯氧基甲基置換氫；及其中式 I 化合物含有二級胺基官能性(其中 R 不為 H 之-NHR)的其醯胺前藥，例如以(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷醯基置換氫。更多依照前述實例之置換基團的實例及其他前藥類型的實例為那些一般熟諳本技藝者所

知。

式 I 化合物含有一或多個不對稱碳原子。應瞭解所有對應於式 I 化合物之鏡像異構物及/或非鏡像異構物可以類似方法製備。式 I 化合物的所有光學異構物和立體異構物及其混合物皆被認為是在本發明的範圍內。本發明包括關於式 I 化合物的消旋物、一或多種鏡像異構物形式、一或多種非鏡像異構物形式或其混合物之用途。式 I 化合物亦可以互變異構物存在。本發明關於所有該等互變異構物及其混合物之用途。

在本發明化合物內含有的特定官能基可以生物電子等排基團取代，亦即具有類似於母基團之空間或電子要求，但是展現不同或改進之物理化學或其他性質的基團。適合的實例為那些熟諳本技藝者所熟知，且包括但不受限於在 Patini 等人之 Chem Rev. 1996, 96, 3147-3176 及本文所引述之參考文獻中所述之部分。

包括在所主張的式 I 化合物之範圍內的是醫藥上可接受之酸加成鹽或鹼鹽，其中相對離子具有光學活性，例如 D-乳酸鹽或 L-離胺酸，或具有消旋性，例如 DL-酒石酸鹽或 DL-精胺酸。順式/反式異構物可以那些熟諳本技藝者熟知的慣例技術分離，例如層析術和分段結晶。製備/分離個別的鏡像異構物之慣例技術包括從適合的光學純前驅體之手性合成法或使用例如手性高壓液相層析術(HPLC)之消旋物(或鹽或衍生物之消旋物)解析。

另一選擇地，消旋物(或消旋物前驅體)可與適合的光



學活性化合物反應，例如醇，或在其中式 I 化合物含有酸或鹼部分之例子中的酸或鹼，諸如酒石酸或 1-苯基乙胺。所得非鏡像異構物混合物可以層析術及/或分段結晶分離且非鏡像異構物可以熟諳技藝者熟知的方式轉化成對應之純鏡像異構物及/或非鏡像異構物。本發明的手性化合物(及其手性前驅物)可使用在不對稱樹脂上以含有從 0 至 50% 之異丙醇(通常為 2 至 20%)及從 0 至 5% 之烷基胺(通常為 0.1% 之二乙胺)之烴(通常為庚烷或己烷)所組成之移動相的層析術(通常為 HPLC)而以富含鏡像異構性-及/或非鏡像異構性形式獲得。濃縮溶析液供給富含之混合物。鏡像異構物及/或非鏡像異構物之混合物可以那些熟諳本技藝者已知的慣例技術分離。參見例如 E. L. Eliel 之“Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley, New York, 1994)。

式 I 化合物可經同位素標記，其中將一或多個原子以具有相同的原子數，但是原子量或質量數與通常在自然界中發現的原子量或質量數不同的原子置換。適合於包括在本發明化合物內之同位素的實例包括下列者之同位素：氫(諸如  $^2\text{H}$  和  $^3\text{H}$ )、碳(諸如  $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$  和  $^{14}\text{C}$ )、氯(諸如  $^{36}\text{Cl}$ )、氟(諸如  $^{18}\text{F}$ )、碘(諸如  $^{123}\text{I}$  和  $^{125}\text{I}$ )、氮(諸如  $^{13}\text{N}$  和  $^{15}\text{N}$ )、氧(諸如  $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$  和  $^{18}\text{O}$ )、磷(諸如  $^{32}\text{P}$ )及硫(諸如  $^{35}\text{S}$ )。特定的經同位素標記之式 I 化合物(例如，那些併入放射活性同位素)有用於藥物及/或受質組織分布的研究。放射活性同位素氚(亦即  $^3\text{H}$ )和碳-14(亦即  $^{14}\text{C}$ )係鑑於彼等

容易併入及現成的偵測方式而對此目的特別有用。以重質同位素(諸如氘，亦即  $^2\text{H}$ )取代可由於更大的代謝穩定性而供給特定的治療優勢，例如增加的活體內半生期或減少的劑量需求，而因此在某些情況中為較佳的。以正子放射同位素(諸如  $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$  和  $^{13}\text{N}$ )取代可用於檢查受質受體佔有率之正子發射斷層掃描(PET)研究。經同位素標記之式 I 化合物通常可藉由那些熟諳本技藝者已知的慣例技術或以類似於那些所附實例及製法中所述之方法使用適當的經同位素標記之試劑代替先前所使用的未經標記之試劑而製備。

本發明化合物調節 Cry1 及/或 Cry2。如本文所使用之“調節”係指增加、降低或改變 Cry1 和 Cry2 功能、活性或固有特性。Cry1 或 Cry2 之調節包括下列中之任一者：與 Cry1 或 Cry2 結合；抑制 Cry1 或 Cry2 之修飾；改變 Cry1 或 Cry2 定位；增加或降低 Cry1 或 Cry2 穩定性；增加或降低 Cry1 或 Cry2 與標靶之間的結合；增加或降低 Cry1 或 Cry2 活性；及增加或降低 Cry1 或 Cry2 標靶之活性，或其任何組合。Cry1 及/或 Cry2 之標靶包括但不受限於 Per1、Per2、糖皮質素受體(GR)、CLOCK、BMAL1 或 CLOCK-BMAL1 啟動子序列。

Cry1 和 Cry2 之調節包括：將本發明化合物與 Cry1 及/或 Cry2 經由直接交互作用或間接交互作用而結合。在一些態樣中，本發明化合物可與含有 Cry1 及/或 Cry2 之複合物結合。用於偵測小分子與蛋白質之間的交互作用之

方法爲本技藝中已知，例如免疫沉澱技術、層析術和各種陣列格式。

Cry1 和 Cry2 之固有特性(諸如轉譯後修飾、穩定性或定位)可以本發明化合物改變。Cry1 和 Cry2 之轉譯後修飾可在測定 Cry1 和 Cry2 之活性、穩定性或細胞定位中扮演關鍵角色。一些研究顯示磷酸化可改變 Cry1 和 Cry2 穩定性。本發明化合物可防止或增加 Cry1 和 Cry2 之轉譯後修飾，例如磷酸化、泛蛋白化、乙醯化、糖化、核糖化或類泛素化(sumoylation)。偵測 Cry1 或 Cry2 之轉譯後修飾的方法可由熟諳本技藝者輕易地執行。此等偵測方法包括西方墨點法(western blot)和放射免疫檢定法。Cry1 和 Cry2 係在特定的條件下定位至細胞核，例如在以 Per1 和 Per2 之雜二聚合反應時。一旦在細胞核內時，Cry1 和 Cry2 係從開始轉錄起扮演分裂細胞核 CLOCK-BMAL1 複合物的角色，從而向下調控對維持晝夜擺動至關重要的負反饋迴路中之晝夜節律基因。蛋白質定位可由本技藝者輕易地測定，例如以免疫螢光、亞細胞分級和西方墨點檢定法。Cry1 和 Cry2 之向下調控亦爲晝夜擺動的關鍵且在轉錄和蛋白質值下介導。Cry1 和 Cry2 穩定性可以本技藝中已知以及那些在實例 5-8 中所提出之方法測量。

如本文所使用之 Cry1 和 Cry2 活性包括在 Cry1 或 Cry2 與標靶之間的結合及下游 Cry1 或 Cry2 標靶之活性。本發明化合物可增加或降低在 Cry1 或 Cry2 與標靶之間的結合。與 Cry1 及/或 Cry2 結合之標靶爲本技藝中已

知且包括 Per1、Per2、糖皮質素受體、CLOCK-BMAL1 啓動子序列和 VEGF 啓動子序列。在本文述及之 Cry1 和 Cry2 標靶亦包括那些尚未鑑定之標靶。在 Cry1 或 Cry2 與標靶之間的結合可以例如免疫沉澱技術、酵母雙雜交技術(yeast two-hybrid)、親和力層析術測定。Cry1 或 Cry2 標靶之下游活性包含經 CLOCK-BMAL1-介導之轉錄、Cry1 或 Cry2 與 CLOCK-BMAL-1 啓動子之結合、Cry1 或 Cry2 與 VEGF 啓動子之結合、Per1 或 Per2 定位或穩定性、CLOCK-BMAL1 二聚合反應、CLOCK-BMAL1 標靶基因之表現，諸如 Cry1、Cry2、Per1、Per2、Rev-erb  $\alpha$  和  $\beta$ 、Rora、TIM 蛋白質及 VEGF。偵測啓動子活性之方法可以染色質免疫沉澱技術、電泳遷移率變動檢定法(electrophoretic mobility shift assay)或啓動子-螢光素酶檢定法決定，如實例 3 和 4 中所述。測定標靶基因表現之方法包括可以一般熟諳本技藝者輕易地執行的基因表現分析和微陣列。

在本文所揭示之主題的其他態樣中，本發明提供醫藥組成物，其包含根據式 I 之化合物及醫藥上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑。製備具有特定量之活性化合物的各種醫藥組成物之方法為那些熟諳本技藝者已知或顯而易見的。另外，那些一般熟諳本技藝者熟悉調配及投予技術。此等論題係於例如 Goodman and Gilman 之“The Pharmaceutical Basis of Therapeutics”, current edition, Pergamon Press;及“Remington’s Pharmaceutical Sciences”,

current edition, Mack Publishing, Co., Easton, PA 中討論。該等技術可用在本文所述之方法和組成物的適當態樣和具體例中。醫藥組成物較佳地在 GMP 條件下製造。以下的實例僅以例證為目的而提供，並不意謂充當為本發明的限制。

因為本文所述之化合物意欲用在醫藥組成物中，所以可輕易地瞭解較佳地分別提供實質上純形式的該等化合物，例如至少 50% 之純度，至少 55% 之純度，至少 60% 之純度，至少 65% 之純度，至少 70% 之純度，至少 75% 之純度，至少 80% 之純度，至少 85%，至少 90% 之純度，至少 95% 之純度，至少 96% 之純度，至少 97% 之純度，至少 98% 之純度或至少 99% 之純度。本文所提供之百分比係以重量為基準之重量。不純的化合物製劑可用於製備醫藥組成物中所使用之更純的形式；該等不太純的化合物製劑應該含有至少 1%，更適合為至少 5%，例如 10 至 49% 之式 I 化合物。

可將式 I 化合物提供在適合用於治療 Cry 介導之疾病的局部、經口、經鼻、經眼、經黏膜、經直腸、經陰道和非經腸用醫藥調配物中。本發明化合物可以錠劑或膠囊、油性或水性懸浮液、可含錠、片劑、粉末、顆粒、乳液、糖漿或酏劑經口投予。經口使用之組成物可包括一或多種用於調味、增甜、著色及保存之劑，以便製造醫藥上精緻且美味之製劑。錠劑可含有醫藥上可接受之賦形劑、載劑、稀釋劑和佐劑作為製造此等錠劑之輔助劑。如本技藝

所習知，該等錠劑可以醫藥上可接受之腸溶性包衣包膜，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，以延遲在胃腸道中崩解及吸收，以提供較長時間的持續作用。差的水溶性化合物之溶解速率可藉由使用噴霧乾燥之分散液而提高，諸如那些 Takeuchi, H.等人之 J. Pharm. Pharmacol. 1987, 39, 769-773 所述者。

經口使用之調配物可呈硬明膠膠囊形式，其中將活性成分與惰性固體稀釋劑混合，例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土。該等調配物亦可呈軟明膠膠囊形式，其中將活性成分與水或油介質混合，諸如花生油、液態石蠟或橄欖油。

水性懸浮液正常含有與適合於製造水性懸浮液的賦形劑摻合之活性成分。此等賦形劑可為懸浮劑，諸如 Kolliphor、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃蓍膠和阿拉伯膠；分散或潤濕劑，其可為天然生成之磷脂(諸如卵磷脂)、環氧乙烷與長鏈脂肪酸的縮合產物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂族醇的縮合產物(諸如十七乙烯氧十六醇)、環氧乙烷與自脂肪酸和己糖醇所衍生之部分酯的縮合產物(諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)或與自脂肪酸和己糖醇酐所衍生之部分酯的縮合產物(諸如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯)。

醫藥組成物可呈無菌可注射用水性或油性懸浮液形式。此懸浮液可根據已知的方法調配成水性等滲壓溶液或懸浮液，及栓劑可從脂肪乳液或懸浮液製備。可將組成物

滅菌及/或含有佐劑(諸如保存、穩定、潤濕或乳化劑)、溶液促進劑、調控滲透壓之鹽及/或緩衝劑。另外，組成物亦可含有其他在治療上有價值之物質。無菌可注射用製劑亦可調配成在非經腸可接受之無毒性稀釋劑或溶劑中的懸浮液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。在可接受之媒劑和溶劑之中，可使用水、林格氏(Ringers)溶液和氯化鈉等滲壓溶液。可就此目的而使用任何無刺激性固定油，包括合成的單-或二甘油酯。另外，發現脂肪酸(諸如油酸)在可注射劑之製法中的用途。

式 I 化合物亦可以使藥物經直腸投予的栓劑形式投予。該等組成物可藉由將藥物與適合的無刺激性賦形劑混合而製備，該賦形劑在約 25°C 下為固體，但在直腸溫度下為液體及因此在直腸中熔融而釋出藥物。此等材料包括可可脂和甘油酯。

例如，將含有本發明化合物之乳霜、軟膏、膠凍溶液或懸浮液用於局部或穿透皮膚用製劑。適合於穿透皮膚施予之調配物包括有效量之本發明化合物與載劑。載劑可包括藥理上可接受之可吸收性溶劑，以幫助通過宿主皮膚。例如，穿透皮膚裝置係呈繃帶形式，其包括背襯元件、含有化合物與隨意的載劑之儲庫、以經控制及預定的速率在延長的期間內輸送活性成分至宿主皮膚之隨意的速率控制障壁及使裝置固定於皮膚之構件。亦可使用基質穿透皮膚調配物及電離子透入裝置。適合於局部施予例如皮膚和眼睛之調配物較佳為本技藝熟知的水溶液、軟膏、乳霜或凝

膠。此等可含有溶解劑、穩定劑、等滲壓增強劑、緩衝劑和保存劑。

活性化合物可以保護化合物免於從體內快速消除之醫藥上可接受之載劑製備，諸如控制型釋放調配物，包括植入物和微膠囊化輸送系統。可使用生物可降解之生物可相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、膠蛋白、聚原酯和聚乳酸。此等調配物之製備方法為那些熟諳本技藝者顯而易見。

亦可將式 I 化合物製備成微脂粒輸送系統，諸如小單層狀泡囊、大單層狀泡囊及多層狀泡囊。微脂粒可從各種磷脂形成，諸如膽固醇、硬脂基胺或磷脂醯膽鹼。

任一活性醫藥成分或二者之適合的延長型釋放形式可為基質錠劑或膠囊組成物。適合的基質形成材料包括例如蠟(例如，棕櫚蠟、蜂蠟、石蠟、地蠟、蟲膠臘、脂肪酸和脂肪醇)、油、硬化油或脂(例如，硬化萊服子油、蓖麻油、牛脂、棕櫚油和大豆油)及聚合物(例如，羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基甲基纖維素和聚乙二醇)。其他適合的基質製錠材料為微結晶纖維素、粉末狀纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素與其他載劑，及填充劑。錠劑亦可含有顆粒、包膜之粉末或小粒。錠劑亦可經多層化。多層化錠劑在活性成分具有顯著不同的藥物動力輪廓時尤其較佳。可將成品錠劑隨意地包膜或不包膜。

包膜組成物典型地含有不溶性基質聚合物(佔包膜組成物重量之約 15-85%)及水溶性材料(例如，佔包膜組成



物重量之約 15-85%)。可隨意地使用或包括腸衣聚合物(佔包膜組成物重量之約 1 至 99%)。適合的水溶性材料包括聚合物，諸如聚乙二醇、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇，及單體材料，諸如糖(例如，乳糖、蔗糖、果糖、甘露醇和類似者)、鹽(例如，氯化鈉、氯化鉀和類似者)、有機酸(例如，反丁烯二酸、琥珀酸、乳酸和酒石酸)及其混合物。適合的腸衣聚合物包括羥丙基甲基纖維素、乙酸酯琥珀酸酯、羥丙基甲基纖維素、酞酸酯、聚乙烯基乙酸酯酞酸酯、纖維素乙酸酯酞酸酯、纖維素乙酸酯偏苯三酸酯、蟲膠、玉米蛋白和含有羧基之聚甲基丙烯酸酯。

包膜組成物可根據包膜摻合物之性質而塑化，諸如主要組份或組份之混合物的玻璃轉換溫度或用於塗覆包膜組成物之溶劑。適合的塑化劑之添加量可佔包膜組成物重量之從 0 至 50% 且包括例如酞酸二乙酯、檸檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙醯化甘油酯、乙醯化檸檬酸酯、癸二酸二丁酯和蓖麻油。若必要時，包膜組成物可包括填充劑。填充劑之量可以包膜組成物總重量為基準計為 1 至約 99 重量% 且可為不溶性材料，諸如二氧化矽、二氧化鈦、滑石、高嶺土、氧化鋁、澱粉、粉末狀纖維素、MCC 或波拉克林鉀(polacrillin potassium)。包膜組成物可以在有機溶劑或水性溶劑或其混合物中的溶液或乳膠塗覆。若塗覆溶液，則溶劑可以溶解之固體總重量為基準計從約 25-99 重量% 之量存在。適合的溶劑為水、低碳醇、低碳氯化

烴、酮或其混合物。若塗覆乳膠，則溶劑可以乳膠中的聚合物材料數量為基準計從約 25-97 重量%之量存在。溶劑主要可為水。本發明化合物之劑量值等於約 0.5 毫克/公斤體重至約 100 毫克/公斤體重或在該等之間的任何遞增量。較佳的劑量率係介於約 30 毫克/公斤體重與約 100 毫克/公斤體重之間。總日劑量可以單次或分次劑量投予。式 I 化合物之適合的治療劑量可在以每天每公斤接受者體重計 1 微克( $\mu\text{g}$ )至 1000 毫克( $\text{mg}$ )之範圍內及在該等之間的任何遞增量，諸如 1, 2, 3, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 或 1000 微克(1 毫克)；2, 3, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 或 1000 毫克。然而，應瞭解對特定病患之特定劑量值將取決於許多因素而定，包括欲投予之特別化合物的活性、年齡、體重、一般的健康狀態、性別、飲食、投予時間、投予途徑、分泌速率、藥物組合及進行治療之特別疾病的嚴重性。

劑量制度可經調整以提供最優的所欲反應。例如，可投予單一藥丸，可隨時間投予幾個分次劑量，或按治療情況的迫切需求所指示而依比例減少或增加劑量。尤其最好調配容易投予且劑量均勻的單位劑型之非經腸組成物。如本文所使用之單位劑型係指適合於欲治療之哺乳類受驗者的單一式劑量的物理離散單元；各單元含有經計算與所需之醫藥載劑締合而產生所欲治療效應的預定數量之活性化合物。本發明之單位劑量的規格係由且直接取決於下列者

予以制定：(a)治療劑之獨有特性及欲達成之特別的治療或預防效應，及(b)在化合此活性化合物以治療個體中的敏感性之技藝中的固有限制。因此，熟諳本技藝者可基於本文所提供之揭示內容而理解劑量及給藥制度係依照治療技藝中熟知的方法調整。亦即最大耐受劑量可輕易確立，且亦可測定提供病患可偵測之治療利益的有效量，如可投予各劑以提供病患可偵測之治療利益的時間性需求。據此，雖然在本文舉例特定的劑量及投予制度，但是該等實例不以任何方式限制在實行本發明時可提供病患的劑量及投予制度。

在本文所揭示之主題的另一態樣中，本發明提供治療Cry-介導之疾病或病症的方法，其包含投予治療有效量之根據如上文前述具體例之任一者中所述的式 I 之化合物。本發明較佳的具體例為根據前述具體例之方法，其中以不正常的Cry值為特徵之疾病或病症係選自下列者所組成之群組：糖尿病、代謝症候群、胰島素抗性症候群、肥胖症、青光眼、庫欣氏症候群、精神病性抑鬱症、阿茲海默氏症、神經性疼痛、藥物濫用、骨質疏鬆症、癌症、黃斑變性和肌病變。又另一較佳的具體例為根據前述具體例之方法，其中Cry-介導之疾病或病症為糖尿病、代謝症候群、胰島素抗性症候群、肥胖症、庫欣氏症候群、青光眼、精神病性抑鬱症、阿茲海默氏症、神經性疼痛、藥物濫用、骨質疏鬆症、癌症、黃斑變性或肌病變。特別佳的癌症為固體腫瘤癌症或類上皮癌，包括但不受限於：肺

癌、腦癌、胰腺癌、頭部和頸部癌(例如，鱗狀細胞癌)、乳癌、大腸癌、肝癌、胃癌、腎癌、卵巢癌、攝護腺癌或腺癌。其他較佳的癌症為那些具有 VEGF 表現增加、血管生成增加或缺氧性腫瘤之癌症。

如本文所使用之術語“投予(administer、administering、administration)”及類似者係指可使用而能夠將化合物或組成物輸送至所欲生物作用位置之方法。該等方法包括但不受限於經口、非經腸、局部、黏膜、眼睛、眼內、陰道和直腸投予。那些熟諳本技藝者熟悉可由本文所述之化合物及方法使用的投予技術，例如在 Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics(目前版本)；Pergamon；及 Remington's, Pharmaceutical Sciences(目前版本), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中的討論。如本文所使用之醫藥組成物的“非經腸投予”包括以物理侵害受驗者組織為特徵的任何投予途徑及經由侵害組織投予醫藥組成物。非經腸投予因此包括但不受限於藉由注射組成物、經由手術切口施予組成物、經由組織穿透非手術傷口施予組成物及類似者而投予醫藥組成物。非經腸投予特別預期包括但不受限於皮下、腹膜內，肌肉內，胸骨內注射和腎透析輸注技術。

在本發明的上下文中的“受驗者”較佳為哺乳類。哺乳類可為人類、非人類靈長類動物、小鼠、大鼠、狗、貓、馬或牛、但不限於該等實例。除了人類以外的哺乳類最好可被用作為代表 Cry-介導之疾病或病症的動物模式之

受驗者，諸如 ob/ob 小鼠。受驗者可為雄性或雌性。受驗者可為先前診斷或鑑定出患有 Cry-介導之疾病或病症且隨意地已接受或正接受疾病或病症之治療介入或治療者。另一選擇地，受驗者亦可為未於先前診斷出患有 Cry-介導之疾病或病症者。例如，受驗者可為顯出 Cry-介導之疾病或病症的一或多種風險因子之受驗者，或未顯出 Cry-介導之疾病或病症的風險因子之受驗者，或有 Cry-介導之疾病或病症的徵候之受驗者。受驗者亦可為正遭遇或處於發展 Cry-介導之疾病或病症的風險者，或正遭遇或處於發展 Cry-介導之疾病或病症復發的風險者。受驗者亦可為先前已對 Cry-介導之疾病或病症進行治療者，無論單獨或與其他治療劑、手術或前述之任何組合方式組合投予本文所揭示之化合物和組成物。

“Cry-介導之疾病或病症”可包括而不限於糖尿病(包括而不限於胰島素依賴性“I 型”糖尿病、非胰島素依賴性“II 型”糖尿病、妊娠糖尿病和糖尿病-相關之併發症，如糖尿病性神經病變，糖尿病性視網膜病變，糖尿病性心肌病變，糖尿病性腎病變，牙周疾病和糖尿病性酮症酸中毒)、代謝症候群、胰島素抗性症候群、肥胖症、青光眼、庫欣氏症候群、精神病性抑鬱症、阿茲海默爾氏症、神經性疼痛、藥物濫用、骨質疏鬆症、癌症、黃斑變性和肌病變。

如本文所使用之術語“治療(treating、treat 或 treatment)”包括預防性(例如，預防)、緩和性、輔助性和

治療性治療。例如，如本文所使用之治療 2 型糖尿病意指患有 2 型糖尿病或處於患有 2 型糖尿病風險之病患可根據本文所述之方法治療。關於接受預防性治療之病患，造成預防性治療之疾病狀態的發生率降低為預防性治療的可測量結果。

如本文所使用之術語“減輕(alleviating 或 alleviate)”說明使病症之徵兆或徵候的嚴重性降低、減低或抑制之方法。重要的是可使徵候減輕而未消除。在較佳的具體例中，投予本發明的醫藥組成物導致徵候消除，然而消除卻非必要的。本文所述之化合物或醫藥組成物之治療有效量預期使徵候的嚴重性降低。

如本文所使用之術語“徵候”被定義為疾病、生病、受傷或身體中似乎不正常之跡象。徵候係由正經歷徵候之個體所感受或察覺，但是別人不可能輕易察覺。其他係由保健或臨床專家定義。

如本文所使用之術語“代謝症候群”意指(除非另有其他指示)牛皮癬、糖尿病、傷口癒合、發炎、神經變性疾病、半乳糖血症、楓糖尿症、苯丙酮尿症、高肌胺酸血症、胸腺嘧啶-尿嘧啶尿(thymine uraciluria)，速復利尿症(sulfinuria)、異戊酸血症、酵母丙胺酸尿症、4-羥基丁酸尿症、葡萄糖-6-磷酸脫氫酶缺乏症和丙酮酸脫氫酶缺乏症。

如本文所使用之術語“肥胖症”或“肥胖”通常係指個體超過他/她的年齡、性別和身高的平均體重之至少約

20-30%。在技術上而言，“肥胖”對男性係定義為個體的體指數大於 27.8 公斤/平方公尺及對女性係定義為個體的體指數大於 27.3 公斤/平方公尺。那些熟諳本技術者可輕易地確認本發明方法不限於那些落在上述標準內的個體。實際上，本發明方法最好亦可施行於落在該等傳統標準外的個體，例如那些可能有肥胖症傾向者。

如本文所使用之術語“發炎性病徵”係指諸如類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎、牛皮癬、軟骨鈣化症、痛風、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病(Crohn's disease)、纖維變性肌痛和惡病質之病徵。

如本文所使用之詞組“治療有效量”係指由研究者、獸醫、醫生或其他人員探索而誘出組織、系統、動物或人類之生物或醫學反應的藥物或醫藥劑之量。

如本文所使用之詞組“對降低血液葡萄糖值有效之量”係指足以提供足夠高的循環濃度以達到所欲效應之化合物值。此濃度典型地落在約 10 nM 到至多 2  $\mu$ M 之範圍內；以在約 100 nM 到至多 500 nM 之範圍內的濃度較佳。如先前所述，因為落在上文提出之式 I 定義範圍內的不同化合物之活性可能有極大的變化，且因為受驗個體在徵候嚴重性上可出現寬廣的變異，所以應由執業者測定受驗者對治療的反應及據此變更劑量。

如本文所使用之詞組“胰島素抗性”係指在整個體內或個別組織內(諸如骨骼肌組織、心肌組織、脂肪組織或肝臟組織)對胰島素作用之敏感度降低。胰島素抗性可發

生在很多患有或未患有糖尿病之個體中。

如本文所使用之詞組“胰島素抗性症候群”係指包括胰島素抗性、高胰島素血症、非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)、動脈性高血壓、中央性(內臟)肥胖症和血脂異常症之發病群。

本發明化合物亦可用於治療與葡萄糖利用受損及胰島素抗性有關聯的其他代謝性病變，包括 NIDDM 之主要的晚期併發症，諸如糖尿病血管病變、動脈粥樣硬化症、非酒精性脂肪肝肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝疾病、糖尿病性腎病變、糖尿病性神經病變和糖尿病性眼部併發症，諸如視網膜病變、白內障形成和青光眼，及許多與 NIDDM 結合的其他併發症，包括血脂異常症、葡萄糖皮質素誘發之胰島素抗性、多囊性卵巢症候群、肥胖症、高血糖症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、高胰島素血症和高血壓。該等病況的簡單說明可於任何醫學字典中取得，例如“Stedman's Medical Dictionary”(Xth Ed.)。

本所揭示之化合物和組成物可以治療有效量與本文定義之一或多種額外的治療劑組合投予。例如，增效效應可以治療 Cry-介導之疾病或病症中所使用之其他物質發生。在本發明化合物連同其他療法一起投予時，共同投予之化合物的劑量當然係取決於所使用之共同藥物的類型、所使用之特定藥物、欲治療之病況等等而變更。

如本文所使用之可交換使用的術語“組合治療”、



“組合療法”、“組合之治療”或“組合性治療”係指以至少兩種不同的治療劑治療個體。如本文所使用之術語“共同投予”或“組合投予”或類似者意謂包含經選擇之治療劑類投予單一受驗者且意欲包括其中治療劑類沒必要以相同的投予途徑或相同時間投予之治療制度。術語“醫藥組合”意謂從混合或組合一種以上的活性成分所生成之產物且包括活性成分的固定和非固定組合二者。“固定組合”意謂活性成分(例如，本文所揭示之化合物和額外的治療劑)皆以單一實體或劑量同時投予病患。“非固定組合”意謂活性成分(例如，本文所揭示之化合物和額外的治療劑)皆沒有特定的時間限制同時、並行或相繼以單獨的實體投予病患，其中此投予係以 2 種化合物的治療有效量提供至病患體內。非固定組合亦適用於雞尾酒療法，例如投予 3 或更多種活性成分。

用於治療糖尿病、代謝症候群、肥胖症、胰島素抗性症候群、糖尿病併發症或癌症之治療劑包括而不限於下列者：胰島素、降血糖劑、抗發炎劑、降脂劑、抗高血壓藥，諸如鈣通道阻斷劑、 $\beta$ -腎上腺素能受體阻斷劑、環加氧酶-2 抑制劑、血管緊張素系統抑制劑、ACE 抑制劑、腎素抑制劑、化療劑，放射療法、激素調節劑，免疫調節劑、抗血管生成劑、與其他常見的危險因子修飾劑。

胰島素包括短效型式，諸如胰島素 lispro rDNA 來源：HUMALOG(1.5 毫升，10 毫升，Eli Lilly and Company, Indianapolis, Ind.)、胰島素注射(常規型胰島素)

型式牛肉和豬肉(常規 ILETIN I, Eli Lilly)、人類 rDNA : HUMULIN R (Eli Lilly)、NOVOLIN R (Novo Nordisk)、半合成 : VELOSULIN 人類(Novo Nordisk)、rDNA 人類, 經緩衝 : VELOSULIN BR, 豬肉 : 常規型胰島素(Novo Nordisk)、純化豬肉 : 豬肉常規型 ILETIN II (Eli Lilly)、常規型純化豬肉胰島素(Novo Nordisk)和常規型(經濃縮) ILETIN II U-500 (500 單位/毫升, Eli Lilly); 中效型式, 諸如胰島素鋅懸浮液, 牛肉和豬肉 : LENTE ILETIN G I (Eli Lilly)、人類 rDNA : HUMULIN L (Eli Lilly)、NOVOLIN L (Novo Nordisk)、純化豬肉 : LENTE ILETIN II (Eli Lilly)、低精蛋白(Isophane)胰島素懸浮液(NPH) : 牛肉和豬肉 : NPH ILETIN I (Eli Lilly)、人類 rDNA : HUMULIN N (Eli Lilly)、Novolin N (Novo Nordisk)、純化豬肉 : 豬肉 NPH Iletin II (Eli Lilly)、NPH-N (Novo Nordisk); 及長效型式, 諸如胰島素鋅懸浮液, 延長型(ULTRALENTE, Eli Lilly)、人類 rDNA : HUMULIN U (Eli Lilly)。

降血糖劑包括而不限於磺醯脲類 : 乙磺環己脲 (Acetohexamide)(Dymelor) 、 氯磺丙脲 (Chlorpropamide)(Diabinese) 、 甲苯磺丁脲 (Tolbutamide)(Orinase); 第二代磺醯脲類 : 格列吡嗪 (Glipizide)(Glucotrol, Glucotrol XL) 、 甘布若 (Glyburide)(Diabeta; Micronase; Glynase)、格列美脲 (Glimepiride)(Amaryl); 雙胍類 : 二甲雙胍 (Glucophage);

$\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑：阿卡波糖 (Acarbose)(Precose)、米格列醇 (Miglitol)(Glyset)；噻唑啉二酮類：羅格列酮 (Avandia)、皮格列酮 (Actos)、曲格列酮 (Troglitazone)(Rezulin)；格替耐類 (Meglitinides)：瑞巴葛耐 (Repaglinide)(Prandin)；及其他降血糖劑，諸如阿卡波糖、丁福明 (Buformin)、布他沙明鹽酸鹽 (Butoxamine Hydrochloride)、卡格列波糖 (Camiglibose)、環格列酮 (Ciglitazone)、恩格列酮鈉 (Englitazone Sodium)、達格列酮鈉 (Darglitazone Sodium)、依託福明鹽酸鹽 (Etoformin Hydrochloride)、格列胺脲 (Gliamilide)、格列波脲 (Glibomuride)、格列他尼 (Glicetanile)、格列齊特鈉 (Gliclazide Sodium)、格列氟胺 (Gliflumide)、胰高血糖素 (Glucagon)、格列己脲 (Glyhexamide)、格列嘧啶鈉 (Glymidine Sodium)、格列辛脲 (Glyoctamide)、格列帕脲 (Glyparamide)、利諾格列 (Linoglriride)、利諾格列反丁烯二酸鹽、帕莫酸甲酯 (Methyl Palmoxirate)、帕莫酸鈉 (Palmoxirate Sodium)、吡咯格列酒石酸鹽 (Pirogliride Tartrate)、人類胰島素原、司格列肽乙酸鹽 (Seglitide Acetate)、妥拉磺脲 (Tolazamide)、甲苯磺吡胺 (Tolpyrramide)、唑泊司他 (Zopolrestat)。

抗發炎劑包括阿氯芬酸 (Alclofenac)、阿氯米松二丙酸鹽 (Alclometasone Dipropionate)、阿孕奈德 (Algestone Acetonide)、 $\alpha$ -澱粉酶、安西法爾 (Amcinafal)、安西非特 (Amcinafide)、胺芬酸鈉 (Amfenac Sodium)、胺普立糖鹽

酸鹽 (Amiprilose Hydrochloride)、阿那白滯素 (Anakinra)、  
 阿尼羅酸 (Anirolac)、阿尼紮芬 (Anitrazafen)、阿紮丙宗  
 (Apazone)、巴柳氮二鈉 (Balsalazide Disodium)、苳達酸  
 (Bendazac)、苯噁洛芬 (Benoxaprofen)、苳達明鹽酸鹽  
 (Benzydamine Hydrochloride)、菠蘿蛋白酶 (Bromelains)、  
 溴哌莫 (Broperamole)、布地奈德 (Budesonide)、卡洛芬  
 (Carprofen)、環洛芬 (Cicloprofen)、辛噴他宗  
 (Cintazone)、克利洛芬 (Cliprofen)、氯倍他索丙酸鹽  
 (Clobetasol Propionate)、氯倍他松丁酸鹽 (Clobetasone  
 Butyrate)、氯吡酸 (Clopirac)、氯硫卡松丙酸鹽  
 (Cloticasone Propionate)、可米松乙酸鹽 (Cormethasone  
 Acetate)、可托多松 (Cortodoxone)、地夫可特  
 (Deflazacort)、地奈德 (Desonide)、去羥米松  
 (Desoximetasone)、地塞米松二丙酸鹽 (Dexamethasone  
 Dipropionate)、雙氯芬酸鉀 (Diclofenac Potassium)、雙氯  
 芬酸鈉、二氟拉松二乙酸鹽 (Diflorasone Diacetate)、二氟  
 米酮鈉 (Diflumidone Sodium)、二氟尼柳 (Diflunisal)、二  
 氟潑尼酯 (Difluprednate)、地弗他酮 (Diftalone)、二甲亞  
 礨、羥西奈德 (Drocinonide)、恩甲羥松 (Endrysone)、恩莫  
 單抗 (Enlimomab)、依諾利康鈉 (Enolicam Sodium)、依匹  
 唑 (Epirizole)、依託度酸 (Etodolac)、依託芬那酯  
 (Etofenamate)、聯苯乙酸 (Felbinac)、非那莫 (Fenamole)、  
 芬布芬 (Fenbufen)、芬氯酸 (Fenclofenac)、苯克洛酸  
 (Fenclorac)、芬度柳 (Fendosal)、芬吡帕酮 (Fenpipalone)、

芬替酸 (Fentiazac)、呋拉紫酮 (Flazalone)、氟紫可特 (Fluazacort)、氟芬那酸 (Flufenamic Acid)、氟米唑 (Flumizole)、氟尼縮松乙酸鹽 (Flunisolide Acetate)、氟尼辛 (Flunixin)、氟尼辛葡甲胺 (Flunixin Meglumine)、氟可汀丁酯 (Fluocortin Butyl)、氟米龍乙酸鹽 (Fluorometholone Acetate)、氟喹宗 (Fluquazone)、氟比洛芬 (Flurbiprofen)、氟瑞托芬 (Fluretofen)、氟替卡松丙酸鹽 (Fluticasone Propionate)、呋喃洛芬 (Furaprofen)、呋羅布芬 (Furobufen)、哈西奈德 (Halcinonide)、鹵倍他索丙酸鹽 (Halobetasol Propionate)、鹵潑尼松乙酸鹽 (Halopredone Acetate)、異丁芬酸 (Ibufenac)、布洛芬 (Ibuprofen)、布洛芬鋁、布洛芬吡甲酯 (Ibuprofen Piconol)、伊洛達普 (Ilonidap)、吲哚美辛 (Indomethacin)、吲哚美辛鈉、吲哚洛芬 (Indoprofen)、吲哚克索 (Indoxole)、吲四唑 (Intrazole)、異氟潑尼龍乙酸鹽 (Isoflupredone Acetate)、伊索克酸 (Isoxepac)、伊索昔康 (Isoxicam)、酮洛芬 (Ketoprofen)、洛非咪唑鹽酸鹽 (Lofemizole Hydrochloride)、氯諾昔康 (Lornoxicam)、氯替潑諾 (Loteprednol Etabonate)、甲氯芬那酸鈉 (Meclofenamate Sodium)、甲氯芬那酸 (Meclofenamic Acid)、甲氯松二丁酸鹽 (Meclorisone Dibutyrate)、甲芬那酸 (Mefenamic Acid)、美塞拉明 (Mesalamine)、美西拉宗 (Meseclazone)、磺庚甲潑尼龍 (Methylprednisolone Suleptanate)、嗎尼氟酯 (Morniflumate)、萘丁美酮 (Nabumetone)、萘普生

(Naproxen)、萘普生鈉、萘普索(Naproxol)、尼馬宗(Nimazone)、奧沙拉嗪鈉(Olsalazine Sodium)、奧古蛋白(Orgotein)、奧帕諾辛(Orpanoxin)、奧沙普嗪(Oxaprozin)、羥保泰松(Oxyphenbutazone)、瑞尼托林鹽酸鹽(Paranyline Hydrochloride)、戊聚糖聚硫酸鈉(Pentosan Polysulfate Sodium)、保泰松甘油酸鈉(Phenbutazone Sodium Glycerate)、吡非尼酮(Pirfenidone)、吡羅昔康(Piroxicam)、吡羅昔康肉桂酸鹽、吡羅昔康乙醇胺(Piroxicam Olamine)、吡洛芬(Pirprofen)、潑那紫特(Prednazate)、普立非酮(Prifelone)、普羅度酸(Prodolic Acid)、普羅喹宗(Proquazone)、普羅沙唑(Proxazole)、普羅沙唑檸檬酸鹽、利美索龍(Rimexolone)、氯馬紫利(Romazarit)、柳膽來司(Salcolex)、沙那西定(Salnacedin)、雙水楊酯(Salsalate)、水楊酸酯、血根氯銨(Sanguinarium Chloride)、司克拉宗(Seclazone)、絲美辛(Sermetacin)、舒多昔康(Sudoxicam)、舒林酸(Sulindac)、舒洛芬(Suprofen)、他美辛(Talmetacin)、他尼氟酯(Talniflumate)、他洛柳酯(Talosalate)、特丁非隆(Tebufelone)、替尼達普(Tenidap)、替尼達普鈉、替諾昔康(Tenoxicam)、替昔康(Tesicam)、特西嘧胺(Tesimide)、特唑達明(Tetrydamine)、硫平酸(Tiopinac)、替可的松特戊酸鹽(Tixocortol Pivalate)、托美丁(Tolmetin)、托美丁鈉、三氯奈德(Triclonide)、三氟米酯(Triflumidate)、齊多美辛(Zidometacin)、糖皮質素、佐美酸鈉(Zomepirac

Sodium)。重要的抗發炎劑為阿司匹林(aspirin)。

其他的抗發炎劑為細胞激素抑制劑，包括細胞激素拮抗劑(例如，IL-6 受體拮抗劑)、氮雜烷基溶血磷脂(AALP)和腫瘤壞死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抑制劑，諸如抗-TNF- $\alpha$  抗體、可溶性 TNF 受體、TNF- $\alpha$ 、反義核酸分子、多價脒基脒(guanyldihydrazone)(CNI-1493)、N-乙醯半胱胺酸、己酮可可鹼(pentoxifylline)、己酮可可鹼(oxpentifylline)、碳環核苷類似物、小分子 S9a、RP 55778(TNF- $\alpha$  合成抑制劑)、地塞比諾(Dexanabinol)(HU-211)、MDL 201,449A(9-[(1R,3R)-反式-環戊-3-醇]腺嘌呤)和木黴醇(trichodimerol)(BMS-182123)。其他的 TNF- $\alpha$  抑制劑包括依那西普(Etanercept)(ENBREL, Immunex, Seattle)和因福利美(Infliximab)(REMICADE, Centocor, Malvern, Pa.)。

降脂劑包括吉非羅齊(gemfibrozil)、考來烯胺(cholestyramine)、考來替泊(colestipol)、菸鹼酸和 HMG-CoA 還原酶抑制劑。可用於投予或與根據本發明的其他劑共同投予之 HMG-CoA 還原酶抑制劑包括但不受限於辛伐他汀(simvastatin)(美國專利案號 4,444,784)、洛伐他汀(lovastatin)(美國專利案號 4,231,938)、普伐他汀鈉(pravastatin sodium)(美國專利案號 4,346,227)、氟伐他汀(fluvastatin)(美國專利案號 4,739,073)、阿托伐他汀(atorvastatin)(美國專利案號 5,273,995)和西立伐他汀(cerivastatin)。

鈣通道阻斷劑包括二氫吡啶，諸如硝苯地平

(nifedipine)；苯基烷基胺，諸如維拉帕米(verapamil)；及苯并噻氮呋(benzothiazepine)，諸如地爾硫卓(diltiazem)。其他的鈣通道阻斷劑包括但不受限於胺力農(amrinone)、胺氯地平(amlodipine)、苄環烷(bencyclane)、非洛地平(felodipine)、芬地林(fendiline)、氟桂利嗪(flunarizine)、伊拉地平(isradipine)、尼卡地平(nicardipine)、尼莫地平(nimodipine)、哌克昔林(perhexilene)、戈洛帕米(gallopamil)、噻帕米(tiapamil)和噻帕米類似物(諸如1993RO-11-2933)、苯妥英(phenytoin)、巴比妥鹽(barbiturate)和肽類強啡肽(dynorphin)、 $\omega$ -芋螺毒素和 $\omega$ -漏斗網蛛毒素(omega-agatoxin)及類似者及/或其醫藥上可接受之鹽。

$\beta$ -腎上腺素能受體阻斷劑包括但不受限於阿替洛爾(atenolol)、醋丁洛爾(acebutolol)、阿普洛爾(alprenolol)、苯呋洛爾(befunolol)、倍他洛爾(betaxolol)、布尼洛爾(bunitrolol)、卡替洛爾(carteolol)、塞利洛爾(celiprolol)、海沙洛爾(hedroxalol)、茛諾洛爾(indenolol)、拉貝洛爾(labetalol)、左布諾洛爾(levobunolol)、甲吲洛爾(mepindolol)、美替普洛(methypranol)、美提哆(metindol)、美托洛爾(metoprolol)、美唑洛爾(metrizoranolol)、氧烯洛爾(oxprenolol)、吲哚洛爾(pindolol)、普萘洛爾(propranolol)、普拉洛爾(practolol)、索他洛爾(sotalolnadolol)、替普洛爾(tiprenolol)、托嗎洛爾



(tomalolol)、噻嗎洛爾(timolol)、布洛洛爾(bupranolol)、噴布洛爾(penbutolol)、三甲普爾(trimepranol)、2-(3-(1,1-二甲基乙基)-胺基-2-羥基丙氧基)-3-吡啶甲腈 HCl、1-丁基胺基-3-(2,5-二氯苯氧基)-2-丙醇、1-異丙基胺基-3-(4-(2-環丙基甲氧基乙基)苯氧基)-2-丙醇、3-異丙基胺基-1-(7-甲基二氫化茛-4-氧基)-2-丁醇、2-(3-第三丁基胺基-2-羥基-丙硫基)-4-(5-胺甲醯基-2-噻吩基)噻唑、7-(2-羥基-3-第三丁基胺基丙氧基)苯酞(phthalide)。上文鑑定之化合物可以異構物混合物或以其各自的左旋或右旋形式使用。

許多選擇性 COX-2 抑制劑為本技藝中已知且包括但不受限於下列者所述之 COX-2 抑制劑：美國專利案號 5,474,995、美國專利案號 5,521,213、美國專利案號 5,536,752、美國專利案號 5,550,142、美國專利案號 5,552,422、美國專利案號 5,604,253、美國專利案號 5,604,260、美國專利案號 5,639,780、美國專利案號 5,677,318、美國專利案號 5,691,374、美國專利案號 5,698,584、美國專利案號 5,710,140、美國專利案號 5,733,909、美國專利案號 5,789,413、美國專利案號 5,817,700、美國專利案號 5,849,943、美國專利案號 5,861,419、美國專利案號 5,922,742、美國專利案號 5,925,631 和美國專利案號 5,643,933。許多上文鑑定之 COX-2 抑制劑為選擇性 COX-2 抑制劑之前藥且包括那些在 WO 95/00501、WO 95/18799 和 1995 年 12 月 12 日頒予之美國專利案號 5,474,995 中所述者。

血管緊張素 II 拮抗劑的實例包括：肽化合物(例如，沙拉新(saralasin)，[(San1)(Val5)(Ala8)]血管緊張素-(1-8)八肽和相關類似物)；經 N-取代之咪唑-2-酮(美國專利案號 5,087,634)；咪唑乙酸鹽衍生物，包括 2-N-丁基-4-氯-1-(2-氯苄基)咪唑-5-乙酸(參見 Long 等人之 J. Pharmacol. Exp. Ther. 247(1), 1-7 (1988))；4,5,6,7-四氫-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-6-羧酸和類似衍生物(美國專利案號 4,816,463)；N2-四唑  $\beta$ -葡萄糖苷酸類似物(美國專利案號 5,085,992)；經取代之吡咯、吡唑及三唑(美國專利案號 5,081,127)；酚和雜環衍生物，諸如 1,3-咪唑(美國專利案號 5,073,566)；咪唑并-稠合 7 員環雜環(美國專利案號 5,064,825)；肽(例如，美國專利案號 4,772,684)；血管緊張素 II 之抗體(例如，美國專利案號 4,302,386)；及芳烷基咪唑化合物，諸如經聯苯-甲基取代之咪唑(例如，1988 年 1 月 20 日之 EP 253,310)、ES8891 (N-嗎啉基乙醯基-(-1-萘基)-L-丙醯胺基-1-(4-噻唑基)-L-丙醯胺基(35,45)-4-胺基-3-羥基-5-環己戊醯基-N-己醯胺，Sankyo Company, Ltd., Tokyo, Japan)、SKF108566 (E- $\alpha$ -2-[2-丁基-1-(羧苯基)甲基]-1H-咪唑-5-基[亞甲基]-2-噻吩丙酸，Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, Pa.)、氯沙坦(Losartan)(DUP753/MK954, DuPont Merck Pharmaceutical Company)、瑞米吉侖(Remikirin)(RO42-5892, F. Hoffman LaRoche AG)、A<sub>2</sub> 促效劑(Marion Merrill Dow)和特定的非肽雜環(G. D. Searle and Company)。

血管緊張素轉化酵素(ACE)抑制劑包括胺基酸和其衍生物、肽(包括二肽及三肽)和 ACE 抗體，其係藉由抑制 ACE 活性來介入腎素-血管緊張素系統，從而降低或消除增壓物質血管緊張素 II 之形成。其他的 ACE 抑制劑包括醯基巯基和巯基烷醯基脯胺酸，諸如卡托普利(captopril)(美國專利案號 4,105,776)和佐芬普利(zofenopril)(美國專利案號 4,316,906)；羧烷基二肽，諸如依那普利(enalapril)(美國專利案號 4,374,829)、賴諾普利(lisinopril)(美國專利案號 4,374,829)、喹那普利(quinapril)(US Patent Number 4,344,949)、雷米普利(ramipril)(美國專利案號 4,587,258)和培哌普利(perindopril)(美國專利案號 4,508,729)；羧烷基二肽模擬劑，諸如西拉普利(cilazapril)(美國專利案號 4,512,924)和苯那普利(benazapril)(美國專利案號 4,410,520)；膦基烷醯基脯胺酸，諸如福辛普利(fosinopril)(美國專利案號 4,337,201)和群多普利(trandolopril)。

腎素抑制劑包括胺基酸和其衍生物、肽和其衍生物及腎素抗體。其他的腎素抑制劑包括肽之脲衍生物(美國專利案號 5,116,835)、經非肽鍵連接之胺基酸(美國專利案號 5,114,937)、二-和三-肽衍生物(美國專利案號 5,106,835)、胺基酸和其衍生物(美國專利案號 5,104,869 和 5,095,119)、二醇磺醯胺和亞磺醯基(美國專利案號 5,098,924)、經修飾之肽(美國專利案號 5,095,006)、肽基  $\beta$ -胺基醯基胺基二醇胺甲酸酯(美國專利案號 5,089,471)、

吡咯咪唑酮(美國專利案號 5,075,451)、含氟和氫斯他汀(statine)或斯他通(statone)之肽(美國專利案號 5,066,643)、肽基胺基二醇(美國專利案號 5,063,208 和 4,845,079)、N-嗎啉基衍生物(美國專利案號 5,055,466)、胃蛋白酶抑制劑衍生物(美國專利案號 4,980,283)、N-雜環醇(美國專利案號 4,885,292)、腎素之單株抗體(美國專利案號 4,780,401)及各種其他肽和其類似物(美國專利案號 5,071,837 、 5,064,965 、 5,063,207 、 5,036,054 、 5,036,053 、 5,034,512 和 4,894,437)。

有用於治療糖尿病和相關病症的其他治療劑包括但不受限於脂肪酶抑制劑，諸如西替利司他(Cetilistat)(ATL-962)；合成胰澱素類似物，諸如普蘭林肽(Symmlin pramlintide)(有或沒有重組瘦體素)；鈉-葡萄糖共同轉運體 2(SGLT2)抑制劑，如舍吉洛嗪(sergliflozin)(869682；KGT-1251)、YM543、達帕洛嗪(dapagliflozin)、GlaxoSmithKline 分子 189075 和 Sanofi-Aventis 分子 AVE2268；雙脂肪三酸甘油酯脂肪酶和 PI3 激酶活化劑，如阿地維爾(Adyvia)(ID 1101)；神經肽 Y2、Y4 及 Y5 受體之拮抗劑，如 Nasteck 分子 PYY3-36、人類激素 PYY3-36 之合成類似物和胰腺多肽(7TM 分子 TM30338)；Shionogi 分子 S-2367；大麻鹼 CB1 受體拮抗劑，諸如利莫納班(rimonabant)(Acomplia)、他蘭那特(taranabant)、CP-945,598、Solvay 分子 SLV319、Vernalis 分子 V24343；激素，如油醯基-雌酮；血清素、多巴胺和去甲

腎上腺素之抑制劑(在本技藝中亦稱為三重單胺再吸收抑制劑)，如特索芬辛(tesofensine)(Neurosearch 分子 NS2330)；去甲腎上腺素和多巴胺再吸收之抑制劑，如康曲維(Contrave)(安非他酮(bupropion)加鴉片拮抗劑納曲酮(naltrexone))和依賽利爾(Excalia)(安非他酮加抗痙攣劑唑尼沙胺(zonisamide))；1 型 11 $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶(11 $\beta$ -HSD1)之抑制劑，如 Incyte 分子 INCB13739；皮質醇合成抑制劑，諸如酮康唑(ketoconazole)(DiObex 分子 DIO-902)；葡萄糖生成抑制劑，諸如 Metabasis/Daiichi 分子 CS-917；葡糖激酶活化劑，如 Roche 分子 R1440；蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B 之反義抑制劑，諸如 ISIS 113715；以及其他劑，如 NicOx 分子 NCX 4016；胃泌素和表皮生長因子(EGF)類似物之注射劑，諸如胰島新生療法(Islet Neogenesis Therapy)(E1-I.N.T.)；倍他司汀(betahistine)(Obecure 分子 OBE101)；膽酸螯合劑(例如，貴舒醇散(cholestyramine)和考來替泊(colestipol))、維生素 B<sub>3</sub>(亦稱為菸鹼酸(nicotinic acid 或 niacin))、維生素 B<sub>6</sub>(吡哆醇)、維生素 B<sub>12</sub>(氰基鈷胺素)、纖維酸衍生物(例如，吉非貝齊(gemfibrozil)、克洛貝特(clofibrate)、芬諾貝特(fenofibrate)和苯札貝特(benzafibrate))、普羅布考(probucol)、硝基甘油和膽固醇吸收抑制劑(例如， $\beta$ -麥固醇和醯基 CoA-膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑，諸如甲亞油醯胺(melinamide))、HMG-CoA 合成酶抑制劑、鯊烯環氧酶抑制劑和鯊烯合成酶抑制劑。

常用於治療疼痛(包括神經性疼痛)之止痛劑的實例包括而不限於類鴉片或非類鴉片止痛劑。適合的類鴉片止痛劑包括但不受限於嗎啡、海洛因、氫嗎啡酮(hydromorphone)、氫可酮(hydrocodone)、氧化嗎啡酮(oxymorphone)、氧可酮(oxycodone)、美托酮(metopon)、阿波莫芬(apomorphine)、normorphine、愛托啡因(etorphine)、布普羅啡(buprenorphine)、麥佩里定(meperidine)、洛哌丁胺(loperimide)、阿尼利定(anileridine)、氫氮卓乙酯(ethoheptazine)、匹米尼定(piminidine)、倍他羅定(betaprodine)、地芬諾醋(diphenoxylate)、芬坦尼(fentanil)、舒芬坦尼(sufentanil)、阿芬坦尼(alfentanil)、瑞密芬坦尼(remifentanil)、左旋嗎汎(levorphanol)、右美沙芬(dextromethorphan)、芬那佐辛(phenazocine)、潘他唑辛(pentazocine)、環佐辛(cyclazocine)、美沙酮(methadone)、異美沙酮(isomethadone)和普帕西芬(propoxyphene)。適合的非類鴉片止痛劑包括但不受限於阿司匹靈(aspirin)、塞內昔布(celecoxib)、羅非考昔(rofecoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、地夫西納(diflusal)、依託度酸(etodolac)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮咯酸(ketorolac)、美洛芬(meclofenamate)、甲芬那酸(mefanamic acid)、蔡丁美酮

(nabumetone)、萘普生(naproxen)、吡羅昔康(piroxicam)和舒林酸(sulindac)。

常用於治療青光眼之治療劑的實例包括膽鹼能促效劑(例如，毛果芸香鹼(pilocarpine)和卡巴膽鹼(carbachol))、膽鹼酯酶抑制劑(例如，毒扁豆鹼(physostigmine)、新斯地明(neostigmine)、地美鉍(demacarium)、碘化二乙氧磷醯硫膽鹼(echothiophate iodide)和氟磷酸二異丙酯(isofluorophate))、碳酸酐酶抑制劑(例如，乙醯唑醯胺(acetazolamide)、二氯酚醯胺(dichlorphenamide)、美唑醯胺(methazolamide)、優唑醯胺(ethoxzolamide)和道唑醯胺(dorzolamide))、非選擇性腎上腺素能促效劑(例如，腎上腺素和雙特戊醯腎上腺素(dipivefrin))、 $\alpha_2$ -選擇性腎上腺素能促效劑(例如，安普尼定(apraclonidine)和布莫尼定(brimonidine))、 $\beta$ -阻斷劑(例如，噻嗎洛爾(timolol)、貝他唑爾(betazolol)、左布諾洛爾(levobunolol)、卡替洛爾(carateolol)和美替洛爾(metipranolol))、前列腺素類似物(例如，樂通舒特(latanoprost))及滲透性利尿劑(例如甘油、甘露醇和異山梨糖醇)；皮質類固醇，諸如貝克拉米松(beclomethasone)、甲基腎上腺皮質酮、倍它米松(betamethasone)、普德尼松(prednisone)、腎上腺皮質酮、地塞米松、氟替卡松(fluticasone)和氫皮質酮，及皮質類固醇類似物，諸如布第耐德(budesonide)。

常用於治療阿茲海默氏症之治療劑的實例包括  $\beta$ -分泌酶抑制劑或  $\gamma$ -分泌酶抑制劑；甘胺酸傳輸抑制劑、tau

磷酸化抑制劑；A $\beta$  寡聚物形成阻斷劑；p25/CDK5 抑制劑；HMG-CoA 還原酶抑制劑；PPAR $\gamma$  促效劑，諸如皮格列酮和羅格列酮；NK1/NK3 受體拮抗劑；NSAID，包括布洛芬(ibuprofen)；維生素 E；抗澱粉樣蛋白抗體，包括抗澱粉樣蛋白人類單株抗體；COX-2 抑制劑；抗發炎化合物，諸如(R)-氟比洛芬；CB-1 受體拮抗劑或 CB-1 受體反向促效劑；抗體，諸如多西環素(doxycycline)和利福平(rifampin)；N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑，諸如美金剛(memantine)和奈拉美生(neramexane)；NR2B 拮抗劑；雄性素受體調節劑；乙醯基膽鹼酯酶抑制劑，諸如加蘭他敏(galantamine)、雷斯替明(rivastigmine)、冬尼培唑(donepezil)和塔克林(tacrine)；mGluR5 調節劑；生長激素促泌素，諸如伊布莫侖(ibutamoren)、伊布莫侖甲磺酸鹽和卡普莫林(capromorelin)；組織胺 H<sub>3</sub> 拮抗劑；AMPA 促效劑；PDE IV 抑制劑；GABA<sub>A</sub> 反向促效劑；GABA<sub>A</sub>  $\alpha$ 5 受體配體；GABA<sub>B</sub> 受體配體；鉀通道阻斷劑；神經元菸鹼促效劑；P-450 抑制劑，諸如利托那伯(ritonavir)。

常用於治療情感性病症(諸如抑鬱症)之治療劑的實例包括而不限於阿米替林(amitriptyline)、阿米替林氧化物、地昔帕明(desipramine)、二苯西平(dibenzepin)、度硫平(dosulepin)、多塞平(doxepin)、氯咪帕明(chloroimipramine)、咪帕明(imipramine)、去甲替林(nortriptyline)、米安色林(mianserin)、馬普替林



(maprotiline)、曲米帕明(trimipramine)、CP-122721、艾扎索南(elzasonan)、PD-171729、MK-869、DOV-216303、DOV-21947、利卡西平(licarbazepine)、安非布他酮(amfebutamone)、瑞達法辛(radafaxine)、維拉佐酮(vilazodone)、GSK-679769、GW-597599、NS-2359、GSK-876008、普拉克索(pramipexole)、度洛西汀(duloxetine)、阿托莫西汀(atomoxetine)、LY-628535、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)、依地普蘭(escitalopram)、LU-AA21004、沙瑞度坦(saredutant)、SR-58611、SSR-149415、SSR-146977、嗎氯貝胺(moclobemide)、R-673、R-1204、BMS-469458、DPC-368、Org-34517、Org-34850、CRH 受體抑制劑、ONO-2333Ms、NBI-876008、AAG-561、NBI-34041、DPC-368、PD-171729、SSR-125543、維洛沙秦(viloxazine)、曲唑酮(trazodone)、奈法唑酮(nefazodone)、米氮平(mirtazapine)、文拉法辛(venlafaxine)、瑞波西汀(reboxetine)、反苯環丙胺(tranylcypromine)、溴法羅明(brofaromine)、嗎氯貝胺(moclobemide)、西它普蘭(citalopram)、依地普蘭(escitalopram)、帕羅西汀(paroxetine)、氟西汀(floxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、舍曲林(sertraline)、Hypericum (St. John's Wort)、阿普唑侖(alprazolam)、氯硝西泮(clonazepam)、地西泮(diazepam)、勞拉西泮(lorazepam)、哈拉西泮(halazepam)、氯二氮環氧化物(chlordiazepoxide)及其他藥

物，諸如丁螺環酮(buspirone)、可樂定(clonidine)、帕戈隆(pagoclone)、利培酮(risperidone)、奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、齊拉西酮(ziprasidone)、塞內昔布(celecoxib)、吡羅昔康(piroxicam)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、PMI-001、PH-686464、SC-58236、依託昔布(etoricoxib)、羅芬昔布(rofecoxib)、L-776967、路密拉昔布(lumiracoxib)、GW-406381、GW-644784、美洛希肯(meloxicam)、SVT-2016、PAC-10649、CS-706、LAS-34475、西密昔布(cimicoxib)、A-183827.0 或尼美舒利(nimesulide)。

常用於治療成癮和藥物濫用之治療劑的實例包括而不限於苯乙肼(phenelzine)、苯烷基肼(美國專利案號 4,786,653)、二硫弗蘭(disulfiram)(“Antabuse”)、2-亞胺基-5-苯基-4-噁唑啉酮、 $\alpha$ -甲基-對-酪胺酸或鑣孢菌酸、哌啉衍生物(美國專利案號 4,325,952)、結合三環抗抑鬱藥物之可樂定(美國專利案號 4,788,189)、 $\gamma$ -哌啶，諸如美特醇(maltol)或乙基美特醇(美國專利案號 4,276,890)、乙醯高牛磺酸鹽(acamprosate)、加巴噴丁(gabapentin)、胺己烯酸(vigabatrin)、氯苯胺丁酸(baclofen)、N-乙醯基半胱胺酸、諾坎(nocaine)、摩丹那啡(modanafil)、帕羅西汀(paroxetine)、安非他酮(bupropion)、米氮平(mirtazapine)、托吡酯(topiramate)、昂丹司瓊(ondansetron)、瓦倫克林(varenicline)、類鴉片受體拮抗

劑，諸如那曲酮(naltrexone)、納洛酮(naloxone)、那美啡(nalmepherine)、安塔頌(antaxone)、L- $\alpha$ -乙醯基美沙醇(methadol)、潘他唑新(pentazocine)、布托啡諾(butorphanol)、那布啡(nalbuphine)、丁丙諾啡(buprenorphine)和美沙酮(methadone)。

常用於骨質疏鬆症治療且可調節骨礦質含量之治療劑的實例包括但不受限於雙膦酸鹽，諸如阿侖膦酸鹽(alendronate)(Fosamax®)、利塞膦酸鹽(risedronate)(Actonel®)、依替膦酸鹽(etidronate)(Didronel®)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、替魯膦酸鹽(tiludronate)(Skelid®)、氯膦酸鹽(clodronate)(Bonefos® ; Loron®)、奈利膦酸鹽(neridronate)、歐帕膦酸鹽(olpadronate)、唑來膦酸鹽(zoledronate)(Zometa®)和依半膦酸鹽(ibandronate)(Boniva®)；選擇性雌性素受體調節劑(SERMs)，諸如雷諾昔芬(raloxifene)(Evista®)、阿佐昔芬(arzoxifene)、氯米芬(clomifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、拉索昔芬(lasofexifene)、奧美昔芬(ormeloxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)和托瑞米芬(toremifine)；合成代謝療法，諸如特立帕太(teriparatide)(Forteo®；重組之副甲狀腺激素)和雷奈酸銻(strontium ranelate)；及副甲狀腺激素的重組之肽片段、雌性素/助孕酮替代療法、單株抗體、核因子  $\kappa$ B 配體之受體活化劑(RANKL)的抑制劑，諸如地諾單抗

(denosumab)、護骨因子 (osteoprotegerin) 和抑胃肽 (Pepstatin)A；細胞自溶酵素 K 之抑制劑，諸如但不限於 OST-4077 (呋喃-2-羧酸-(1-{1-[4-氟-2-(2-側氧-吡咯啶-1-基)-苯基]-3-側氧-哌啶-3-基胺甲醯基}-環己基)-醯胺)、亮肽素 (leupeptin)、Cbz-Phe-Ala-CHN<sub>2</sub>、Cbz-Leu-Leu-Leu-醛、血清胱抑素 (cystatin)、不可逆式半胱胺酸蛋白酶抑制劑，如肽鹵甲基酮、肽二偶氮甲基酮和環氧化物；靜態不可逆式半胱胺酸蛋白酶抑制劑，諸如醯氧基甲基酮；氮雜肽、Michael 受體，如肽乙烯酯、砒和磺酸酯；可逆式半胱胺酸蛋白酶抑制劑，諸如肽醛、 $\alpha$ -酮酯和  $\alpha$ -酮醯胺、肽甲基酮及其羥基、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基衍生物；1,3-雙-(醯基胺基)-2-丙酮、1,3-雙-(醯基肼基)-羰基、醯基胺基-吡啶酮、哌啶酮和噻酮 (thiazone)-羰基-醯肼、整合素  $\text{Avb3}$  之拮抗劑 (在本技藝中亦稱為玻連蛋白 (vitronectin))、鈣受體拮抗性 (calcilytic) 化合物 (增加 PTH 分泌之  $\text{Ca}^{2+}$  受體拮抗劑)、抑鈣素 (Miacalcin<sup>®</sup>)；硝酸鹽，包括但不受限於單硝酸異山梨酯 (isosorbide mononitrate) (ISMO) 或硝基甘油軟膏 (NTG)；及膳食補充劑，諸如鈣和維生素 D；及其組合。

本發明的另一具體例為以測量從受驗者取得之樣品中的時鐘基因 (例如，Cry1 和 Cry2) 表現值為基準鑑定需要治療的病患之方法 (Bjarnason, G. A. 等人之 Am. J. Pathol. 2001, 158, 1793；Akashi, M. 等人之 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010, 107, 15643)。在從受驗者取得之樣品中所測量

之人類時鐘基因(包括 Cry1 和 Cry2)的節律 mRNA 表現輪廓表明晝夜時鐘存在於末梢組織中(Mohawk, J. A.等人之 Ann. Rev. Neurosci. 2012, Epub ahead of print)。在該等樣品中的晝夜時鐘相關基因之表現經證明在白天期間變更。而且，在末梢血液單核細胞中的時鐘基因(例如，Cry1 和 Cry2)表現圖案在人類中係因疾病(諸如肥胖症)而改變(Tahira, K.等人之 Arch. Med. Sci. 2011, 7, 933)。在末梢單核血液細胞中的時鐘基因(例如，Cry1 和 Cry2)表現之變化可與血清瘦素、脂聯素(adiponectin)、胰島素和 hsCRP 值、血漿脂質、葡萄糖、褪黑激素和皮質醇值有關聯，及在動物中與組織中的時鐘基因(例如，Cry1 和 Cry2)表現有關聯，包括肝、脂肪、胰腺和骨骼肌。藉由接觸自以式 I 化合物治療之受驗者取得的樣品及測量節律 mRNA 或蛋白質表現輪廓可鑑定需要治療的病患且可評定藥理活性。在其他的具體例中，可評定一或多種隱花色素之活性，例如隱花色素與標靶(諸如 Per1、Per2、糖皮質素受體(GR)或含有 Cry 識別位置之啟動子序列，諸如 CLOCK-BMAL1 啟動子)結合的能力。

據此，本文所揭示之主題的一個態樣係關於監控在受驗者中的 Cry-介導之疾病或病症的進展或預後之方法，其包含測量在第一時期在來自受驗者的第一樣品中的一或多種隱花色素之有效量；測量在第二時期在來自受驗者的第二樣品中的一或多種隱花色素之有效量；及比較在第一樣品中所偵測之一或多種隱花色素的量與在第二樣品中所偵

測之一或多種隱花色素的量或參考值。

“診斷(Diagnosis、diagnose)”或“預後(prognose、prognosis)”不受限於明確或幾乎明確判定個體患有疾病，但亦包括判定個體與健康的個體或一般大眾比較而具有增加患有或發展疾病的可能性。

如本文所使用之“表現”和“表現值”包括但不受限於下列中之一或多者：基因轉錄成前驅 mRNA；前驅 mRNA 之剪接和其他處理，以產生成熟 mRNA；mRNA 穩定性；成熟 mRNA 轉譯成蛋白質(包括密碼子使用和 tRNA 可用性)；及若必要時就適當的表現及功能而將轉譯產物糖化及/或其他修飾。

術語“公式”、“演算法”和“模式”為取得一或多個連續或分類輸入(本文稱為“參數”)且計算輸出值(有時稱為“指數”或“指數值”)的任何數學方程式、演算、分析或程式化過程、或統計技術。“演算法”的非限制性實例包括總和、比率和回歸運算子，諸如係數或冪、值轉換和標準化(包括而不限於以諸如性別、年齡、體指數或種族性之臨床參數為基準的那些標準化方案)、規則和準則、統計分類模式及以歷史群組培植(trained)之神經網路。在測量如本文所定義之 Cry 特別使用線性和非線性方程及統計分類分析，使受驗者樣品中所偵測之 Cry 值與發展 Cry-介導之疾病或病症的受驗者風險之間的關係“互相關聯”。

“測量(measuring 或 measurement)”意謂評定在臨床

或受驗者所得樣品內的指定物質之存在、不存在、數量或量(其可為有效量)，包括此等物質的定性或定量濃度值之導出，或以其他方式評估受驗者臨床參數的值或分類。測量(measurement 或 measuring)亦可包含核定類型資格及鑑定物質。測量(measurement 或 measuring)亦可包含一或多種 Cry 與標靶結合之能力，其中標靶可為週期基因或蛋白質 Per1 和 Per2、糖皮質素受體(GR)或 CLOCK-BMAL1 基因之啓動子區域。Cry 之測量可用於診斷、偵測或鑑定受驗者中的 Cry-介導之疾病或病症，監控受驗者中的 Cry-介導之疾病或病症的進展或預後，預測受驗者中的 Cry-介導之疾病或病症的復發，或使受驗者歸類為具有發展 Cry-介導之疾病或病症或 Cry-介導之疾病或病症復發的低風險或高風險。

在本發明上下文中的“風險”係關於事件在特定的時間期限內發生的概率，如 Cry-介導之疾病或病症的發展，且可指受驗者的“絕對”風險或“相對”風險。絕對風險可參考相關時間群體之測量後的實際觀測或參考自相關時間期間後之統計學有效的歷史群體所發展之指數值來測量。相對風險係指受驗者之絕對風險與低風險群體之絕對風險或平均群組風險比較之比率，其可視臨床風險因子如何評定而改變。對無轉變亦常使用勝算比(odds ratios)，就給定之試驗結果的正面事件對負面事件之比例(勝算係根據公式  $p/(1-p)$ ，其中  $p$  為事件概率及  $(1-p)$  為未發生事件之概率)。可在本發明上下文中評定的替代之連續測量

包括發展 Cry-介導之疾病或病症或進展至不同階段的 Cry-介導之疾病或病症的時間(包括 Cry-介導之疾病或病症的進展或發展)及治療轉變風險降低率。

在本文所揭示之主題的上下文之“風險評估”或“風險之評估”包含預測可能發生事件或疾病狀態之概率、勝算或可能性，事件發生或自一種疾病狀態轉變成另一種疾病狀態(亦即自“正常”狀況轉變成發展 Cry-介導之疾病或病症的處於風險狀況，或自處於風險狀況轉變成 Cry-介導之疾病或病症，或發展成復發的疾病或病症)之比率。風險評估亦可包含參考先前所測量之群組的絕對或相對關係預測 Cry-介導之疾病或病症的其他指數。本發明方法可用於進行轉變成 Cry-介導之疾病或病症的風險之連續或分類測量，因此診斷及定義被確定為處於發展疾病或病症風險的受驗者分類之風險譜。在分類方案中，本發明可用於辨別正常與處於風險之受驗者群體。在其他的具體例中，本發明可因此用於辨別處於風險狀況與疾病狀況之受驗者，或疾病狀況與正常之受驗者。

如本文所使用之“樣品”為自受驗者分離之生物樣品，且可包括(以實例說明而非限制)全血、血清、血漿、血細胞、內皮細胞、組織生檢、淋巴液、腹水液、間隙液(亦稱為“細胞外液”且包含細胞之間的空間中所見之液體，尤其包括齒齦裂隙液)、骨髓、精液、腦脊髓液(CSF)、唾液、黏液、痰、汗、尿或任何其他分泌液、排泄液或其他體液。



“統計顯著性”意謂變化大於可預期單獨由機會所發生之情況(其可為“偽陽性”)。統計顯著性可以本技藝中已知的任何方法測定。常使用的顯著性測量值包括 p-值，其代表獲得至少與給定之數據點一樣極端的結果之概率，假定數據點為單獨機會的結果。結果通常在 p-值為 0.05 或以下時被視為高顯著性。

Cry-介導之疾病或病症的風險可藉由測量在樣品(例如，取自受驗者之樣品)中之一或多種隱花色素的“有效量”及比較有效量與參考值而偵測，常利用數學演算法或公式使得來自多樣個體的結果之資料組合成單一測量值。可隨意地選擇經鑑定為具有 Cry-介導之疾病或病症風險增加之受驗者接受治療制度或治療介入，諸如投予作為單一療法的本文定義之式 I 化合物或與一或多種額外的治療劑組合投予，或實施手術介入(其可在單獨或與額外的治療劑或其他療法組合投予式 I 化合物之後或之前)。

用於偵測樣品中的該等隱花色素之方法具有許多應用。例如，可測量一或多種隱花色素有助於 Cry-介導之疾病或病症的診斷或預後。在另一實例中，用於偵測隱花色素之方法可用於監控在受驗者中對 Cry-介導之疾病或病症的反應。在另一實例中，該方法可用於檢定及鑑定在活體內或試管內調節隱花色素表現之化合物。

本發明可用於進行轉變成 Cry-介導之疾病或病症的風險之連續或分類測量，因此診斷及定義被確定為處於發展疾病或病症風險的受驗者分類之風險譜。在分類方案中，

本發明方法可用於辨別正常與處於風險之受驗者群體。在其他的具體例中，本發明可因此用於辨別處於風險與疾病之受驗者，或疾病與正常之受驗者。此等不同用途可能需要不同組合的個體小組或輪廓、數學演算法及/或截止點，但是就意欲用途而言接受相同的前述精度測量。

處於風險之受驗者的鑑定能夠選擇及開始各種治療介入或治療制度，以便延遲、降低或防止受驗者轉變成 Cry-介導之疾病或病症。隱花色素蛋白質、核酸、多型態、代謝物或其他分析物之有效量值亦供與受監控之治療過程。在此方法中，生物樣品可由接受 Cry-介導之疾病或病症之治療制度(例如，治療性治療)的受驗者提供。治療制度可包括但不受限於手術介入及以用在經診斷或鑑定患有 Cry-介導之疾病或病症的受驗者之治療劑(例如，本文所述之式 I 化合物)治療。若有要求，生物樣品係在治療前、期間或後的各種時間點自受驗者獲得。例如，藉由比較受驗者之隱花色素輪廓與參考之隱花色素輪廓來測定疾病狀況可重複一次以上，其中受驗者輪廓可自每次取得的單獨樣品獲得，重複此方法。樣品可在指定的時間間隔自受驗者取得，諸如 4 小時、8 小時、12 小時、24 小時、48 小時、72 小時或由那些熟諳本技藝者可執行的任何適合的時間間隔。

受驗者之基因組成差別可導致其代謝可調節 Cry-介導之疾病或病症的徵候或風險因子之各種藥物的相對能力之差別。患有 Cry-介導之疾病或病症或處於發展 Cry-介導

之疾病或病症的風險之受驗者可隨年齡、種族性和其他參數而改變。據此，同時測量單獨及與已知用於藥物代謝的基因因子組合的如本文定義之一或多種隱花色素的有效量給與預定值的可預測性，其在所選擇之受驗者中測試的假定治療或預防劑適合於受驗者中治療或預防 Cry-介導之疾病或病症。

爲了鑑定適合於特定的受驗者之治療劑或藥物，亦可將來自受驗者之試驗樣品暴露於治療劑或藥物，且可測定隱花色素蛋白質、核酸、多型態、剪接變異體、代謝物或其他分析物中之一或多者之值或活性。亦可測量受影響或與一或多種隱花色素直接或間接結合的其他基因或蛋白質(例如，Per1、Per2、GR、CLOCK-BMAL1 啓動子等)。可將一或多種隱花色素值與自處理 Cry-介導之疾病或病症的受驗者(例如，治療或暴露於治療劑或藥物)之前及之後的受驗者所導出之樣品比較，或可與自一或多個由於此治療或暴露而顯示風險因子改進的受驗者所導出之樣品比較。

核酸可以熟諳本技藝者已知的許多方式自樣品獲得，例如萃取方法(包括例如溶劑萃取)、親和力純化及離心。選擇性沉澱亦可純化核酸。亦可利用層析術方法，包括凝膠過濾、離子交換、選擇性吸附或親和力結合。核酸可爲例如 RNA、DNA 或可合成爲 cDNA。核酸可使用本技藝中熟知的微陣列技術偵測，例如 Affymetrix 陣列及接著以多維尺度技術。參見 R. Ekins, R. and Chu, F.W. (1999) Trends Biotechnol. 17: 217-218; D. D. Shoemaker 等人之

(2001) *Nature* 409(6822): 922-927 和美國專利案號 5,750,015。

若有要求時，可以例如預分級來製備樣品，以提高一或多種隱花色素之可偵測性。預分級方法包括例如 Cibacron 藍色瓊脂糖層析術、大小排除層析術、離子交換層析術、肝素層析術、凝集素層析術、親和力層析術、單鏈 DNA 親和力層析術、連續萃取、凝膠電泳和液相層析術。分析物亦可在偵測前修飾。樣品可藉由移除大量存在或可干擾樣品中的關注分子偵測之蛋白質而預分級。例如，在血清樣品中，血清白蛋白係大量存在且可混淆一或多種隱花色素之分析。因此，血清樣品可藉由使用例如受質移除血清白蛋白而預分級，該受質包含特異性地結合血清白蛋白之吸附劑，可使用親和力管柱或抗血清白蛋白抗體。

在其他的具體例中，在樣品中的關注分子可以高解析電泳分離，例如一或二-維凝膠電泳。可將份分離且以氣相離子光譜法進一步分析。較佳地使用二-維凝膠電泳產生點(包括一或多種隱花色素)的二維陣列。參見例如 Jungblut and Thiede, (1997) *Mass Spectr. Rev.* 16: 145-162。二-維凝膠電泳可使用本技藝中已知的方法執行。參見例如 Deutscher ed., *Methods in Enzymology* vol. 182。樣品典型地可藉由例如等電集聚而分離，在樣品中的一或多種隱花色素在該期間內以 pH 梯度分離，直到該等隱花色素到達彼之淨電荷為零之點為止(亦即等電點)。此第一

分離步驟導致一維陣列。在一維陣列中的分子係使用通常與第一分離步驟中所使用者不同的技術進一步分離。例如，在第二維中，以等電集聚分離的關注分子係使用聚丙烯醯胺凝膠進一步分離，諸如在十二烷基硫酸鈉存在下的聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)。SDS-PAGE 凝膠容許以分子質量為基準進一步分離。二-維凝膠電泳典型地可分離在複雜的混合物中的分子質量範圍從 1000-200,000 Da 之化學上不同的關注分子。

在二維陣列中的關注分子可使用本技藝中已知的任何適合方法偵測。例如，可標示或染色凝膠中的關注分子(例如，染上 Coomassie 藍或銀色)。若凝膠電泳產生對應於本發明的一或多種隱花色素之分子量的點時，則可將點切離且以例如氣相離子光譜法、質譜法或高性能液相層析術進一步分析。另一選擇地，含有關注分子的凝膠可藉由施予電場而轉移至惰性薄膜。接著將薄膜上大致對應於關注分子之分子量的點以例如氣相離子光譜法、質譜法或 HPLC 分析。

可在分析前隨意地修飾關注分子，以改進其解析或測定其本體。例如，樣品可在分析前接受蛋白分解消化。可使用任何蛋白酶。有可能分裂蛋白質成為許多離散片段的蛋白酶(諸如酪胺酸)特別有用。從消化生成之片段可作為關注分子的指紋起作用，因而能間接偵測樣品。此在有關關注分子具有可能混淆較佳分子(亦即討論中的隱花色素)之類似的分子質量時特別有用。蛋白分解碎斷亦有用於高分

子量分子，因為較小的分子更容易以質譜法解析。在另一實例中，分子可經修飾以改進偵測解析度。例如，可使用神經胺酶(neuraminidase)從糖蛋白移除末端唾液酸殘基，以改進與陰離子吸附劑(例如，陽離子交換陣列)的結合及改進偵測解析度。在另一實例中，分子可藉由附著與另一分子實體特異性地結合的特定分子量標籤及進一步區分該等分子而予以修飾。在偵測此等經修飾的關注分子之後，分子本體可隨意地藉由配對蛋白質數據庫(例如，SwissProt)中的經修飾之變體的物理和化學特性而進一步測定。

一經補獲在受質(例如，生物晶片或抗體)上時，可使用任何適合的方法(諸如那些本文所述之方法)以及本技藝中已知的其他方法測量在樣品中的一或多種隱花色素。此等分子的實際測量值或量可使用本技藝中已知的任何方法測定。該等方法包括而不限於質譜法(例如，雷射脫附/電離質譜法)、螢光(例如，夾心(sandwich)免疫檢定法)、表面電漿子共振(surface plasmon resonance)、橢圓光度法和原子力顯微鏡法。該方法可另外包括下列中之一或多者：微陣列、PCR 方法、質譜法(包括例如且不限於 ESI-MS、ESI-MS/MS、ESI-MS/(MS)<sub>n</sub>、基質輔助之雷射脫附電離飛行時間(matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight)質譜法(MALDI-TOF-MS)、表面增強之雷射脫附/電離飛行時間(surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight)質譜法(SELDI-TOF-MS)、矽上脫附/電離法

(desorption/ionization on silicon)(DIOS)、次級離子質譜法 (SIMS)、四極桿-飛行時間 (quadrupole time-of-flight)(Q-TOF)、大氣壓化學電離質譜法 (APCI-MS)、APCI-MS/MS、APCI-(MS)<sub>n</sub>、大氣壓光致電離 (atmospheric pressure photoionization) 質譜法 (APPI-MS)、APPI-MS/MS 和 APPI-(MS)<sub>n</sub>、四極桿質譜法、傅里葉變換 (Fourier transform) 質譜法 (FTMS) 和離子陷阱質譜法)、核酸晶片、北方墨點雜交 (Northern blot hybridization)、TMA、SDA、NASBA、PCR、即時 PCR、逆轉錄酶 PCR、即時逆轉錄酶 PCR、原位 PCR、與質譜法結合的層析分離、使用固定抗體之蛋白質捕獲或傳統的免疫檢定法。參見例如美國專利案號 5,723,591、5,801,155 和 6,084,102 及 Higuchi, 1992 和 1993。PCR 檢定法可在例如多槽孔盤格式或晶片中進行，諸如 BioTrove OPEN ARRAY 晶片 (BioTrove, Woburn, MA)。

例如，在對應於隱花色素之序列數據庫登錄內的序列可用於建構在例如北方墨點雜交分析或特別且較佳地定量擴增特異性核酸序列之方法中用於偵測 RNA 序列之探針。下列者作為另一實例：序列可用於建構引子，其特異性地或選擇性地與隱花色素序列雜交且用於在例如以擴增為基準之偵測方法 (諸如以逆轉錄為基準之聚合酶鏈反應 (RT-PCR)，例如定量性即時 RT-PCR) 中擴增此等序列。當基因表現的改變與基因擴增、缺失、多晶型和突變相關聯時，則在試驗與參考群組中的序列比較係藉由比較在受驗

者與參考細胞群組中的經檢查之 DNA 序列的相對量來進行。當述及核酸時，則如本文所使用之術語“特異性地(或選擇性地)雜交”係指決定核酸存在於異質核酸群組中的結合反應。因此，在指定的檢定條件下，特定的核酸探針(包括抑制性核酸)可與特別的關注核酸結合或雜交至少兩倍於背景值且實質上不以大量與樣品中存在的其他核酸結合或雜交。

隱花色素值亦可以免疫檢定法測定。抗體可為如本文詳細討論的前述者之單株、多株、嵌合或片段，且偵測反應產物的步驟可以任何適合的免疫檢定法進行。當述及蛋白質或肽時，則詞組與抗體“特異性地(或選擇性地)結合”或“特異性(或選擇性)免疫反應”係指決定蛋白質存在於異質蛋白質群組中的結合反應。因此，在指定的免疫檢定條件下，特定的抗體與特別的蛋白質結合至少兩倍於背景值且實質上不以大量與樣品中存在的其他蛋白質結合。在此等條件下與抗體的特異性結合可能需要選擇對特別的蛋白質具有特異性之抗體。例如，可選擇對來自特定物種(諸如大鼠、小鼠或人類)之隱花色素產生的多株抗體，僅獲得與隱花色素而不與除了隱花色素之多晶型變體和對偶基因以外的其他蛋白質具有特異性免疫反應的那些多株抗體。此選擇可藉由除去與來自其他物種之隱花色素交叉反應的抗體來達成。

依照本發明進行的免疫檢定法可為均質性檢定法或異質性檢定法。在均質性檢定法中，免疫反應通常包含特異



性抗體(例如，抗-隱花色素蛋白質抗體)、標記之分析物及關注的樣品。在抗體與標記之分析物結合時，可直接或間接修飾自標記產生之訊號。免疫反應或其反應程度的偵測二者可在均質性溶液中進行。可使用之免疫化學標記包括自由基、放射性同位素、螢光染料、酵素、噬菌體或輔酵素。

在異質性檢定法中，試劑通常為樣品、抗體及產生可偵測訊號之方式。可使用如上述之樣品。可將抗體固定在支撐物(諸如珠，諸如蛋白質 A 和蛋白質 G 瓊脂糖珠)、板或載玻片上，且與懷疑含有抗原之樣本於液相中接觸。接著將支撐物從液相分離，且使用產生可偵測訊號之方式檢查支撐物相或液相的此可偵測訊號。訊號與樣品中存在的分析物有關。用於產生可偵測訊號之方式包括使用可偵測標記。例示之可偵測標記包括磁珠(例如，DYNABEADS™)、螢光染料、酵素(例如，馬辣根過氧化物(horse radish peroxide)、鹼性磷酸酶和 ELISA 中常使用的其他酵素)、放射性標記(例如， $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ )和螢光標記(例如，螢光素、Alexa、綠螢光蛋白質、玫瑰紅)，及依照已知技術的比色標記(諸如膠體金或有色玻璃或塑膠珠)。

另一選擇地，在樣品中的關注分子可使用間接檢定法偵測，其中例如使用第二標記之抗體偵測經結合之隱花色素-特異性抗體，及/或在競爭或抑制檢定法中偵測，其中例如將與隱花色素獨特的抗原決定區結合之單株抗體同時

以混合物培育。例如，若欲偵測之抗原含有第二結合位置，則與該位置結合之抗體可與可偵測基團共軛且在分離步驟之前添加至液相反應溶液中。在固體支撐物上存在的可偵測標記表明抗原存在於試驗樣品中。測量抗體-抗原複合物的量或存在之方法包括例如偵測螢光、發光、化學發光、吸收、反射率、透光率、雙折射率或折射率(例如，表面電漿子共振、橢圓光度法、共振反射鏡法、光柵耦合波導法或干涉量度法)。光學方法包括顯微鏡(共焦和非共焦二者)、影像法和非影像法。電化學方法包括電位測定法和電流測定法。無線電頻率方法包括多極共振光譜法。適合的免疫檢定法之實例包括但不受限於免疫墨點法(例如，西方墨點法、狹縫墨點檢定法)、免疫沈澱法、免疫螢光法、化學發光法、電化學發光(ECL)或酵素連結之免疫檢定法(例如，酵素連結之免疫吸附檢定法(ELISA)和放射免疫檢定法(RIA))。通常參見 E. Maggio, *Enzyme-Immunoassay*, (1980) (CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla.)；亦參見美國專利案號 4,727,022、4,659,678、4,376,110、4,275,149、4,233,402 和 4,230,767。該等方法亦說明於例如 *Methods in Cell Biology: Antibodies in Cell Biology*, volume 37 (Asai, ed. 1993)；*Basic and Clinical Immunology* (Stites & Terr, eds., 7th ed. 1991)；和 Harlow & Lane 之前述參考中。將所有該等併入以供參考。

免疫檢定法可用於測定一或多種隱花色素存在或不存在於樣品中以及在樣品中的數量。抗體-標識複合物的量

可藉由與標準物比較來測定。標準物可為例如已知的化合物或樣品中存在的另一已知的蛋白質。如上文所述，不需要以絕對單位測量一或多種隱花色素的試驗量，只要測量單位可與對照組比較即可。

蛋白質常存在於以可偵測之不同質量為特徵的複數種不同形式之樣品中。該等形式可源自於轉譯前和轉譯後修飾之任一者或二者。經轉譯前修飾之形式包括對偶基因變體、切片變體和 RNA 編輯形式。經轉譯後修飾之形式包括源自於蛋白分解裂解(例如，母體蛋白質之片段)、糖化、磷酸化、脂質化、氧化、甲基化、胱胺酸化、磺酸化和乙醯化之形式。抗體亦可用於偵測蛋白質、多肽、突變和多晶型之轉譯後修飾，諸如酪胺酸磷酸化、蘇胺酸磷酸化、絲胺酸磷酸化、糖化(例如，O-GlcNAc)。該等抗體特別偵測關注之蛋白質或蛋白質類中的磷酸化胺基酸，且可用於本文所述之免疫墨點、免疫螢光及 ELISA 檢定法中。該等抗體為那些熟諳本技藝者所熟知且可於市場上取得。轉譯後修飾亦可使用在反射器基質輔助之雷射脫附電離飛行時間質譜法(MALDI-TOF)中的介穩態離子測定(Wirth, U.等人之(2002) *Proteomics* 2(10): 1445-51)。包括特異性蛋白質及其所有經修飾形式之蛋白質的聚集在本文稱為“蛋白質叢”。包括特異性蛋白質本身的特異性蛋白質之所有經修飾形式的聚集在本文稱為“經修飾之蛋白質叢”。任何隱花色素的經修飾形式本身亦可用於本文所揭示之方法中。在特定的情況中，經修飾形式可展現比本文

提出之特定形式更好的診斷識別能力。經修飾形式可以本技藝中已知的任何方法開始偵測。

另一選擇地，可測量隱花色素蛋白質和核酸代謝物。術語“代謝物”包括代謝過程的任何化學或生化產物，諸如以生物分子(例如，蛋白質、核酸、碳水化合物或脂質)處理、裂解或消耗所產生之任何化合物。代謝物可以熟諳本技藝者已知的各種方式偵測，包括折射率光譜法(RI)、紫外線光譜法(UV)、螢光分析、放射性化學分析、近紅外線光譜法(近-IR)、核磁共振光譜法(NMR)、光散射分析(LS)、質譜法、熱解質譜法、散射測濁法、分散拉曼(Raman)光譜法、與質譜法組合的氣相層析術、可與質譜法組合的液相層析術(包括高性能液相層析術(HPLC))、與質譜法組合的基質輔助之雷射脫附電離飛行時間(MALDI-TOF)、與質譜法組合的離子噴霧光譜法、毛細管電泳、離子移動光譜法、表面增強之雷射脫附/電離法(SELDI)、光學方法、電化學方法、原子力顯微鏡法、無線電頻率方法、表面電漿子共振、橢圓光度法、NMR 和 IR 偵測。(參見國際申請發表案 WO 04/056456 和 WO 04/088309，將各者以其全文特此併入以供參考)。關於此點，其他的分析物可使用上述偵測方法或熟諳之技術人員已知的其他方法測量。例如，尤其可使用螢光染料偵測樣品中的循環鈣離子( $\text{Ca}^{2+}$ )，諸如 Fluo 系列、Fura-2A、Rhod-2。其他的代謝物可以類似方式使用經特定設計或定製以偵測此等代謝物之試劑偵測。

Cry-介導之疾病或病症可包含一或多種隱花色素的活性改變或一或多種隱花色素與標靶結合的能力。不想受到理論的限制，咸信隱花色素蛋白質與週期蛋白質 Per 1 及/或 Per2 結合成雜二聚物，其接著與 CLOCK-BMAL1 基因之啓動子區域結合，以促進反饋迴路中的轉錄壓制，其可與數種代謝過程衝突。因此，根據本發明方法測量一或多種隱花色素之有效量可包含評定 Cry 蛋白質與 Per1 及/或 Per2、糖皮質素受體(GR)或那些熟諳本技藝者已知的 Cry 之其他結合標靶結合的能力增加或降低。可以本技藝中已知的任何方法方便測量蛋白質-蛋白質交互作用，包括共同免疫沉澱技術、酵母雙雜交檢定法、表面電漿子共振、雙分子螢光互補作用、串聯親和力純化法、噬菌體展現法、螢光偏振/各向異性、雙偏振干涉量度法、螢光相關光譜法、螢光共振能量轉移及類似者。

一或多種隱花色素的活性亦可藉由與 DNA 序列(亦即 CLOCK-BMAL1 基因或含有以一或多種隱花色素識別之結合位置的其他基因之啓動子區域)結合的能力增加或降低來測量。“啓動子”、“啓動子序列”或“啓動子區域”係指能夠結合細胞中的 RNA 聚合酶，開始轉錄下游(3'方向)編碼序列之 DNA 序列，由此控制其表現。以定義本發明爲目的，啓動子序列係在 3'端上以轉譯開始位置爲界且向上游延展伸(5'方向)，以包括在大於背景的可偵測值開始轉錄所必要之最少數目的鹼基或成分。在啓動子序列內發現負責 RNA 聚合酶結合之轉錄開始位置(藉由例如以核

酸酶 S1 映射而合宜地界定)以及蛋白質結合域(一致序列)。啓動子全部可衍生自天然基因或由自然界發現的不同啓動子所衍生之不同成分所組成，或甚至包含合成 DNA 片段。在大部分的情況中，調控序列的真實邊界尚未完全界定，不同長度的 DNA 片段可能具有相同的啓動子活性。

CLOCK-BMAL1 啓動子(或含有 Cry 之結合或識別位置的任何其他啓動子區域)“可操作地連結”至報導子基因。術語“可操作地連結”係指核酸序列締合在單一核酸片段上，使得其中一者的功能受另一者影響。例如，當啓動子能夠影響編碼序列的表現時(亦即編碼序列係在啓動子之轉錄控制下)，該啓動子可操作地連結該編碼序列。編碼序列係以正義或反義定向可操作地連結至調控序列。術語“報導子基因”意謂編碼能夠基於報導子基因的效應而經鑑定之鑑定因子的核酸，其中使用該效應追蹤關注核酸的遺傳性、鑑定遺傳關注核酸的細胞或有機體及/或測量基因表現誘發或轉錄。在本技藝中已知且使用之報導子基因的實例包括：螢光素酶(Luc)、綠螢光蛋白質(GFP)、鹼性磷酸酶(ALP)、氫黴素乙醯轉移酶(CAT)、 $\beta$ -半乳糖苷酶(LacZ)、 $\beta$ -葡萄糖醛酸糖苷酶(Gus)及類似者。可選擇之標識基因亦被認為是報導子基因。啓動子-報導子基因結構可包含在轉移或轉染至細胞中的質體或表現載體中。報導子基因的表現可藉由測定基因產物的活性(例如，在使用上文例示之報導子基因的例子中之酵素活性)來偵測。

術語“質體”係指常帶有不為細胞中心代謝的一部分之基因且通常呈環狀雙股 DNA 分子形式的額外染色體成分。此等成分可為單-或雙-股 DNA 或 RNA 之線性、環狀或超螺旋的自主複製序列、基因組整合序列、噬菌體或核苷酸序列，其可衍生自任何來源，其中一些核苷酸序列已接合或重組成獨特的結構，其能夠將經選擇之基因產物的啓動子片段和 DNA 序列與適當的 3'末轉譯序列一起引入細胞中。術語“表現載體”意謂經設計在轉變至宿主之後能夠表現插入之核酸序列之載體、質體或媒劑。載體可以本技藝中已知的方法引入所欲宿主細胞中，例如轉染、電穿孔、微注射、轉導、細胞融合、DEAE 葡聚糖、磷酸鈣沉澱、脂質體轉染(溶酶體融合)、使用基因槍或 DNA 載體轉運蛋白。可使用任何細胞進行報導子檢定法，諸如原核生物細胞或真核細胞。細胞較佳地可為細菌細胞、真菌細胞、酵母細胞、線蟲細胞、昆蟲細胞、魚細胞、植物細胞、禽細胞、動物細胞和哺乳類細胞。細胞可為原代細胞或可以連續傳代的細胞系。例示性細胞和細胞系為那些熟諳本技者所知。

測量一或多種隱花色素與 DNA 序列結合的活性或能力之其他方法包括染色質免疫沉澱檢定法、電泳遷移率變動檢定法、DNA 下拉(pull-down)檢定法、微量盤捕獲和偵測及類似者。

接著可測定隱花色素蛋白質、核酸、多晶型、代謝物或其他分析物之有效量值，或隱花色素蛋白質或直接或間

接與隱花色素蛋白質結合的標靶之活性，且與參考值比較，例如對照組受驗者或已知疾病狀況之群組，或指數值或基準值。參考樣品或指數值或基準值可自一或多位已暴露於治療之受驗者取得或導出，或可自一或多位處於發展 Cry-介導之疾病或病症的低風險之受驗者取得或導出，或可自由於暴露於治療而顯示疾病風險因子改進之受驗者取得或導出。另一選擇地，參考樣品或指數值或基準值可自一或多位未暴露於治療之受驗者取得或導出。例如，樣品可自接受 Cry-介導之疾病或病症的初步治療及監控治療進展之疾病或病症的後續治療之受驗者收集。在一些具體例中，第一樣品可自第一時期之受驗者取得，例如在以單獨或與一或多種額外的治療劑組合的如本文定義之式 I 化合物治療之前，接著測量或偵測如本文所述之一或多種隱花色素(或隱花色素標靶)。隨後，第二樣品可自第二時期之受驗者取得，例如在以單獨或與一或多種額外的治療劑組合的如本文定義之式 I 化合物治療之後，及測量一或多種隱花色素或隱花色素標靶。可在整個治療過程期間的任何時間間隔取得任何數目的樣品，以評定其有效性。

參考值亦可包含自諸如那些本文所揭示之群組研究的風險預測演算法或經計算之指數導出之值。在本上下文中的相似術語為“對照”，其可為正常受驗者或沒有疾病的受驗者(諸如不可偵測出 Cry-介導之疾病或病症)中之正常受驗者的可比較樣品中存在的隱花色素之平均或中間量。對照量係在與測量試驗量相同或實質上相似的實驗條件下



測量。關聯性可考慮在試驗樣品中存在或不存在的隱花色素及在對照組中的相同分子之偵測頻率。關聯性可同時考慮此等因素以幫助疾病狀況的測定。

不患有 Cry-介導之疾病或病症及可能不預期發展 Cry-介導之疾病或病症的那些受驗者的參考輪廓亦可根據本文所揭示之方法製備。一或多種隱花色素的測量亦可用於產生自患有 Cry-介導之疾病或病症的受驗者取得之“受驗者輪廓”。可將受驗者輪廓與參考輪廓比較，以診斷或鑑定處於發展 Cry-介導之疾病或病症的風險之受驗者，監控疾病的進展以及疾病進展速率，及監控治療方式或病患處理的有效性。

可將本發明的參考和受驗者輪廓納入機器可讀取媒體中，諸如但不受限於類比或數位磁帶，尤其如那些以 VCR、CD-ROM、DVD-ROM、USB 快閃媒體可讀取之磁帶。此等機器可讀取媒體亦可含有額外的試驗結果，諸如而不限於臨床參數及傳統的實驗室風險因子之測量。另一選擇地或另外，機器可讀取媒體亦可包含受驗者資訊，諸如醫學病史和任何相關的家族病史。機器可讀取媒體亦可含有與其他風險演算法及經計算之指數(諸如那些本文所述者)有關的資訊。

在本文所揭示之方法的任一者中，來自樣品的數據可從偵測裝置直接提供至含有診斷演算法之電腦中。另一選擇地，所獲得的數據可以人工或經由自動化裝置提供至含有診斷演算法的個別電腦中。據此，本發明的具體例包括

涉及使隱花色素的偵測與 Cry-介導之疾病或病症的可能診斷互相關聯之方法。關聯性可考慮在樣品中與對照量(例如,在未偵測出 Cry-介導之疾病或病症的正常受驗者中)相比的一或多種隱花色素之量(向上或向下調控隱花色素)。關聯性可考慮在試驗樣品中存在或不存在的隱花色素及在對照組中的相同分子之偵測頻率。關聯性可同時考慮此等因素以幫助測定受驗者是否患有 Cry-介導之疾病或病症。

數據分析可包括測定所偵測之標識的訊號強度(例如,波峰高度)及移除“離群值”(偏離預定統計分佈之數據)的步驟。可將觀測之波峰標準化,此為由此計算相對於一些參考值的各波峰高度之方法。例如,參考值可為以儀器及化學物質(例如,能量吸收分子)所產生的背景雜訊,將其標度設定為零。可將對各關注分子所偵測之訊號強度以所欲標度的相對強度形式(例如,100)顯現。另一選擇地,標準物(例如,血清蛋白質)可與樣品一起引入,使得標準物之波峰可用作為參考值,以計算從所偵測之各關注分子觀測的訊號之相對強度。

所得數據可轉變或轉換成各種顯現用格式。在一種稱為“光譜視圖或滯留圖(retentate map)”之格式中,可顯現標準的光譜視圖,其中該視圖描述在各特定分子量下到達偵測器之分子數量。在稱為“波峰圖”的另一格式中,僅從光譜視圖保留波峰高度和質量資訊,得到更勻稱的影像及能更輕易地察看具有分子量幾乎相同的關注分子。在

稱爲“凝膠視圖(gel view)”的又另一格式中，可將來自波峰視圖的各質量轉換成以各波峰高度爲基準之灰階影像，得到類似於電泳凝膠上的譜帶之外觀。在稱爲“3-D重疊圖”的又另一格式中，可將數個光譜重疊以研究相對波峰高度的微妙變化。在稱爲“差異圖視圖(difference map view)”的又另一格式中，可比較二或多個光譜，合宜地突顯在樣品之間向上-或向下-調控之獨特的關注分子。可以視覺比較來自任何兩種樣品的輪廓(光譜)。在可使用 Spotfire Scatter 圖的又另一格式中，其中將偵測之關注分子以點繪製在圖中，其中圖的一個軸代表所偵測之隱花色素的視分子量及另一個軸代表所偵測之隱花色素的訊號強度。就各樣品而言，可將偵測之關注分子及存在於樣品中的分子量儲存於電腦可讀取媒體中。接著將此數據與對照或參考輪廓或參考值(例如，在對照組(例如，在未偵測出 Cry-介導之疾病或病症的受驗者)中所偵測之分子輪廓或數量)比較。

在本文所揭示之方法中所產生之數據可使用利用分類模式的圖案識別方法分類。在一些具體例中，使用樣品(諸如“已知樣品”)所產生的數據接著可用於“培植(train)”分類模式。“已知樣品”爲預分類之樣品(例如，疾病或沒有病)。使用已知樣品所產生之數據接著可用於“培植”分類模式。“已知樣品”爲預分類之樣品。可用於形成分類模式之數據可稱爲“培植數據組”。一經培植時，分類模式可識別在使用未知樣品所產生之數據的圖

案。接著可使用分類模式分類未知樣品。此可用於例如預測特定的生物樣品是否與特定的生物狀況有關聯(例如，生病相對於沒有生病)。用於形成分類模式的培植數據組可包含原始數據或預處理之數據。在一些具體例中，原始數據可自飛行時間光譜或質譜獲得，且接著可以任何適合的方式隨意地“預處理”。預處理步驟(諸如該等上述者)可用於減少用以培植分類模式之數據量。

分類模式可使用任何適合的統計分類(或“學習(learning)”)方法形成，該方法嘗試將大量數據以數據中存在的客觀參數為基準分出類別。分類方法可為督導式或未督導式分類。督導式或非督導式分類法的實例說明於Jain, “Statistical Pattern Recognition: A Review”, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, Vol. 22, No. 1, January 2000 中，將其全文併入本文以供參考。在督導式分類中，含有已知種類的實例之培植數據提交至學習機制，其學習用以界定各個已知分類的多組關係。接著可將新數據應用至學習機制，其接著使用習得之關係分類新數據。

督導式分類法的實例包括線性回歸法(例如，多重線性回歸(MLR)、偏最小平方(PLS)回歸和主成分回歸(PCR))、二進制決策樹(例如，遞歸分割法，諸如 CART-分類和回歸樹)、類神經網路，諸如倒傳遞網路(back propagation networks)、判別分析(例如，貝氏(Bayesian)分類器或費雪(Fischer)分析)、邏輯分類器及支撐向量分類

器(support vector classifiers)(支撐向量機)。較佳的督導式分類法為遞歸分割法(美國專利申請發表案號 20020138208)。非督導式分類嘗試以培植數據組中的相似性為基準學習分類，而不預分類導出培植數據組的光譜。非督導式學習方法包括群集(cluster)分析。群集分析嘗試將數據分成“群集”或組別，理論上其具有的成員應該彼此非常相似及與其他群集之成員不相似。於是使用一些距離度量測量相似性，其測量數據項目之間的距離且將彼此更接近的數據項目群集在一起。群集技術包括 MacQueen 氏 K-平均演算法及 Kohonen 氏自我組織圖(Self-Organizing Map)演算法。宣稱用於分類生物資訊的學習演算法說明於例如國際申請發表案號 WO 01/31580 及美國專利申請發表案號 20020193950、20030004402 和 20030055615 中。另一分類法包含使用非線性版本的統一化最大可分性分析(Unified Maximum Separability Analysis)(“USMA”)分類器之多變量預測模式。USMA 分類器的細節說明於美國專利申請發表案號 20030055615 中。

其他的分類演算法及公式尤其包括但不受限於主成分分析(PCA)、交叉關聯性、因子旋轉、邏輯回歸(LogReg)、線性判別分析(LDA)、特徵基因線性判別分析(Eigengene Linear Discriminant Analysis)(ELDA)、隨機森林法(RF)、遞歸分割樹(RPART)以及其他相關的決策樹分類技術、縮小重心(Shrunken Centroids)(SC)、StepAIC、

Kth-最近相鄰(Kth-Nearest Neighbor)、加強(Boosting)、決策樹、神經網路、貝氏網路、支撐向量機、留一法(Leave-One-Out)(LOO)、10 倍交叉驗證法(10-Fold CV)和隱式馬爾可夫模式(Hidden Markov Models)。

一或多種隱花色素的偵測及關聯性亦可使用任何適合的方式分析，包括套裝軟體，例如 Applied Maths、GenExplore™、2-向群集分析、主成分分析、判別分析、自我組織圖；BioDiscovery, Inc., Los Angeles, California (ImaGene™，以 MatLab®為動力之特殊影像處理和數據擷取軟體；GeneSight：階層式群集(hierarchical clustering)、類神經網路(SOM)、主成分分析、時間序(time series)；AutoGene™；CloneTracker™)；GeneData AG (Basel, Switzerland)；在 MIT's Whitehead Genome Center 之分子圖案識別網址；Rosetta Inpharmatics, Kirkland, Washington. Resolver™表現數據分析系統(Expression Data Analysis System)；Scanalytics, Inc., Fairfax, VA.。其微陣列系列能使研究員獲取、視覺化、處理且分析基因表現微陣列數據；TIGR(基因組研究機構(The Institute for Genome Research))提供陣列分析的軟體工具。例如，亦參見 Eisen and Brown, (1999) Methods Enzymol. 303：179-205。

在認定疾病狀況之方法的特定具體例中，該方法進一步包含以疾病或病症狀況為基準處理或修改受驗者的臨床治療。例如，若本發明方法的結果不具決定性或有必要確

認狀況的理由時，則醫生可安排更多試驗(例如，CT 掃描、PET 掃描、MRI 掃描、PET-CT 掃描、X-射線、組織生檢、血液試驗)。另一選擇地，若狀況表明治療是適當的，則醫生可列出治療受驗者的計劃。在其他事例中，受驗者可接受代替或除了手術以外的治療性治療(諸如投予治療劑，諸如單獨或與一或多種額外的治療劑組合的本文定義之式 I 化合物)。不可能擔保進一步的作用。而且，若結果顯示已為成功的治療，則維持治療或不進一步處理可為必要的。

本文所揭示之主題亦提供在受驗者的臨床治療之後再測量隱花色素的此等方法。在該等例子中，使用該等方法監控 Cry-介導之疾病或病症狀況，例如對治療的反應、疾病的緩解或疾病的進展。該等方法可在受驗者接受每次治療之後重複，容許醫生追蹤治療過程的有效性。若結果顯示治療沒效，則可據此改變治療過程。

本發明提供認定疾病狀況及/或偵測或診斷疾病之套組，其中套組可用於偵測一或多種隱花色素。例如，套組可用於偵測本文所述的隱花色素中之任一者或多者，一或多種隱花色素係差別地存在於疾病受驗者或正常受驗者之樣品中。本發明套組具有許多應用。例如，套組可用在本文所述的本發明方法中之任一者中，諸如尤其用於區分受驗者是否患有 Cry-介導之疾病或病症或具有否定的診斷，因此有助於診斷。在另一實例中，可使用套組鑑定用以調節一或多種隱花色素表現的化合物，調節一或多種隱花色

素活性(亦即影響一或多種隱花色素與標靶(諸如 Per1、Per2、糖皮質素受體(GR)或以隱花色素識別之啟動子序列, 諸如 CLOCK-BMAL1 啟動子或任何其他的啟動子序列)結合之能力)的化合物, 該鑑定係使用 Cry-介導之疾病或病症的試管內或活體內動物模式。在另一實例中, 可使用套組鑑定如本文所定義之一或多種隱花色素蛋白質的結合標靶。

本發明套組可包括偵測試劑, 例如以同源核酸序列(諸如與核酸的一部分互補之寡核苷酸序列、引子或適體)特異性地鑑定一或多種隱花色素核酸之核酸, 或以一起封裝的核酸編碼之蛋白質的抗體。寡核苷酸可為基因之片段。寡核苷酸可為單股或雙股。例如, 寡核苷酸長度可為 200 個、150 個、100 個、50 個、25 個、10 個或更少的核苷酸。另一選擇地, 偵測試劑可為與一或多種隱花色素蛋白質或其標靶特異性地或選擇性地結合的一或多種抗體。套組可含有在單獨容器中的核酸或抗體(已與固體基質結合或與使彼等與基質結合之試劑單獨封裝)、對照調配物(陽性及/或陰性)及/或可偵測之標記(尤其諸如螢光素、綠螢光蛋白質、玫瑰紅、花青染料、Alexa 染料、螢光素酶、放射性標記)。用於進行檢定及與疾病狀況的關聯性之說明書可包括在套組中(例如, 書面形式、卡帶、VCR、CD-ROM 等)。

例如, 可將偵測試劑固定在固體基質(諸如多孔條帶)上以形成至少一個偵測位置。多孔條帶的測量或偵測區域



可包括複數個含有核酸之位置。試驗條帶亦可含有用於陰性及/或陽性對照組之位置。另一選擇地，對照位置可位於與試驗條帶不同的條帶上。不同的偵測位置可隨意地含有不同的固定核酸量，例如在第一偵測位置上的量較高及在隨後位置上的量較低。在添加試驗樣品時，顯現可偵測訊號之位置的數目提供在樣品中存在的隱花色素量之數量指示。偵測位置可呈任何適合的可偵測形狀配置且典型地呈跨越試驗條帶寬度的棒或點形狀。受質陣列可在例如固體基質上，例如在美國專利案號 5,744,305 中所述之“晶片”。另一選擇地，受質陣列可為溶液陣列，例如 xMAP (Luminex, Austin, TX)、Cyvera (Illumina, San Diego, CA)、CellCard (Vitra Bioscience, Mountain View, CA)和 Quantum Dots' Mosaic (Invitrogen, Carlsbad, CA)。套組亦可含有用於擴增或分離樣品 DNA 之試劑及/或酵素。套組可包括用於即時 PCR 之試劑(例如，TaqMan 探針及/或引子)及酵素。

在一些具體例中，套組包含：(a)受質，在其上包含吸附劑，其中吸附劑包留或以另外方式適合於結合隱花色素，及(b)藉由將樣品與吸附劑接觸及偵測由吸附劑保留之隱花色素來偵測隱花色素的說明書。在一些具體例中，套組可包含溶析劑(作為替代物或與說明書組合)或製造溶析劑的說明書，其中吸附劑與溶析劑的組合容許使用氣相離子光譜法偵測隱花色素。

在其他的具體例中，套組可包含第一受質，在其上包

含吸附劑(例如，具有吸附劑功能之粒子)，及第二受質，在其上可安置第一受質以形成探針，該探針可移出及插入機器中，諸如氣相離子光譜計。在其他的具體例中，套組可包含單一受質，其呈具有吸附劑在受質上的探針形式，該探針可移出及插入機器中。在又另一具體例中，套組可另外包含預分級離心管(例如，Cibacron 藍色瓊脂糖管柱、抗-HSA 瓊脂糖管柱、K-30 大小排除管柱、Q-陰離子離心管柱、單股 DNA 管柱、凝集素管柱等)。在另一具體例中，套組包含(a)與一或多種隱花色素特異性地結合之抗體；及(b)偵測試劑。抗體可為例如針對隱花色素基因之基因產物的抗體。

套組可隨意地另外包含標準或對照資訊，使得試驗樣品可與對照資訊標準比較，以測定樣品中所偵測之一或多種隱花色素的試驗量是否為與診斷 Cry-介導之疾病或病症一致的診斷量。

雖然已於上文詳細說明一些變化，但是其他的修改或添加是可行的。特別可提供除了那些本文所提出者以外的進一步特色及/或變化。例如，上文所述之實施可引導出所揭示之特色的各種組合和子組合及/或上文所揭示之許多進一步特色的組合和子組合。另外，本文所述之邏輯流程不需要特定的所示順序或相繼順序來達成所欲結果。其他的具體例可在申請專利的範圍內。

## 【實施方式】

## 實例

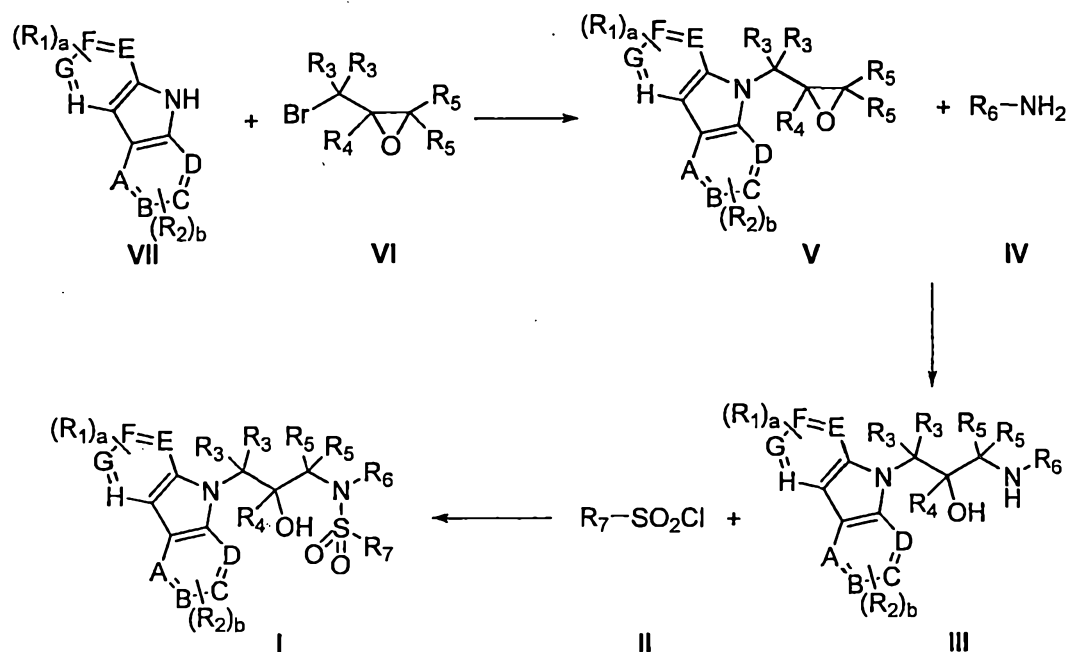
### 實例 1：用於合成化合物之反應流程

以下的反應流程：反應流程 I、II 和 III 描述式 I 化合物之合成方法。在製備式 I 化合物之通用方法中，變數  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、a 和 b 係如先前以式 I 化合物所定義，除非另有其他陳述。本文所述之反應流程意欲提供在許多提出之實例的製備作用中所使用之方法的一般說明。然而，從實驗章節所提出之詳細說明顯見所使用之製備模式更進一步延伸本文所述之一般程序。特別注意根據流程所製備之化合物可進一步修改，以提供在本發明範圍內的新實例。在以下實例中所使用之試劑和中間物係自市場上取得或可由那些熟諳有機合成技藝者根據標準的文獻程序製備。

以下的反應流程 I 描述式 I 化合物之合成法。在適當的溶劑中(諸如 N,N-二甲基甲醯胺或 N,N-二甲基乙醯胺)，在約 0°C 至 150°C 之溫度範圍內以適當的式 VII 之咪唑經約 5 分鐘至 24 小時期間處理經適當取代之式 VI 之溴化物衍生物，以提供對應的式 V 之環氧乙烷化合物。以式 VI 之溴化物衍生物與式 VII 之咪唑反應來提供式 V 化合物的較佳條件包括在 N,N-二甲基甲醯胺中，在 0°C 至室溫下，在氫氧化鉀的存在下進行 20 至 24 小時反應，接著進行萃取整理。在適當的溶劑中(諸如乙醇)，在約室溫至 150°C 之溫度範圍內以適當的式 IV 之胺經約 5 分鐘至 24 小時期間處理式 V 化合物，以提供對應的式 III 之胺基醇

化合物。以式 V 之環氧乙烷化合物反應來提供式 III 化合物的較佳條件包括在乙醇中，在 40°C 下進行 20 至 24 小時反應，接著進行萃取整理。另一選擇地，式 V 之環氧乙烷化合物可與式 IV 之胺在適當的溶劑中(諸如乙醇)，在微波照射下反應，以提供式 III 化合物。在適當的溶劑中(諸如二氯甲烷)，在 0°C 至 150°C 之溫度範圍內以適當的式 II 之磺醯氯經約 5 分鐘至 24 小時期間處理式 III 化合物，以提供對應的式 I 之磺醯胺化合物。以式 III 之胺基醇化合物與式 II 之磺醯氯反應來提供式 I 化合物的較佳條件包括在二氯甲烷中，在 0°C 至室溫下，在三乙胺或吡啶的存在下進行 1 至 24 小時反應，接著進行萃取整理。

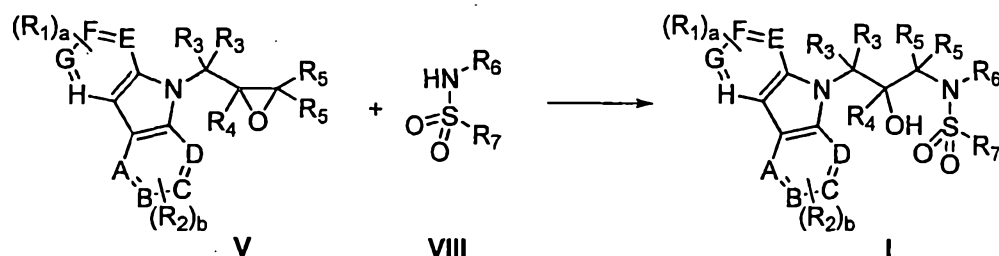
反應流程I



以下的反應流程 II 描述式 I 化合物之替代合成法。在適當的溶劑中(諸如 N,N-二甲基甲醯胺或 N,N-二甲基乙

鹽胺)，在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $150^{\circ}\text{C}$  之溫度範圍內以適當的式 VIII 之磺鹽胺經約 5 分鐘至 24 小時期間處理經適當取代之式 V 之環氧乙烷衍生物，以提供對應的式 I 之磺鹽胺化合物。以式 V 之環氧乙烷化合物與式 VIII 之磺鹽胺反應來提供式 I 化合物的較佳條件包括在 N,N-二甲基甲鹽胺中，在室溫至  $70^{\circ}\text{C}$  下，在氫化鈉的存在下進行 20 至 24 小時反應。另一選擇地，式 V 之環氧乙烷化合物可與式 VIII 之磺鹽胺在適當的溶劑中(諸如 N,N-二甲基乙鹽胺)，在  $100^{\circ}\text{C}$  下，在碳酸銨的存在下反應 20 至 24 小時。

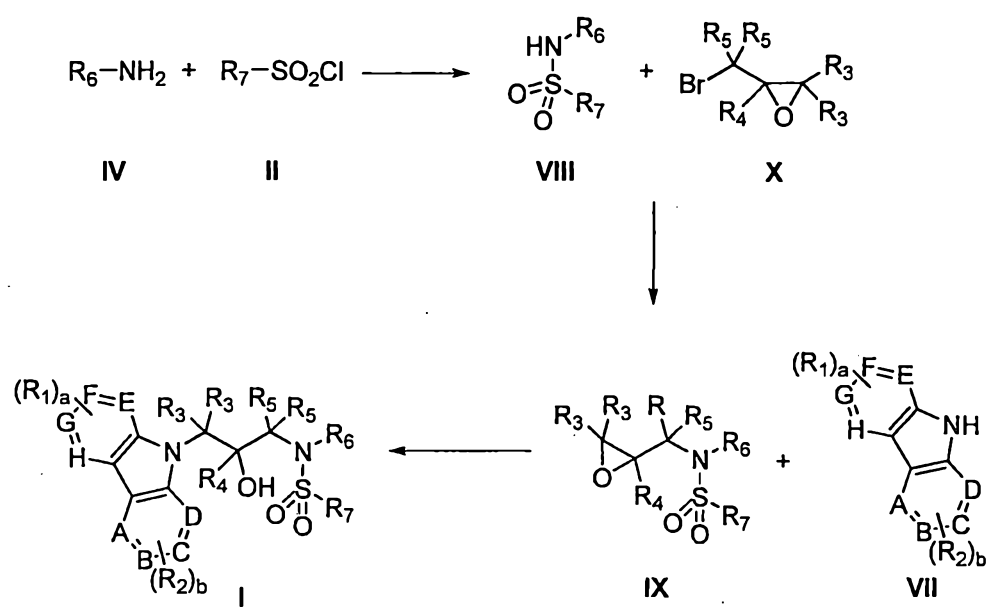
反應流程II



以下的反應流程 III 描述式 I 化合物之替代合成法。在適當的溶劑中(諸如二氯甲烷)，在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $150^{\circ}\text{C}$  之溫度範圍內以適當的式 II 之磺鹽胺經約 5 分鐘至 24 小時期間處理式 IV 之胺化合物，以提供對應的式 VIII 之磺鹽胺化合物。以式 IV 之胺化合物與式 II 之磺鹽胺反應來提供式 VIII 化合物的較佳條件包括在二氯甲烷中，在  $0^{\circ}\text{C}$  至室溫下，在三乙胺或吡啶的存在下進行 1 至 24 小時反應，接著進行萃取整理。在適當的溶劑中(諸如 N,N-二甲基甲鹽胺或 N,N-二甲基乙鹽胺)，在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $150^{\circ}\text{C}$  之溫度範圍內以

適當的式 X 之溴化物經約 5 分鐘至 24 小時期間處理式 VIII 化合物，以提供對應的式 IX 之環氧乙烷化合物。以式 VIII 之磺醯胺化合物與式 X 之溴化物反應來提供式 IX 化合物的較佳條件包括在 N,N-二甲基甲醯胺中，在室溫至 70℃ 下，在氫化鈉的存在下進行 20 至 24 小時反應。在適當的溶劑中(諸如 N,N-二甲基甲醯胺或 N,N-二甲基乙醯胺)，在 0℃ 至 150℃ 之溫度範圍內以適當的式 VII 之咪唑經約 5 分鐘至 24 小時期間處理式 IX 化合物，以提供對應的式 I 之磺醯胺化合物。以式 IX 之環氧乙烷化合物與式 VII 之咪唑反應來提供式 I 化合物的較佳條件包括在 N,N-二甲基甲醯胺中，在室溫至 115℃ 下，在碳酸鈉的存在下進行 1 至 24 小時反應。另一選擇地，式 IX 之環氧乙烷化合物可與式 VII 之咪唑在適當的溶劑中(諸如 N,N-二甲基甲醯胺)，在微波照射下反應，以提供式 I 化合物。

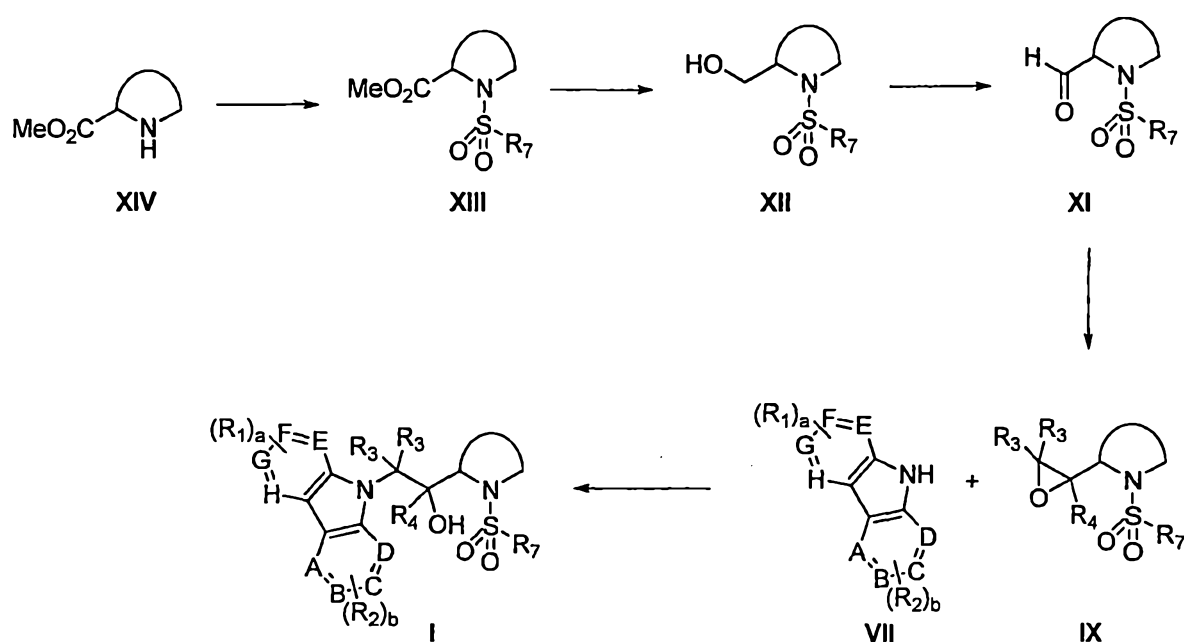
反應流程III



以下的反應流程 IV 描述式 I 化合物之替代合成法。在適當的溶劑中(諸如二氯甲烷)，在 0℃ 至 150℃ 之溫度範圍內以適當的式 II 之磺醯氯經約 5 分鐘至 24 小時期間處理式 XIV 之胺基酯化合物，以提供對應的式 XIII 之磺醯胺化合物。以式 XIV 之胺基酯化合物與式 II 之磺醯氯反應來提供式 XIII 化合物的較佳條件包括在二氯甲烷中，在 0℃ 至室溫下，在三乙胺的存在下進行 1 至 24 小時反應，接著進行萃取整理。在適當的溶劑中(諸如四氫呋喃)，在 0℃ 至 150℃ 之溫度範圍內以適當的還原劑經約 5 分鐘至 24 小時期間處理式 XIII 化合物，以提供對應的式 XII 之醇化合物。還原式 XIII 之酯化合物來提供式 XII 化合物的較佳條件包括在四氫呋喃中，在 0℃ 至室溫下，在氫化鋰鋁的存在下進行 1 至 24 小時反應，接著進行萃取整理。在適當的溶劑中(諸如二氯甲烷)，在 0℃ 至 150℃ 之溫度範圍內以適當的氧化劑經約 5 分鐘至 24 小時期間處理式 XII 化合物，以提供對應的式 XI 之醛化合物。氧化式 XII 之醇化合物來提供式 XI 化合物的較佳條件包括在二氯甲烷中，在 0℃ 至室溫下，在迪斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)的存在下進行 24 至 48 小時反應，接著進行過濾。在適當的溶劑中(諸如二甲亞砜)，在 0℃ 至 150℃ 之溫度範圍內以碘化三甲基亞砜鎰鹽(trimethylsulfoxonium iodide)經約 5 分鐘至 24 小時期間處理式 XI 化合物，以提供對應的式 IX 之環氧乙烷化合物。轉化式 XI 之醛化合物來提供式 IX 化合物的較佳條件包括

在二甲亞砜中，在  $0^{\circ}\text{C}$  至室溫下，在碘化三甲基亞砷鎊鹽和氫化鈉的存在下進行 2 至 24 小時反應，接著進行萃取整理。在適當的溶劑中(諸如 N,N-二甲基甲醯胺或 N,N-二甲基乙醯胺)，在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $150^{\circ}\text{C}$  之溫度範圍內以適當的式 VII 之呋啉經約 5 分鐘至 24 小時期間處理式 IX 化合物，以提供對應的式 I 之磺醯胺化合物。以式 IX 之環氧乙烷化合物與式 VII 之呋啉反應來提供式 I 化合物的較佳條件包括在 N,N-二甲基甲醯胺中，在室溫至  $115^{\circ}\text{C}$  下，在碳酸鉍的存在下進行 1 至 24 小時。另一選擇地，式 IX 之環氧乙烷化合物可與式 VII 之呋啉在適當的溶劑中(諸如 N,N-二甲基甲醯胺)，在微波照射下反應，以提供式 I 化合物。

反應流程IV

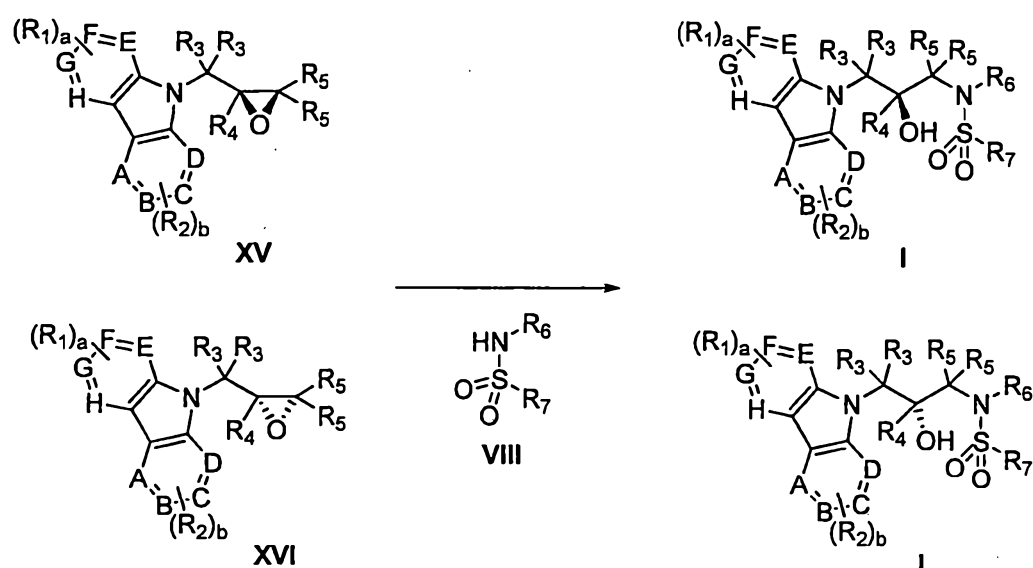


以下的反應流程 V 描述式 I 化合物之替代合成法。在



適當的溶劑中(諸如 N,N-二甲基甲醯胺或 N,N-二甲基乙醯胺)，在 0℃ 至 150℃ 之溫度範圍內以適當的式 VIII 之磺醯胺經約 5 分鐘至 24 小時期間處理經適當取代之式 XV 或 XVI 之環氧乙烷衍生物，以提供對應的式 I 之磺醯胺化合物。以式 XV 或 XVI 之環氧乙烷化合物與式 VIII 之磺醯胺反應來提供式 I 化合物的較佳條件包括在 N,N-二甲基甲醯胺中，在室溫至 70℃ 下，在氫化鈉的存在下進行 20 至 24 小時反應。另一選擇地，式 XV 或 XVI 之環氧乙烷化合物可與式 VIII 之磺醯胺在適當的溶劑中(諸如 N,N-二甲基甲醯胺)，在 100℃ 下，在碳酸銨的存在下反應 20 至 24 小時。

反應流程V



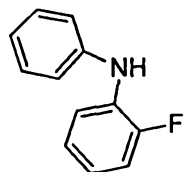
在本文所述之反應流程中，應瞭解在用於製備式 I 化合物之中間物中的羥基若必要時可以那些熟諳本技藝者已知的習用基團保護。例如，可將含有羥基之中間物保護成

對應的第三丁基二甲基矽烷基醚及接著以氟化四-正丁基鉍處理而去保護，以提供自由羥基衍生物。適合的保護基及移除彼等之方法例證在 T. W. Greene and P. G. M. Wuts 的第三版之“Protective Groups in Organic Synthesis” (Wiley & Sons, 1999)中。

$^1\text{H}$  核磁共振(NMR)光譜在所有的例子中皆與提出之結構一致。特性化學位移( $\delta$ )係以距四甲基矽烷低磁場的每百萬份之份數提出，使用習用的縮寫命名主要波峰：例如 s：單峰；d：二重峰；t：三重峰；q：四重峰；m：多重峰；br：寬峰。質譜(m/z)係使用電噴灑離子化(ESI)或大氣壓化學離子化(APCI)記錄。在使用薄層層析術(TLC)時，其係指使用矽膠 60 F<sub>254</sub> 板之矽膠 TLC， $R_f$  為在 TLC 板上由化合物行進之距離除以由溶劑前沿行進之距離。HPLC 係指高性能液相層析術。

以下的特定實例係以例證為目的而納入，並不被解釋為對本發明的限制。

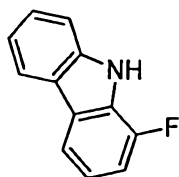
#### 製法 1：2-氟-N-苯基苯胺



將無水甲苯(18 毫升)中的碘苯(1.42 公克，7 毫莫耳)、乙酸鈹(II)(0.079 公克，0.35 毫莫耳)、2,2'-雙(二苯

膦基)-1,1'-聯苯(0.217 公克, 0.35 毫莫耳)、碳酸銨(6.8 公克, 21 毫莫耳)、2-氟苯胺(0.777 公克, 7 毫莫耳)裝入反應容器中。在氮氛圍下, 將混合物在 115°C 下加熱 24 小時。將冷卻的混合物以水和醚稀釋。將有機層分離, 以飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且濃縮成殘餘物。將粗製產物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 0-30% 之乙酸乙酯), 得到成為澄清油的所欲產物(1.1 公克, 81%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.36-7.29 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 1H), 5.82 (br s, 1H)。 ESI  $m/z$ : 188.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

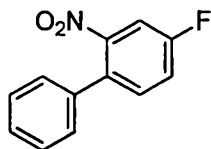
#### 製法 2: 1-氟-9H-咔啉



將 2-氟-N-苯基苯胺(0.4 公克, 2.1 毫莫耳)、二乙酸鈮(0.025 公克, 0.1 毫莫耳)、碳酸鉀(0.030 公克, 0.21 毫莫耳)及三甲基乙酸(1.8 公克)裝入反應容器中, 將容器放置在氧氣球下且在 120°C 下加熱。在 48 小時及 72 小時添加額外份量的二乙酸鈮(0.025 公克, 0.1 毫莫耳)且將混合物加熱 4 天。將冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋, 以飽和水性碳酸鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 經由矽膠墊過濾且濃縮。將粗製產物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的

5-30% 之二氯甲烷)，得到成為白色固體的所欲產物(0.181 公克，46%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 300 MHz)  $\delta$  11.65 (s, 1H), 8.13-8.11 (dd, 1H,  $J=0.6$ , 7.5 Hz), 7.94-7.91 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.25-7.07 (m, 3H)。HPLC 分析(C18，在  $\text{H}_2\text{O}$  + 0.1% 之三氟乙酸中的 5-95% 之乙腈經 20 分鐘：滯留時間，在 254 奈米之面積%)：9.65 分鐘，100%。

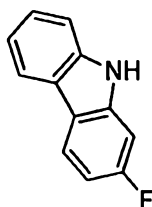
製法 3：4-氟-2-硝基-1,1'-聯苯



將水(2 毫升)中的 2-氯-5-氟硝基苯(0.175 公克，1 毫莫耳)、苯基硼酸(0.134 公克，1.1 毫莫耳)、碳酸鈉(0.317 公克，3 毫莫耳)、二乙酸鈮(0.009 公克，0.04 毫莫耳)、溴化四丁基銨(0.322 公克，1 毫莫耳)裝入微波反應容器中。將混合物在微波反應器中加熱至  $165^\circ\text{C}$  經 7.5 分鐘。將反應冷卻且倒入醚和 0.1N 水性氫氧化鈉中。將醚層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮。將粗製產物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 5-30% 之二氯甲烷)，得到成為淡黃色油的所欲產物(0.179 公克，82%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.62-7.58 (dd, 1H,  $J=2.7$ , 8.1 Hz), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.31-

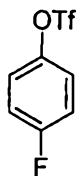
7.26 (m, 2H)。HPLC 分析(C18，在 H<sub>2</sub>O + 0.1% 之三氟乙酸中的 5-95% 之乙腈經 20 分鐘滯留時間，在 254 奈米之面積%)：9.95 分鐘，96.3%。

#### 製法 4：2-氟-9H-咔唑



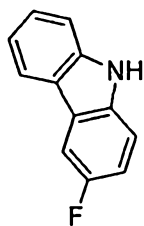
將無水 1,2-二氯苯(1.5 毫升)中的 4-氟-2-硝基-1,1'-聯苯(0.170 公克，0.78 毫莫耳)及三苯膦(0.513 公克，1.9 毫莫耳)之溶液在微波反應器中加熱至 175℃ 經 8 小時。將冷卻的混合物在真空中濃縮且以管柱層析術純化(在己烷中的 7-50% 之二氯甲烷)，得到灰白色固體(0.129 公克，89%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.06 (br s, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.12-7.08 (dd, 1H, J=2.3, 9.3 Hz), 7.00-6.93 (m, 1H)。HPLC 分析：(C18，在 H<sub>2</sub>O + 0.1% 之三氟乙酸中的 5-95% 之乙腈經 20 分鐘滯留時間，在 254 奈米之面積%)：9.67 分鐘，98.8%。

#### 製法 5：三氟甲烷磺酸 4-氟苯酯



將吡啶(2.2 毫升，27 毫莫耳)及三氟甲烷磺酸酐(2.7 毫升，16 毫莫耳)添加至無水二氯甲烷(44 毫升)中的 4-氟酚(1.5 公克，13.3 毫莫耳)之 0℃ 溶液中。容許溶液緩慢溫熱至周圍溫度且攪拌 16 小時。將溶液以醚稀釋且以兩次 1N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉和飽和水性氯化鈉溶液連續清洗。將有機溶液乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，得到黃褐色液體(3.2 公克，99%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.28-7.24 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H)。

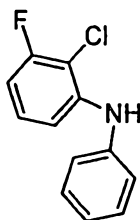
#### 製法 6：3-氟-9H-吡啶



將無水甲苯(7.5 毫升)中的三氟甲烷磺酸 4-氟苯酯(0.753 公克，3 毫莫耳)、苯胺(0.307 公克，3.3 毫莫耳)、乙酸鈹(0.067 公克，0.3 毫莫耳)、碳酸鈹(1.17 公克，3.6 毫莫耳)與 2-二環己磷基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.215 公克，0.45 毫莫耳)之混合物放置在氮環境中，抽氣且以氮氣回充兩次，並在 100℃ 下加熱 2 小時。將乙酸(25 毫升)

添加至冷卻的反應混合物中，將反應放置在氧環境(氣球)下且在 100℃ 下加熱 48 小時。將混合物濃縮成殘餘物，溶解在乙酸乙酯中，以飽和水性碳酸氫鈉和飽和氯化鈉溶液清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮。將粗製產物以矽膠管柱層析術純化，得到成為黃褐色固體的所欲產物(0.1 公克，18%)。<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ 11.26 (s, 1H), 8.11-8.08 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.94-7.90 (dd, 1H, J=2.4, 9.3 Hz), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.23-7.10 (m, 2H)。

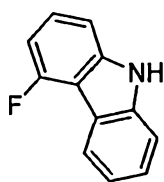
#### 製法 7：2-氯-3-氟-N-苯基苯胺



將無水甲苯(28 毫升)中的 2-氯-3-氟苯胺(1.5 公克，10.3 毫莫耳)、乙酸鈮(II)(0.140 公克，0.62 毫莫耳)、2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(0.386 公克，0.62 毫莫耳)、碳酸鈹(6.7 公克，20.6 毫莫耳)及碘苯(2.1 公克，10.3 毫莫耳)裝入反應容器中。將容器以氮氣沖洗且將混合物在回流下加熱 24 小時。將混合物冷卻，以二氯甲烷稀釋，經二氧化矽墊過濾，濃縮且以管柱層析術純化(在己烷中的 10-50 % 之二氯甲烷)，得到成為澄清液體的所欲產物(1.24 公克，54%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.38-7.32 (m,

2H), 7.20-7.19 (m, 2H), 7.16-6.98 (m, 3H), 6.67-6.61 (m, 1H), 6.17 (br s, 1H)。ESI  $m/z$ : 222.1 (M+H)。HPLC 分析：(C18, 在  $H_2O$  + 0.1% 之三氟乙酸中的 5-95% 之乙腈經 20 分鐘滯留時間, 在 254 奈米之面積%) : 11.03 分鐘, 98.6%。

製法 8 : 4-氟-9H-咔唑

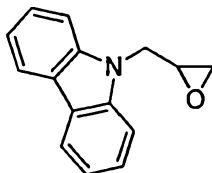


將無水 N,N-二甲基乙醯胺(6.7 毫升)中的 2-氯-3-氟-N-苯基苯胺(0.300 公克, 1.3 毫莫耳)、碳酸鉀(0.374 公克, 2.7 毫莫耳)、二乙酸鈮(0.024 公克, 0.1 毫莫耳)、四氟硼酸三環己基鎂(0.079 公克, 0.2 毫莫耳)之混合物抽氣且以氬氣回充, 並在  $150^{\circ}\text{C}$  下加熱 45 分鐘。將混合物冷卻, 以乙酸乙酯和水稀釋。將有機層以水和飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且濃縮。將粗製產物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 7-50% 之醚), 得到灰白色固體(0.06 公克, 24%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.23-8.20 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 8.10 (br s, 1H), 7.48-7.25 (m, 4H), 7.20-7.17 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz), 6.95-6.89 (dd, 1H,  $J=7.8$ , 9.9 Hz)。HPLC 分析：(C18, 在  $H_2O$  + 0.1% 之三氟乙酸中的 5-95% 之乙腈經 20 分鐘滯留時間, 在 254 奈米之面



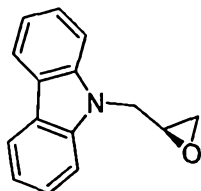
積%)：9.84 分鐘，96.5%。

製法 9：9-(環氧乙烷-2-基甲基)-9H-咔唑



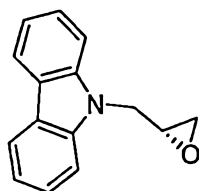
將粉末狀氫氧化鉀(3.36 公克，60 毫莫耳)添加至無水 N,N-二甲基甲醯胺(50 毫升)中的咔唑(8.36 公克，50 毫莫耳)之溶液中且在周圍溫度下攪拌 1 小時。將反應混合物在冰浴中冷卻且添加表溴醇(10.3 毫升，125 毫莫耳)。移除冰浴且將反應在室溫下攪拌 20 小時。將混合物分溶在乙酸乙酯與水之間。將有機層以水和飽和水性氯化鈉溶液連續清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮。將粗製材料以己烷濕磨且自乙酸乙酯/己烷再結晶，得到成為白色針狀物的所欲產物(6.41 公克，58%產率)。將第二收成晶體自母液結晶，得到額外產物(1.2 公克，11%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.11-8.08 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 2H), 4.68-4.62 (dd, 1H, J= 3.1, 15.8 Hz) 4.45-4.38 (dd, 1H, J= 4.8, 15.9 Hz), 3.37 (m, 1H), 2.84-2.81 (dd, 1H, J=4.2, 4.3 Hz), 2.60-2.57 (dd, 1H, J=2.5, 5.0 Hz)。HPLC 分析：(C18，在 H<sub>2</sub>O + 0.1%之三氟乙酸中的 5-95%之乙腈經 20 分鐘滯留時間，在 254 奈米之面積%)：7.83 分鐘，98.7%。

## 製法 10：(S)-9-(環氧乙烷-2-基甲基)-9H-咔唑



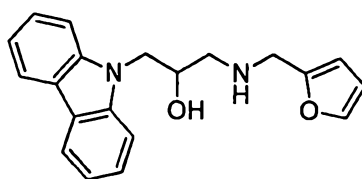
將 85% 之水性氫氧化鉀(0.95 公克，14.4 毫莫耳)添加至無水 N,N-二甲基甲醯胺(20 毫升)中的咔唑(2.0 公克，12 毫莫耳)之攪拌溶液中且將混合物在室溫下攪拌 1 小時。將混合物在冰浴中冷卻且添加(R)-(-)-2-(氯甲基)環氧乙烷(2.77 公克，29.9 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌隔夜且接著分溶在水與乙酸乙酯之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮。將殘餘物自乙酸乙酯/己烷再結晶而純化，以供給成為白色晶體的所欲產物(0.8 公克，30%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.32-7.22 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H, J=15.9, 3.3 Hz), 4.43 (dd, 1H, J=15.9, 4.8 Hz), 3.38 (m, 1H), 2.83 (t, 1H, J=4.5 Hz), 2.60 (dd, 1H, J=4.8, 2.4 Hz)。

## 製法 11：(R)-9-(環氧乙烷-2-基甲基)-9H-咔唑



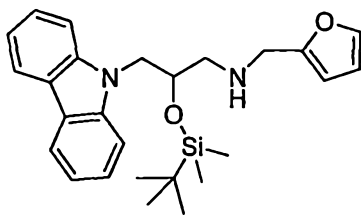
將 85% 之水性氫氧化鉀(2.171 公克，32.9 毫莫耳)添加至無水 N,N-二甲基甲醯胺(20 毫升)中的吡啶(5.0 公克，29.9 毫莫耳)之攪拌溶液中且將混合物在室溫下攪拌 1 小時。將混合物在冰浴中冷卻且添加(S)-(+)-表氯醇(4.68 毫升，59.8 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌隔夜且接著分溶在水與乙酸乙酯之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析術純化(30%之二氯甲烷/己烷)以供給成爲白色固體的所欲產物(3.9 公克，58%)。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -10.4 (c 1.92, CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.10 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.60-7.40 (m, 4H), 7.35-7.20 (m, 2H), 4.64 (dd, 1H, J=15.9, 3.3 Hz), 4.41 (dd, 1H, J=15.9, 4.8 Hz), 3.37 (m, 1H), 2.82 (t, 1H, J=4.2 Hz), 2.59 (dd, 1H, J=4.5, 2.4 Hz)。

製法 12：1-(9H-吡啶-9-基)-3-((呋喃-2-基甲基)胺基)丙-2-醇



將呋喃甲基胺(5.3 毫升，60 毫莫耳)及乙醇(11 毫升)之溶液中的 9-(環氧乙烷-2-基甲基)-9H-呋啶(2.97 公克，13.3 毫莫耳)之懸浮液在 Biotage Initiator 微波反應器中加熱至 110°C 經 15 分鐘。將所得溶液以甲醇稀釋且在冰浴中冷卻，以沉澱白色固體。將固體溶解在最少量的熱甲醇中而再結晶且緩慢冷卻，得到成為細結晶狀白色固體的所欲產物(2.4 公克，57%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.10-8.08 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.46-7.44 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 4H), 6.29-6.27 (dd, 1H,  $J=1.8, 3.3$  Hz), 6.11-6.10 (d, 1H,  $J=3$  Hz), 4.39-4.38 (d, 1H,  $J=2.1$  Hz), 4.37 (d, 1H,  $J=0.9$  Hz), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.85-2.79 (dd, 1H,  $J=3.8, 12.3$  Hz), 2.69-2.62 (dd, 1H,  $J=8.4, 12.3$  Hz), 2.00 (br s, 2H)。 ESI  $m/z$ : 321.1 ( $M+H$ )。HPLC 分析：(C18，在水+0.1%之三氟乙酸中的 10-90%之乙腈經 10 分鐘滯留時間，在 254 奈米之面積%)：6.1 分鐘，99.0%。

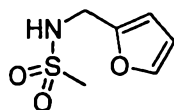
製法 13：2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-(9H-呋啶-9-基)-*N*-(呋喃-2-基甲基)丙-1-胺



將第三丁基二甲基矽烷基氯(2.117 公克，14.0 毫莫耳)添加至無水二氯甲烷(50 毫升)中的 1-(9H-呋啶-9-基)-

3-((呋喃-2-基甲基)胺基)丙-2-醇(1.80 公克, 5.6 毫莫耳)及咪唑(1.912 公克, 28.1 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物在 70°C 下攪拌隔夜。將反應混合物以飽和水性氯化鈉和飽和水性碳酸鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 0-40% 之乙酸乙酯), 以供給成為濃稠油的產物(2.4 公克, 98%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.37 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.22 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.32 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 6.16 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.56 (dd, 1H, J=14.4, 6.0 Hz), 4.41-4.22 (m, 2H), 3.85 與 3.75 (dd, 2H, J=14.4, 14.4 Hz), 2.74 (dd, 1H, J=12.0, 4.5 Hz), 2.61 (dd, 1H, J=12.0, 3.6 Hz), 1.60 (br s, 2H), 0.80 (s, 9H), -0.13 (s, 3H), -0.42 (s, 3H)。ESI m/z: 435.2 [M+H]。

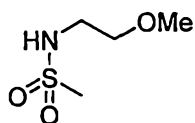
製法 14: N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺醯胺



將甲烷磺醯氯(3.2 毫升, 42 毫莫耳)緩慢添加至無水二氯甲烷(110 毫升)中的呋喃甲基胺(4.2 公克, 43.2 毫莫耳)及三乙胺(6 毫升, 43 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應在周圍溫度下攪拌隔夜且接著以乙酸乙酯稀釋。將有機溶液以三次 1N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉和飽和水性氯

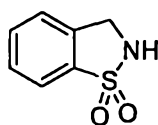
化鈉溶液連續清洗，乾燥(無水硫酸鈉)且過濾。將溶液在減壓下濃縮，得到成為黃褐色液體的所欲產物(6.6 公克，89%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.39-7.38 (m, 1H), 6.33-6.31 (m, 2H), 5.02 (br s, 1H), 4.33-4.31 (d, 2H,  $J=6$  Hz)。

製法 15：N-(2-甲氧基乙基)甲烷磺醯胺



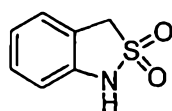
將甲烷磺醯氯(2.0 毫升，25.8 毫莫耳)緩慢添加至  $0^\circ\text{C}$  下在無水二氯甲烷(100 毫升)及 N,N-二異丙基乙胺(8.54 毫升，51.7 毫莫耳)中的 2-甲氧基乙胺(2.67 毫升，31.0 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌隔夜。將混合物濃縮且將殘餘物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 0-100% 之乙酸乙酯)，以供給成為無色油的產物(2.8 公克，71%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.66 (br s, 1H), 3.54 (t, 2H,  $J=4.8$  Hz), 3.39 (s, 3H), 6.37-3.29 (m, 2H), 3.00 (s, 3H)。

製法 16：2,3-二氫苯並[d]異噻唑 1,1-二氧化物



將磺苯甲醯亞胺(1 公克，5.5 毫莫耳)添加至以外部冰浴保持在 0℃ 之無水四氫呋喃(30 毫升)中的氫化鋰鋁(0.414 公克)之冷溶液中。容許反應溫熱至周圍溫度且攪拌隔夜。將反應以添加的水及 2.5M 水性硫酸中止。將混合物經由矽藻土過濾且以乙酸乙酯清洗。將有機層以 1M 水性硫酸清洗，乾燥(無水硫酸鎂)，過濾且濃縮，以供給灰白色固體(0.75 公克，81%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.81-7.78 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.64-7.59 (dt, 1H, J=1.2, 7.5 Hz), 7.52-7.49 (dt, 1H, J=0.75, 7.5 Hz), 7.41-7.37 (d, 1H, J=8.1 Hz), 4.8 (br s, 1H), 4.55-4.54 (d, 1H, J=3.6 Hz)。

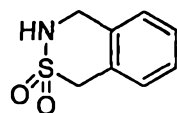
製法 17：1,3-二氫苯並[c]異噻唑 2,2-二氧化物



標題化合物係使用 WO 98/32438 A1 中所述之方法製備。將氯化錫(II)(19.3 公克，86 毫莫耳)添加至無水乙酸乙酯(250 毫升)中的 2-硝基- $\alpha$ -甲苯磺醯氯(5.1 公克，21.6 毫莫耳)之溶液中。將反應在 70℃ 下攪拌隔夜，接著倒在冰上且以飽和水性碳酸氫鈉中和。將溶液經由矽藻土過濾，以乙酸乙酯萃取且將有機層濃縮。將無水二氯甲烷(200 毫升)及三乙胺(5 毫升)添加至粗製殘餘物中。將溶液

在室溫下攪拌隔夜且在減壓下濃縮。產物係藉由矽膠管柱層析術(在己烷中的 30-100% 之乙酸乙酯)及接著自二氯甲烷/己烷再結晶而獲得，得到白色固體(0.24 公克，6.5%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.30-7.22 (m, 2H), 7.07-7.02 (t, 1H, J=7.4 Hz), 6.89-6.86 (dd, 1H, J=0.6, 8.1 Hz), 6.66 (br s, 1H), 4.39 (s, 1H)。

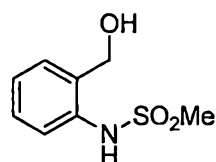
製法 18：3,4-二氫-1H-苯並[d][1,2]噻吡2,2-二氧化物



標題化合物係根據 Bravo, R. D. 等人之 Synth. Commun. 2002, 32, 3675 中所述之方法製備。將無水二氯乙烷(23 毫升)中的 α-甲苯磺醯胺(1 公克，5.8 毫莫耳)和 1,3,5-三噁烷(0.175 公克，1.9 毫莫耳)及 amberlyst 15 H+ 樹脂(3.7 公克)裝入燒瓶中。將混合物在 80℃ 下攪拌隔夜，然後將樹脂濾出且以二氯甲烷清洗。將有機溶液濃縮，以供給白色固體(0.848 公克，79%)。<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ 7.41-7.37 (t, 1H, J=6.8 Hz), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 4.42-4.40 (d, 2H, J=6.6 Hz), 4.35 (s, 2H)。

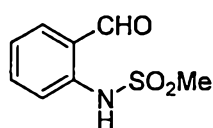
製法 19：N-(2-(羥甲基)苯基)甲烷磺醯胺





標題化合物係根據 WO 2008/073956 A2 中所述之方法合成。將無水二氯甲烷(40 毫升)中的甲烷磺醯氯(3.4 毫升, 44 毫莫耳)之溶液逐滴添加至無水二氯甲烷(80 毫升)中的 2-胺基苯甲醇(5 公克, 40.6 毫莫耳)及無水吡啶(16 毫升, 203 毫莫耳)之攪拌溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌 24 小時, 濃縮至 1/3 體積且以乙酸乙酯稀釋。將有機溶液以兩次 1N 水性氫氯酸、水、飽和水性碳酸氫鈉和飽和水性氯化鈉溶液連續清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且濃縮。將粗製殘餘物通過以乙酸乙酯/己烷清洗之矽膠墊, 得到黃色油(6.1 公克, 75%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.84 (br s, 1H), 7.53 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.36-7.30 (dt, 1H, J=1.5, 7.8 Hz), 7.25-7.21 (dd, 1H, J=1.5, 7.8 Hz), 7.16-7.11 (dt, 1H, J=1.2, 7.5 Hz), 4.77-4.75 (d, 2H, J=5.1 Hz), 3.04 (s, 3H), 2.60 (t, 1H, J=5.2 Hz)。

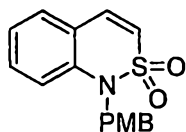
製法 20: N-(2-甲醯基苯基)甲烷磺醯胺



標題化合物係根據 WO 2008/073956 A2 所述之方法合成。將二氧化錳(85% Aldrich, 17 公克)添加至無水二氯甲

烷(68 毫升)中的 N-(2-(羥甲基)苯基)甲烷磺醯胺(3.44 公克, 17.1 毫莫耳)之溶液中且將混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。添加額外的二氧化錳(1.6 公克)且將混合物在 30°C 下攪拌 8 小時。將混合物經由以二氯甲烷清洗之矽藻土過濾且將有機溶液濃縮。將粗製殘餘物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 40-60% 之乙酸乙酯), 得到白色固體(2.1 公克, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 10.59 (br s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.75-7.59 (m, 3H) 7.28-7.23 (t, 1H, J=7.5 Hz), 3.12 (s, 3H)。

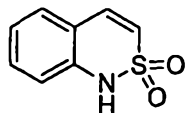
製法 21: 1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-苯並[c][1,2]噻吡2,2-二氧化物



標題化合物係根據 WO 2008/073956 A2 所述之方法合成。將碳酸鉀(6.5 公克, 20 毫莫耳)及 4-甲氧基苯甲基氯(2.7 毫升, 20 毫莫耳)添加至無水乙腈(45 毫升)中的 N-(2-甲醯基苯基)甲烷磺醯胺(2.0 公克, 10 毫莫耳)之溶液中。將混合物加熱至 50°C 且攪拌 48 小時, 以乙酸乙酯稀釋, 經由矽藻土過濾且濃縮。將粗製產物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 50-100% 之二氯甲烷), 得到產物(0.9 公克, 31%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.40-7.32 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.85-6.81 (m,

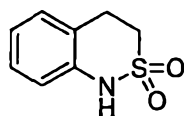
3H), 5.15 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)。

製法 22：1H-苯並[c][1,2]噻吡2,2-二氧化物



標題化合物係根據 WO 2008/073956 A2 所述之方法合成。將三氟乙酸(18 毫升)添加至無水二氯甲烷中的 1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-苯並[c][1,2]噻吡2,2-二氧化物(0.9 公克, 3 毫莫耳)之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 5 小時且接著在減壓下濃縮。將粗製產物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 25-70% 之乙酸乙酯), 得到白色固體(0.6 公克, 72%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.20-7.14 (dt, 1H, J=1.2, 7.5 Hz), 7.02-6.99 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.78-6.75 (dd, 1H, J=2.4, 10.5Hz)。

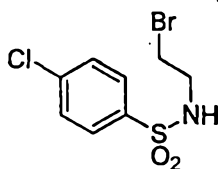
製法 23：3,4-二氫-1H-苯並[c][1,2]噻吡2,2-二氧化物



將無水甲醇(6 毫升)中的 1H-苯並[c][1,2]噻吡2,2-二氧化物(0.381 公克, 2.1 毫莫耳)及 10% 之鈀/碳(0.05 公克)

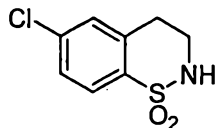
之溶液放置在以氫氣填充之氣球下且在室溫下攪拌 17 小時。將混合物經由矽藻土過濾且濃縮，得到白色固體 (0.366 公克，95%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.25-7.16 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.76-6.73 (d, 1H, J=8.4 Hz), 3.51-3.46 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.34-3.29 (br t, 1H, J=6.9 Hz)。

製法 24：N-(2-溴乙基)-4-氯苯磺醯胺



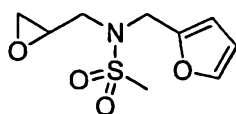
將 N,N-二異丙基乙胺 (8.6 毫升，52.1 毫莫耳) 緩慢添加至 0°C 下在無水二氯甲烷 (50 毫升) 中的 4-氯苯磺醯氯 (5.0 公克，23.7 毫莫耳) 及 2-溴乙胺氫溴酸鹽 (5.4 公克，26.3 毫莫耳) 之攪拌混合物中且將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物以水、2N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸鈉和飽和水性氯化鈉連續清洗。將有機層乾燥 (無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮，以供給白色固體 (7 公克，99%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.52 (d, 2H, J=8.7 Hz), 4.96 (s, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H)。

製法 25：6-氯-3,4-二氫-2H-苯並[e][1,2]噻吡1,1-二氧化物



將 N-(2-溴乙基)-4-氯苯磺醯胺 (2.80 公克，9.4 毫莫耳) 及無水苯 (50 毫升) 裝入配備有冷凝器及橡膠隔板的雙頸燒瓶中。將反應容器脫氣且以氬氣回充，並接著加熱至回流。在回流下使用注射幫浦經 8 小時緩慢添加在無水苯 (25 毫升) 中的氫化三丁基錫 (5.05 毫升，18.8 毫莫耳) 及 2,2'-偶氮雙 (2-甲基丙腈) (0.77 公克，4.7 毫莫耳) 之溶液且將混合物再回流 12 小時。在冷卻之後，將反應混合物濃縮且將殘餘物以矽膠管柱層析術 (在二氯甲烷中的 0-40% 之乙酸乙酯) 及接著以製備性 TLC (1:2 之己烷中的乙酸乙酯) 純化，以供給成為白色泡沫的純產物 (0.085 公克，4%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 7.37 (dd, 1H,  $J=8.1, 2.1$  Hz), 7.26 (s, 1H), 4.47 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz), 3.83 (dt, 2H,  $J=7.5, 6.0$  Hz), 3.00 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz)。

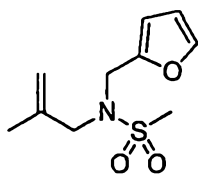
製法 26：N-(呋喃-2-基甲基)-N-(環氧乙烷-2-基甲基)甲烷磺醯胺



將氫化鈉 (60% 之礦油懸浮液，0.524 公克，13.1 毫莫耳) 分批添加至 38 毫升無水 N,N-二甲基甲醯胺 (38 毫升) 中

的 N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺醯胺 (2.0 公克, 11.4 毫莫耳) 之 0℃ 溶液中, 容許所得混合物溫熱至室溫且攪拌 1 小時。緩慢添加表溴醇 (1.2 毫升, 14.3 毫莫耳), 且將反應在室溫下攪拌 3 小時及在 70℃ 下攪拌 16 小時。將反應冷卻, 以乙酸乙酯稀釋且以兩次水和一次飽和水性氯化鈉溶液連續清洗。將有機層乾燥 (無水硫酸鈉), 過濾且在減壓下濃縮。將粗製殘餘物以矽膠管柱層析術純化 (在己烷中的 25-60% 之乙酸乙酯), 得到淡黃色液體 (2.2 公克, 84%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.40-7.39 (m, 1H), 6.37-6.35 (m, 2H), 4.64-4.50 (br dd, 2H, J=25.8, 16.5 Hz), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H)。ESI (m/z): 232.0 (M+H)。

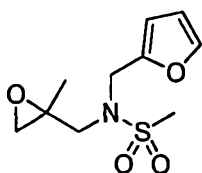
製法 27: N-(呋喃-2-基甲基)-N-(2-甲基烯丙基)甲烷磺醯胺



將氫化鈉 (60% 之礦油懸浮液, 0.284 公克, 7.1 毫莫耳) 分批添加至無水 N,N-二甲基甲醯胺 (12 毫升) 中的 N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺醯胺 (1.0 公克, 5.7 毫莫耳) 之攪拌溶液中, 將其以外部冰浴保持在 0℃。移除冰浴且將混合物在周圍溫度下攪拌 50 分鐘。添加一份 3-溴-2-甲基丙烷

(1.15 公克，8.6 毫莫耳)且將所得混合物在 65℃ 下攪拌隔夜，然後以乙酸乙酯稀釋。將有機層以水和飽和水性氯化鈉溶液連續清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮。將粗製材料以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 0-50% 之乙酸乙酯)，得到澄清液體(1.24 公克，95%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.41-7.40 (m, 1H), 6.38-6.34 (m, 1H), 6.29-6.28 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)。

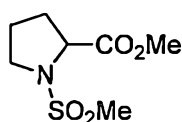
製法 28：N-(呋喃-2-基甲基)-N-((2-甲基環氧乙烷-2-基)甲基)甲烷磺醯胺



將 3-氯過苯甲酸(70%，2.1 公克，8.6 毫莫耳)添加至無水二氯甲烷(20 毫升)中的 N-(呋喃-2-基甲基)-N-(2-甲基烯丙基)甲烷磺醯胺(1.0 公克，4.3 毫莫耳)之攪拌溶液中。將混合物在周圍溫度下攪拌 2 小時及在 40℃ 下攪拌 18 小時。將混合物以二氯甲烷稀釋且以飽和水性亞硫酸鈉、飽和水性碳酸氫鈉和飽和水性氯化鈉溶液連續清洗。將有機層乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮。將粗製殘餘物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 10-60% 之乙酸乙酯)，得到澄清油(0.278 公克，26%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,

300 MHz)  $\delta$  7.40-7.35 (dd, 1H,  $J=0.9, 1.8$  Hz), 6.33-6.30 (m, 2H), 4.52-4.51 (m, 2H), 3.48-3.43 (d, 1H,  $J=15$  Hz), 3.13-3.09 (d, 1H,  $J=15$  Hz), 2.73-2.72 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.70 (s, 3H), 2.62-2.61 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 1.35 (s, 3H)。

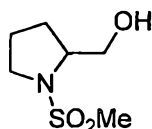
製法 29：1-(甲基磺醯基)吡咯啉-2-羧酸甲酯



將甲烷磺醯氯(2.3 毫升，30 毫莫耳)緩慢添加至無水二氯甲烷(75 毫升)中的 D/L-脯氨酸甲酯鹽酸鹽(5.0 公克，30.2 毫莫耳)及三乙胺(8.4 毫升，60 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應在周圍溫度下攪拌隔夜且接著以乙酸乙酯稀釋。將有機層以水、兩次 1N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉和飽和水性氯化鈉溶液連續清洗，乾燥(無水硫酸鈉)且過濾。將溶液在減壓下濃縮，得到成為黃褐色液體的所欲產物(4.45 公克，72%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.53-4.49 (dd, 1H,  $J=8.7, 3.6$  Hz), 3.75 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 3H)。

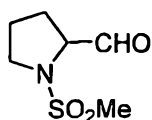
製法 30：(1-(甲基磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇





將無水四氫呋喃(10 毫升)中的 1-(甲基磺醯基)吡咯啉-2-羧酸甲酯(1.1 公克, 4.6 毫莫耳)緩慢添加至以外部冰浴保持在 0℃ 之無水四氫呋喃(10 毫升)中的氫化鋰鋁(0.259 公克, 6.8 毫莫耳)之攪拌懸浮液中。在 15 分鐘之後, 移除冰浴, 且容許反應溫熱至周圍溫度及再攪拌 1 小時。將混合物冷卻至 0℃ 且逐滴添加水(1 毫升), 接著添加 15% 之水性氫氧化鈉(1 毫升)和水(3 毫升)。將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘, 接著添加硫酸鎂且再攪拌。將混合物經由矽藻土過濾, 以醚清洗三次且將合併的有機部分在減壓下濃縮, 以供給黃色油(0.7 公克, 77%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3.78-3.57 (m, 3H), 3.49-3.36 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.64 (br s, 1H), 2.09-1.82 (m, 4H)。

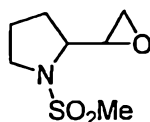
製法 31: 1-(甲基磺醯基)吡咯啉-2-甲醛



將迪斯-馬丁過碘烷(1.7 公克, 4 毫莫耳)添加至無水二氯甲烷(20 毫升)中的(1-(甲基磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(0.570 公克, 3.18 毫莫耳)之溶液中。將反應攪拌 24 小時且添加第二部分的迪斯-馬丁過碘烷(1 公克, 2.3 毫莫

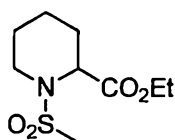
耳)。將所得懸浮液攪拌 24 小時，過濾且濃縮。將粗製殘餘物以矽膠管柱層析術純化(在二氯甲烷中的 1-15% 之乙酸乙酯)，以提供白色蠟狀固體(0.44 公克，78%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  9.58 (d, 1H, J=1.2 Hz), 4.25-4.20 (td, 1H, J= 6.9, 1.2 Hz), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H)。

製法 32：1-(甲基磺醯基)-2-(環氧乙烷-2-基)吡咯啉



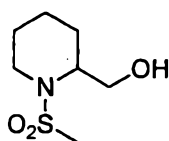
將無水二甲亞碲(0.750 毫升)添加至碘化三甲基亞碲鎂鹽(0.187 公克，0.85 毫莫耳)及氫化鈉(60%之礦油懸浮液，0.034 公克，0.85 毫莫耳)中且將所得懸浮液攪拌 1 小時。將無水四氫呋喃(1 毫升)中的 1-(甲基磺醯基)吡咯啉-2-甲醛(0.100 公克，0.56 毫莫耳)添加至攪拌溶液中且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加飽和水性氫化鈉(3 毫升)且將混合物以乙酸乙酯萃取(3 × 30 毫升)。將合併的有機物乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在減壓下濃縮，得到含有粗製產物之二甲亞碲溶液(0.473 公克)，將其直接用於下一步驟中。

製法 33：1-(甲基磺醯基)哌啶-2-羧酸乙酯



將甲磺醯氯(4.0 公克，35 毫莫耳)緩慢添加至無水二氯甲烷(88 毫升)中的甲基吡啶酸乙酯(pipecolinate)(5.5 公克，35 毫莫耳)及三乙胺(4.9 毫升，35 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應在周圍溫度下攪拌隔夜且接著以乙酸乙酯稀釋。將有機層以水、兩次 1N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉和飽和水性氯化鈉溶液連續清洗，乾燥(無水硫酸鈉)且過濾。將溶液在減壓下濃縮，得到成為黃褐色液體的所欲產物(6.9 公克，84%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 4.72-4.71(br d, 1H, J=3.6 Hz), 4.24-4.16 (qd, 2H, J=6.9, 2.6 Hz), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.22-3.13 (td, 1H, J=12.3, 3.0 Hz), 2.93 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 1H), 1.83-1.51 (m, 5H), 1.32-1.27 (td, 3H, J=7.0, 0.6 Hz), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 3H)。ESI (m/z): 235.9 (M+H)。

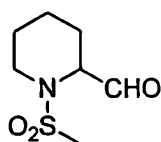
製法 34：(1-(甲磺醯基)吡啶-2-基)甲醇



將無水四氫呋喃(40 毫升)中的 1-(甲磺醯基)吡啶-2-羧酸乙酯(6.9 公克，29.3 毫莫耳)緩慢添加至以外冰浴

保持在 0°C 之無水四氫呋喃(80 毫升)中的氫化鋰鋁(1.5 公克, 40 毫莫耳)之攪拌懸浮液中。在 15 分鐘之後, 移除冰浴, 容許反應溫熱至周圍溫度且再攪拌 4.5 小時。將混合物冷卻至 0°C, 且逐滴添加水(1.5 毫升)及接著添加水性氫氧化鈉(1.5 毫升)和水(4.5 毫升)。將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘, 接著添加硫酸鎂且再攪拌。將混合物經由矽藻土過濾, 以醚清洗三次且將合併的有機部分在減壓下濃縮。將粗製殘餘物通過以乙酸乙酯清洗的矽膠墊, 得到成為澄清液體的所欲產物(4.9 公克, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 4.06-4.03 (m, 1H), 3.96-3.92 (dd, 1H, J=11.1, 9.3 Hz), 3.73-3.68 (br d, 1H, J=14.1 Hz), 3.61-3.56 (dd, 1H, J=11.1, 4.8 Hz), 3.12-3.03 (br t, 1H, J=12.1 Hz), 2.96 (s, 3H), 2.17 (br s, 1H), 1.74-1.47 (m, 6H)。

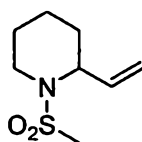
製法 35: 1-(甲基磺醯基)哌啶-2-甲醛



將迪斯-馬丁過碘烷(21 公克, 50 毫莫耳)添加至無水二氯甲烷(125 毫升)中的(1-(甲基磺醯基)哌啶-2-基)甲醇(4.9 公克, 25.4 毫莫耳)之溶液中。將反應攪拌 24 小時, 過濾且在真空中濃縮。將粗製殘餘物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 25-75% 之乙酸乙酯), 以提供白色蠟狀固

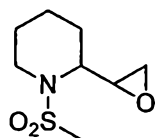
體 (1.1 公克，24% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.56 (s, 1H), 4.61-4.58 (br d, 1H, J=6.3 Hz), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.13-3.04 (td, 1H, J=12.0, 3.2 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.89-1.55 (m, 4H), 1.27-1.21 (m, 1H)。

製法 36：1-(甲基磺醯基)-2-乙烯基哌啶



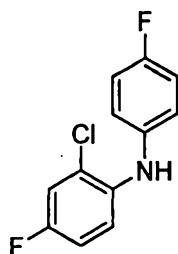
將正丁基鋰(在己烷中的 2.5N，1.96 毫升，4.92 毫莫耳)添加至無水四氫呋喃(10 毫升)中的溴化三苯基鎂(1.76 公克，4.92 毫莫耳)之冷懸浮液中，將其以外部冷浴保持在 -78°C。容許混合物溫熱至 0°C 且攪拌 1 小時，接著冷卻至 -78°C。添加在無水四氫呋喃(5 毫升)中的 1-(甲基磺醯基)哌啶-2-甲醛(0.626 公克，3.28 毫莫耳)。將所得混合物在 -78°C 下攪拌 10 分鐘，接著溫熱至 0°C 且攪拌 3 小時。添加飽和水性氯化鈉(10 毫升)且將混合物以乙酸乙酯萃取 (3 × 50 毫升)。將合併的有機物乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在減壓下濃縮。將粗製殘餘物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 25-70% 之乙酸乙酯)，以提供澄清油(0.369 公克，60%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.08-5.97 (m, 1H), 5.33-5.26 (m, 2H), 4.52 (br s, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.86-1.55 (m, 6H)。

## 製法 37：1-(甲基磺醯基)-2-(環氧乙烷-2-基)哌啶



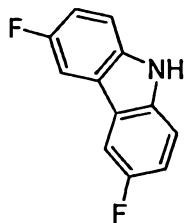
將純化之 3-氯過苯甲酸(100%，1.0 公克，6 毫莫耳)添加至無水二氯甲烷(10 毫升)中的 1-(甲基磺醯基)-2-乙烯基哌啶(0.369 公克，2.0 毫莫耳)之溶液中。將反應在室溫下攪拌 65 小時。將反應混合物過濾，添加飽和水性亞硫酸鈉且將兩相溶液攪拌 5 分鐘。將混合物以乙酸乙酯稀釋且將有機層以飽和水性碳酸氫鈉和飽和水性氯化鈉溶液連續清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮。將粗製產物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 30-60% 之乙酸乙酯)，得到白色半固體(0.128 公克，31%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3.78-3.74 (br d, 1H, J=13.2 Hz), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.88-2.85 (dd, 1H, J=4.8, 4.2 Hz), 2.68-2.66 (dd, 1H, J=4.8, 2.6 Hz), 1.81-1.60 (m, 6H)。ESI (m/z): 205.9 (M+H)。

## 製法 38：2-氯-4-氟-N-(4-氟苯基)苯胺



將 1-溴-4-氟苯(6.011 公克，34.4 毫莫耳)、2-氯-4-氟苯胺(5.000 公克，34.3 毫莫耳)、Xantphos (0.795 公克，1.4 毫莫耳)、無水甲苯(200 毫升)及第三丁醇鈉(4.952 公克，51.5 毫莫耳)裝入圓底燒瓶中。將混合物脫氣及以氮氣填充，接著添加參(二亞苯甲基丙酮)二鈾(0)(0.944 公克，1.0 毫莫耳)且將反應在氮氣下於 100℃ 下攪拌 16 小時。在冷卻至室溫之後，將混合物經由矽藻土過濾且將濾餅以二氯甲烷清洗。將過濾物濃縮且將殘餘物以矽膠層析術純化(0-20% 之乙酸乙酯/己烷)，以供給淡黃色油(5.63 公克，68%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14 (dd, 1H, J = 8.4, 3.0 Hz), 7.12-6.98 (m, 5H), 6.88 (td, 1H, J = 8.7, 3.0 Hz), 5.80 (br s, 1H)。

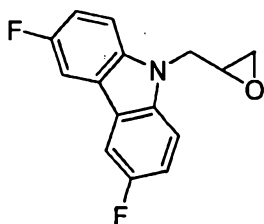
製法 39：3,6-二氟-9H-吡啶



將第三丁醇鈉(7.218 公克，75.1 毫莫耳)、2-氯-4-氟-N-(4-氟苯基)苯胺(3.600 公克，15.0 毫莫耳)、四氟硼酸三-第三丁基磷(0.305 公克，1.1 毫莫耳)、二乙酸鈾(0.169 公克，0.8 毫莫耳)及無水 1,4-二噁烷(80 毫升)裝入反應管

中。將管在氮氣下密封且在 110℃ 之油浴中加熱 20 小時。在冷卻至室溫之後，將混合物以 2M 水性氫氯酸(90 毫升)處理且以二氯甲烷萃取(3 × 50 毫升)。將合併的有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(20-50%之二氯甲烷/己烷)。將固體以己烷沖洗且乾燥，以供給成爲白色粉末的純化合物(1.1 公克，36%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (br s, 1H), 7.67 (dd, 2H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.36 (dd, 2H, J = 8.7, 4.2 Hz), 7.19 (td, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz)。

製法 40：3,6-二氟-9-(環氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶

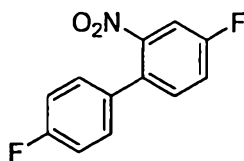


將 85%之氫氧化鉀(0.195 公克，3.0 毫莫耳)添加至 0℃ 下在 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)中的 3,6-二氟-9H-吡啶(0.500 公克，2.5 毫莫耳)之攪拌溶液中且將混合物攪拌 1 小時。添加表溴醇(0.407 毫升，4.9 毫莫耳)，將混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物分溶在水與乙酸乙酯之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(10-50%之二氯甲烷/己烷)，以供給成爲白色固體的



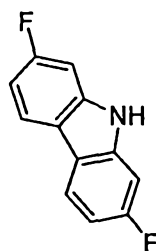
所欲產物(0.575 公克，90%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (dd, 2H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.39 (dd, 2H, J = 9.0, 3.9 Hz), 7.24 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.68 (dd, 1H, J = 15.9, 3.0 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 15.9, 5.1 Hz), 3.35 (m, 1H), 2.84 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 2.55 (dd, 1H, J = 4.8, 2.4 Hz)。

製法 41：4,4'-二氟-2-硝基-1,1'-聯苯



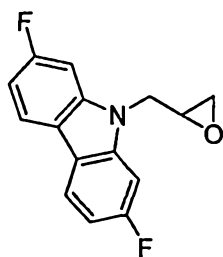
將水(10 毫升)中的 2-氟-5-氟硝基苯(0.878 公克，5.0 毫莫耳)、4-氟苯基硼酸(0.770 公克，5.5 毫莫耳)、碳酸鈉(1.590 公克，15.0 毫莫耳)、二乙酸鈣(0.045 公克，0.2 毫莫耳)、溴化四丁銨(1.612 公克，5.0 毫莫耳)裝入微波反應容器中。將混合物在微波反應器加熱至 165℃ 經 10 分鐘。將反應冷卻至室溫且倒入二乙醚及 0.1N 水性氫氧化鈉中。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(10-30%之二氯甲烷/己烷)，得到成為黃色固體的所欲產物(0.61 公克，52%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.61 (dd, 1H, J = 8.1, 2.7 Hz), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 2H)。

## 製法 42：2,7-二氟-9H-咔唑



將無水 1,2-二氯苯(5 毫升)中的 4,4'-二氟-2-硝基-1,1'-聯苯(0.580 公克，2.5 毫莫耳)及三苯膦(1.617 公克，6.2 毫莫耳)之溶液在微波反應器中加熱至 175°C 經 4 小時。將混合物冷卻至室溫且在高真空下濃縮成黑色殘餘物。將粗製產物以矽膠層析術純化(5-50%之二氯甲烷/己烷)，以供給成爲淺棕色粉末的產物(0.41 公克，82%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.10 (br s, 1H), 7.93 (dd, 2H, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.11 (dd, 2H, J = 9.3, 2.4 Hz), 6.99 (ddd, 2H, J = 9.6, 9.0, 2.4 Hz)。

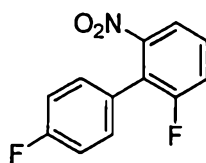
## 製法 43：2,7-二氟-9-(環氧乙烷-2-基甲基)-9H-咔唑



將 85%之氫氧化鉀(0.156 公克，2.4 毫莫耳)添加至 0 °C 下在 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)中的 2,7-二氟-9H-咔唑

(0.400 公克，2.0 毫莫耳)之攪拌溶液中且將混合物攪拌 1 小時。添加表溴醇(0.326 毫升，3.9 毫莫耳)，將混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物分溶在水與乙酸乙酯之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(10-50%之二氯甲烷/己烷)，以供給成爲白色固體的所欲產物(0.47 公克，92%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (dd, 2H, J = 8.4, 5.4 Hz), 7.14 (dd, 2H, J = 9.9, 2.4 Hz), 6.99 (td, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 4.60 (dd, 1H, J = 15.9, 2.7 Hz), 4.25 (dd, 1H, J = 15.9, 5.1 Hz), 3.35 (m, 1H), 2.86 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 2.57 (dd, 1H, J = 4.8, 2.7 Hz)。

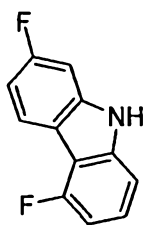
製法 44：2,4'-二氟-6-硝基-1,1'-聯苯



將水(10 毫升)及 1,4-二噁烷(1 毫升)中的 2-氟-3-氟硝基苯(1.500 公克，8.5 毫莫耳)、4-氟苯基硼酸(1.315 公克，9.4 毫莫耳)、碳酸鈉(2.717 公克，25.6 毫莫耳)、二乙酸鈣(0.077 公克，0.3 毫莫耳)、溴化四丁銨(2.755 公克，8.5 毫莫耳)裝入微波反應容器中。將混合物在微波反應容器中加熱至 100℃ 經 1 小時。將反應冷卻至室溫且倒入二乙醚及 0.1N 水性氫氧化鈉中。將有機層以飽和水性

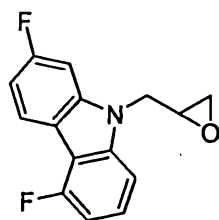
氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(10-30%之二氯甲烷/己烷)，得到成為黃色固體的所欲產物(1.15 公克，57%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.70 (dt, 1H,  $J = 8.4, 1.5$  Hz), 7.51 (td, 1H,  $J = 8.4, 5.4$  Hz), 7.41 (td, 1H,  $J = 8.4, 1.2$  Hz), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 2H)。

製法 45：2,5-二氟-9H-咔唑



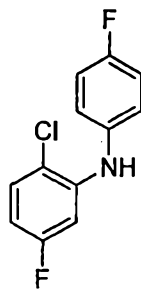
將無水 1,2-二氯苯(2 毫升)中的 2,4'-二氟-6-硝基-1,1'-聯苯(1.100 公克，4.7 毫莫耳)及三苯膦(3.067 公克，11.7 毫莫耳)之溶液在微波反應器中加熱至  $175^\circ\text{C}$  經 4 小時。將混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮。接著將粗製殘餘物以矽膠層析術純化(5-50%之二氯甲烷/己烷)，以供給成為白色固體的產物(0.84 公克，88%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.17 (br s, 1H), 8.12 (dd, 1H,  $J = 8.7, 5.1$  Hz), 7.33 (td, 1H,  $J = 8.1, 5.1$  Hz), 7.20 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.12 (dd, 1H,  $J = 9.3, 2.4$  Hz), 7.02 (td, 1H,  $J = 9.3, 2.4$  Hz), 6.93 (dd, 1H,  $J = 9.6, 7.8$  Hz)。

## 製法 46：2,5-二氟-9-(環氧乙烷-2-基甲基)-9H-呋啶



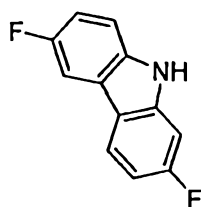
將 85% 之氫氧化鉀(0.207 公克，3.1 毫莫耳)添加至 0 °C 下在 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)中的 2,5-二氟-9H-呋啶(0.530 公克，2.6 毫莫耳)之攪拌溶液中且將混合物攪拌 1 小時。添加表溴醇(0.432 毫升，5.2 毫莫耳)，將混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物分溶在水與乙酸乙酯之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(10-50%之二氯甲烷/己烷)以供給成為白色固體的所欲產物(0.59 公克，87%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (dd, 1H, J = 8.7, 5.7 Hz), 7.38 (td, 1H, J = 8.1, 5.4 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 9.6, 2.1 Hz), 7.03 (ddd, 1H, J = 9.6, 9.0, 2.4 Hz), 6.95 (ddd, 1H, J = 9.9, 8.1, 0.6 Hz), 4.64 (dd, 1H, J = 15.9, 3.0 Hz), 4.31 (dd, 1H, J = 15.9, 5.1 Hz), 3.36 (m, 1H), 2.85 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 2.57 (dd, 1H, J = 4.5, 2.4 Hz)。

## 製法 47：2-氯-5-氟-N-(4-氟苯基)苯胺



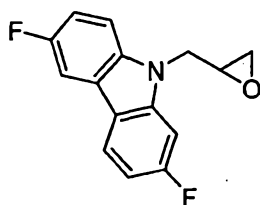
將 1-溴-4-氟苯(4.809 公克, 27.5 毫莫耳)、2-氯-5-氟苯胺(4.000 公克, 27.5 毫莫耳)、Xantphos (0.636 公克, 1.1 毫莫耳)、無水甲苯(100 毫升)及第三丁醇鈉(3.961 公克, 41.2 毫莫耳)裝入圓底燒瓶中。將混合物脫氣及以氬氣填充, 接著添加參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) (0.755 公克, 0.8 毫莫耳)且將反應在氬氣下於 110°C 下攪拌 5 小時。在冷卻至室溫之後, 將混合物以水處理且以二乙醚萃取。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鎂), 過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(0-20%之乙酸乙酯/己烷), 以供給成為無色油的產物(5.75 公克, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (dd, 1H, J = 9.0, 5.4 Hz), 7.23-7.03 (m, 4H), 6.71 (dd, 1H, J = 10.8, 2.4 Hz), 6.47 (td, 1H, J = 8.1, 3.0 Hz), 6.09 (br s, 1H)。

製法 48: 2,6-二氟-9H-咔唑



將第三丁醇鈉(11.429 公克, 118.9 毫莫耳)、2-氯-5-氟-N-(4-氟苯基)苯胺(5.700 公克, 23.8 毫莫耳)與無水1,4-二噁烷(120 毫升)之混合物脫氣且以氬氣回充。添加四氟硼酸三-第三丁基磷(0.483 公克, 1.7 毫莫耳)及二乙酸鈮(0.267 公克, 1.2 毫莫耳)且將混合物在 110°C 之油浴中攪拌 20 小時。在冷卻至室溫之後, 將混合物以 2M 水性氫氯酸(90 毫升)處理且以二氯甲烷萃取(3 × 50 毫升)。將合併的有機層以飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(20-50%之二氯甲烷/己烷)。將固體以己烷沖洗且乾燥, 以供給成爲白色粉末的純化合物(0.80 公克, 17%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (br s, 1H), 7.94 (dd, 1H, J = 8.7, 5.7 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 9.0, 4.5 Hz), 7.14 (td, 1H, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.11 (dd, 1H, J = 9.3, 2.4 Hz), 6.98 (ddd, 1H, J = 9.3, 8.4, 2.4 Hz)。

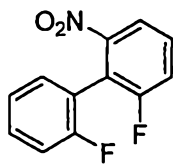
製法 49: 2,6-二氟-9-(環氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶



將 85% 之氫氧化鉀(0.179 公克, 2.7 毫莫耳)添加至 0 °C 下在 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)中的 2,6-二氟-9H-吡啶(0.460 公克, 2.3 毫莫耳)之攪拌溶液中且將混合物攪拌 1

小時。添加表溴醇(0.375 毫升, 4.5 毫莫耳), 將混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物分溶在水與乙酸乙酯之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(10-50%之二氯甲烷/己烷), 以供給成爲白色固體的所欲產物(0.55 公克, 94%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (dd, 1H,  $J = 8.7, 5.7$  Hz), 7.68 (dd, 1H,  $J = 8.7, 2.7$  Hz), 7.38 (dd, 1H,  $J = 8.7, 4.2$  Hz), 7.20 (td, 1H,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.13 (dd, 1H,  $J = 9.9, 2.1$  Hz), 6.98 (ddd, 1H,  $J = 9.6, 9.0, 2.4$  Hz), 4.64 (dd, 1H,  $J = 15.9, 2.7$  Hz), 4.29 (dd, 1H,  $J = 15.9, 5.1$  Hz), 3.35 (m, 1H), 2.85 (t, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.56 (dd, 1H,  $J = 4.8, 2.4$  Hz)。

製法 50 : 2,2'-二氟-6-硝基-1,1'-聯苯

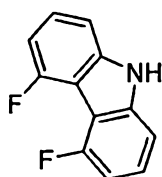


將肆(三苯膦)鈀(0)(0.394 公克, 0.3 毫莫耳)添加至氬氣下的 2-溴-3-氟硝基苯(1.500 公克, 6.8 毫莫耳)、2-氟苯基硼酸(1.145 公克, 8.2 毫莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(50 毫升)及 2.0 M 水性碳酸鉀(10 毫升)之溶液中。將混合物在  $110^\circ\text{C}$  下攪拌 16 小時。在冷卻至室溫之後, 將混合物以乙酸乙酯(100 毫升)稀釋且以飽和水性氯化鈉清洗, 乾



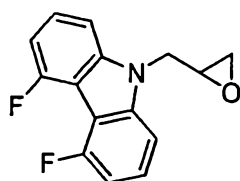
燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(0-30%之二氯甲烷/己烷)，以供給淡黃色固體(0.780 公克，49%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (dt, 1H, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.56 (td, 1H, J = 8.1, 5.7 Hz), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.35-7.15 (m, 3H)。

製法 51：4,5-二氟-9H-咔唑



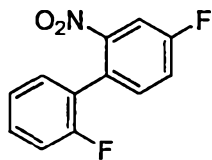
將無水 1,2-二氯苯(1.5 毫升)中的 2,2'-二氟-6-硝基-1,1'-聯苯(0.740 公克，3.1 毫莫耳)及三苯膦(2.063 公克，7.9 毫莫耳)之溶液在微波反應器中加熱至 175°C 經 3 小時。將混合物冷卻至室溫且以矽膠層析術純化(5-50%之二氯甲烷/己烷)，以供給成爲白色固體的產物(0.28 公克，44%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.26 (br s, 1H), 7.39 (tt, 2H, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.97 (dt, 2H, J = 8.1, 5.1 Hz)。

製法 52：4,5-二氟-9-(環氧乙烷-2-基甲基)-9H-咔唑



將 85% 之氫氧化鉀(0.105 公克, 1.6 毫莫耳)添加至 0 °C 下在 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)中的 4,5-二氟-9H-吡啶(0.270 公克, 1.3 毫莫耳)之攪拌溶液中且將混合物攪拌 1 小時。添加表溴醇(0.220 毫升, 2.7 毫莫耳), 將混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 4 小時。將混合物分溶在水與乙酸乙酯之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(10-50% 之二氯甲烷/己烷), 以供給成爲白色固體的所欲產物(0.315 公克, 91%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (tt, 2H, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.99 (dt, 2H, J = 9.9, 4.2 Hz), 4.68 (dd, 1H, J = 15.9, 3.0 Hz), 4.38 (dd, 1H, J = 15.9, 5.1 Hz), 3.37 (m, 1H), 2.85 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 2.57 (dd, 1H, J = 4.5, 2.4 Hz)。

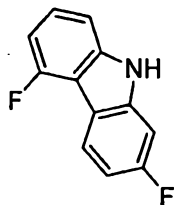
製法 53: 2',5-二氟-2-硝基-1,1'-聯苯



將肆(三苯膦)鈀(0)(0.394 公克, 0.3 毫莫耳)添加至氬氣下的 2-溴-4-氟硝基苯(1.500 公克, 6.8 毫莫耳)、2-氟苯基硼酸(1.145 公克, 8.2 毫莫耳)、N,N-二甲基乙醯胺(50 毫升)及 2.0 M 水性碳酸鉀(10 毫升)之溶液中。將混合物

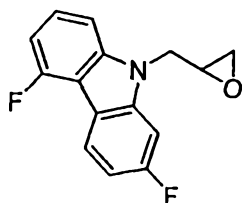
在 110°C 下攪拌 6 小時。在冷卻至室溫之後，將混合物分溶在乙酸乙酯(100 毫升)與水之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(0-30%之二氯甲烷/己烷)，以供給淺黃色油(1.5 公克，94%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (dd, 1H, J = 9.0, 5.1 Hz), 7.44 (m, 1H), 7.34 (td, 1H, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.31-7.10 (m, 4H)。

製法 54：3,5-二氟-9H-吡啶



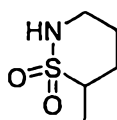
將無水 1,2-二氯苯(5 毫升)中的 2',5-二氟-2-硝基-1,1'-聯苯(1.400 公克，6.0 毫莫耳)及三苯膦(3.903 公克，14.9 毫莫耳)之溶液在微波反應器中加熱至 175°C 經 4 小時。將混合物冷卻至室溫且以矽膠層析術純化(5-50%之二氯甲烷/己烷)，以供給成為淺棕色固體的產物(0.62 公克，51%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.12 (br s, 1H), 7.87 (dd, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H, J = 10.2, 8.1 Hz)。

製法 55：3,5-二氟-9-(環氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶



將 85% 之氫氧化鉀(0.117 公克，1.8 毫莫耳)添加至 0 °C 下在 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)中的 3,5-二氟-9H-卡唑(0.300 公克，1.5 毫莫耳)之攪拌溶液中且將混合物攪拌 1 小時。添加表溴醇(0.244 毫升，3.0 毫莫耳)，將混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 4 小時。將混合物分溶在水與乙酸乙酯之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(10-50% 之二氯甲烷/己烷)，以供給成為灰白色固體的所欲產物(0.36 公克，94%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (dd, 1H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H, J = 9.9, 7.8 Hz), 4.68 (dd, 1H, J = 15.9, 3.0 Hz), 4.35 (dd, 1H, J = 15.9, 5.1 Hz), 3.36 (m, 1H), 2.85 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 2.56 (dd, 1H, J = 4.5, 2.7 Hz)。

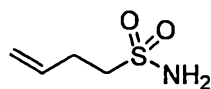
製法 56：6-甲基-1,2-噻吡啶1,1-二氧化物



將乙烷磺醯氯(2.967 公克，23.1 毫莫耳)緩慢添加至 0

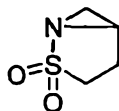
$^{\circ}\text{C}$  下在無水乙腈(60 毫升)及三乙胺(7.056 毫升, 50.8 毫莫耳)中的 3-氯丙胺鹽酸鹽(3.000 公克, 23.1 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。以過濾移除三乙胺鹽酸鹽且將濾餅以四氫呋喃清洗。將過濾物濃縮, 將殘餘物溶解在乙酸乙酯中且以飽和水性碳酸氫鈉和飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且濃縮, 以供給鹵基磺醯胺中間物(4.35 公克), 將其溶解在無水四氫呋喃(60 毫升)中且冷卻至  $-30^{\circ}\text{C}$ 。在添加二異丙胺(0.584 公克, 5.8 毫莫耳)及 1,10-啡啉(0.010 公克)之後, 經由滴液漏斗經 30 分鐘期間緩慢添加在己烷中的  $n\text{-BuLi}$  溶液(50 毫莫耳, 2.5 M), 維持  $-30^{\circ}\text{C}$  至  $-10^{\circ}\text{C}$  之內部溫度。將所得溶液經 2 小時緩慢溫熱至  $0^{\circ}\text{C}$ 。在  $0^{\circ}\text{C}$  下再 2 小時之後, 將反應以添加 2N 水性氫氯酸(pH 調整至 5)中止。在添加飽和水性氯化鈉之後, 將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鎂), 過濾且濃縮, 以供給成爲黃色油的產物(2.73 公克, 79%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.20 (br s, 1H), 3.54-3.28 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.41 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz)。

製法 57: 丁-3-烯-1-磺醯胺



將水(15 毫升)中的 4-溴-1-丁烯(3.000 公克, 22.2 毫莫耳)與亞硫酸鈉(3.356 公克, 26.6 毫莫耳)之混合物在回流下加熱 16 小時。在冷卻至室溫之後, 將水溶液以二乙醚清洗且在真空中濃縮, 以供給白色粉末, 將其在真空下於 100°C 下乾燥, 得到粗製丁-3-烯-1-磺酸與鹽之混合物(約 6.2 公克), 接著將其以磷醯氯(20.7 毫升, 222.2 毫莫耳)處理。將混合物在 130°C 下加熱 6 小時且接著濃縮。將殘餘物以乙腈(50 毫升)處理且在 0°C 下緩慢引入氨氣。將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時, 接著以水稀釋且以乙酸乙酯萃取(100 毫升)。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且濃縮, 以供給黃色油(2.1 公克, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.85 (m, 1H), 5.19 (d, 1H, J = 17.4 Hz), 5.15 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 4.69 (br s, 2H), 3.24 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.65 (q, 2H, J = 7.5 Hz)。

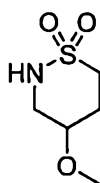
製法 58: 2-硫雜-1-氮雜雙環[3.1.0]己烷 2,2-二氧化物



將乙酸銻(II)(0.80 公克)添加至氫氣及室溫下的丁-3-烯-1-磺醯胺(1.300 公克, 9.6 毫莫耳)、氧碘基苯二乙酸酯(3.252 公克, 10.1 毫莫耳)、氧化鋁(1.030 公克, 10.1 毫莫耳)與二氯甲烷(50 毫升)之混合物中。將所得懸浮液在 40°C 下劇烈攪拌 5 小時。將混合物經由矽藻土墊過濾且將

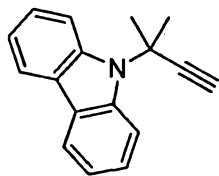
濾餅以二氯甲烷清洗。將過濾物蒸發且將殘餘物以矽膠層析術純化(0-100%之乙酸乙酯/己烷)，以供給成爲白色固體的產物(0.61 公克，48%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.21 (m, 1H), 3.15 (dt, 1H,  $J = 13.2, 4.5$  Hz), 2.82 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.49 (dd, 1H,  $J = 5.1, 2.4$  Hz), 2.31 (dd, 1H,  $J = 4.5, 3.0$  Hz)。

製法 59：4-甲氧基-1,2-噻吡啶1,1-二氧化物



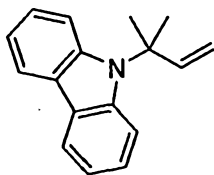
將 2-硫雜-1-氮雜雙環[3.1.0]己烷 2,2-二氧化物(0.600 公克，4.5 毫莫耳)、對-甲苯磺酸水合物(0.086 公克，0.5 毫莫耳)與甲醇(50 毫升)之混合物在室溫下攪拌 3 天。將反應濃縮且將殘餘物以矽膠層析術純化(0-100%之乙酸乙酯/己烷)，以供給成爲白色固體的產物(0.56 公克，75%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.43 (br s, 1H), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.36-3.23 (m, 2H), 3.08 (dt, 1H,  $J = 13.5, 3.9$  Hz), 2.50-2.23 (m, 2H)。

製法 60：9-(2-甲基丁-3-炔-2-基)-9H-吡啶



將礦油中的 60% 之氫化鈉(0.718 公克，17.9 毫莫耳)添加至 0℃ 下在無水 N,N-二甲基甲醯胺(30 毫升)中的咪唑(2.500 公克，15.0 毫莫耳)之攪拌溶液中且將混合物在 0℃ 下攪拌 1 小時。添加 3-氯-3-甲基-1-丁炔(2.300 公克，22.4 毫莫耳)，將反應混合物在 0℃ 下攪 1 小時，接著緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物分溶在水與乙酸乙酯之間。將有機層以飽和水性氫化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(10-70% 之二氯甲烷/己烷)，以供給成為淺棕色固體的所欲產物(1.7 公克，49%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 8.04 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.41 (td, 2H, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.24 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.67 (s, 1H), 2.28 (s, 6H)。

製法 61：9-(2-甲基丁-3-烯-2-基)-9H-咪唑

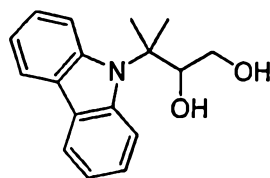


將 9-(2-甲基丁-3-炔-2-基)-9H-咪唑(1.600 公克，6.9 毫莫耳)、喹啉(0.810 毫升，6.9 毫莫耳)、苯(70.0 毫升)與



5% 之鈹/硫酸鋇(0.190 公克)之混合物在氬氛圍及室溫下攪拌。一旦消耗所欲氬量時(~45 分鐘)，停止反應，經由矽藻土過濾且將過濾物在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(0-20% 之二氯甲烷/己烷)，以供給成爲無色油的所欲產物(1.55 公克，96%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.35 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 7.21 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 6.41 (dd, 1H, J = 17.7, 10.5 Hz), 5.32-5.20 (m, 2H), 2.06 (s, 6H)。

製法 62：3-(9H-呋啉-9-基)-3-甲基丁-1,2-二醇

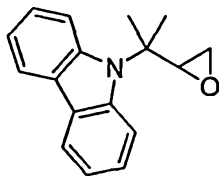


將 4% 之四氧化鐵溶液(0.540 毫升，0.1 毫莫耳)添加至乙腈(10 毫升)及水(3 毫升)中的 9-(2-甲基丁-3-烯-2-基)-9H-呋啉(0.400 公克，1.7 毫莫耳)及 4-甲基嗎啉 N-氧化物(0.398 公克，3.4 毫莫耳)之攪拌溶液中。將混合物在室溫下攪拌 48 小時。將反應濃縮且將殘餘物分溶在乙酸乙酯與水之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，得到黃色固體(0.43 公克，94%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.84 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.37 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.23 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.84 (m, 1H), 3.80-3.50 (m, 2H), 2.30 (br s,

1H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.82 (br s, 1H)。 ESI m/z: 269.8 (M+H)。

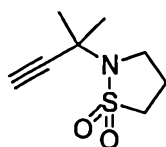
製法 63：9-(2-(環氧乙烷-2-基)丙-2-基)-9H-吡啶



將對-甲苯磺醯氯(0.609 公克，3.2 毫莫耳)緩慢添加至 0℃ 下在吡啶(5.0 毫升，61.8 毫莫耳)及二氯甲烷(5 毫升)中的 3-(9H-吡啶-9-基)-3-甲基丁-1,2-二醇(0.430 公克，1.6 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物濃縮且將殘餘物溶解在乙酸乙酯中。將有機相以飽和水性氯化鈉、1N 水性氫氯酸和接著飽和水性碳酸氫鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，以供應粗製甲苯磺酸酯(0.650 公克)。將碳酸鉀(0.255 公克，1.8 毫莫耳)添加至 0℃ 下在甲醇(20 毫升)中的粗製甲苯磺酸酯(0.650 公克，1.5 毫莫耳)之攪拌混合物中。將所得混合物在 0℃ 下攪拌 2 小時且接著緩慢溫熱至室溫。將混合物濃縮且將殘餘物分溶在水與乙酸乙酯之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(0-50% 之二氯甲烷/己烷)，以供給成爲白色固體的所欲產物(0.295 公克，76%)。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, 2H, J =

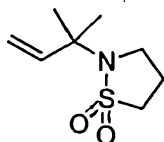
7.5 Hz), 7.91 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.39 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 7.23 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 3.66 (m, 1H), 3.09 (t, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 2.98 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

製法 64：2-(2-甲基丁-3-炔-2-基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物



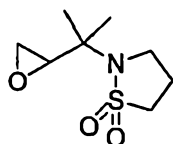
將礦油中的 60% 之氫化鈉 (1.981 公克，49.5 毫莫耳) 添加至 0°C 下在無水 N,N-二甲基甲醯胺 (30 毫升) 中的 1,3-丙烷磺內醯胺 (2.000 公克，16.5 毫莫耳) 之攪拌溶液中且將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。添加 3-氯-3-甲基-1-丁炔 (2.300 公克，22.4 毫莫耳)，將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，接著緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將反應小心地以水中止且以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥 (無水硫酸鈉) 且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化 (0-70% 之乙酸乙酯/己烷)，以供給成為黃色油的所欲產物 (1.35 公克，44%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.52 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 3.23 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 2.46 (s, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H), 1.74 (s, 6H)。

製法 65：2-(2-甲基丁-3-烯-2-基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物



將 2-(2-甲基丁-3-烯-2-基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物 (1.350 公克, 7.2 毫莫耳)、喹啉 (0.852 毫升, 7.2 毫莫耳)、苯 (70.0 毫升) 與 5% 之鈮/硫酸鋇 (0.20 公克) 之混合物在氬氛圍及室溫下攪拌。一旦消耗所欲氬量時 (~1 小時), 停止反應, 經由矽藻土過濾且將過濾物濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化 (0-70% 之乙酸乙酯/己烷), 以供給成為淡黃色油的含有約 40% 喹啉之產物 (2.22 公克)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.04 (dd, 1H, J = 17.4, 10.5 Hz), 5.16 (d, 1H, J = 17.4 Hz), 5.15 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 3.29 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.21 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.56 (s, 6H)。

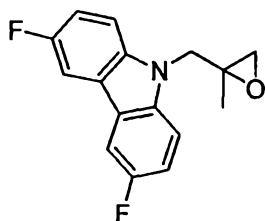
製法 66: 2-(2-(環氧乙烷-2-基)丙-2-基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物



將 4% 之四氧化鐵溶液 (1.007 毫升, 0.2 毫莫耳) 添加至乙腈 (10 毫升) 及水 (3 毫升) 中的 60% 之 2-(2-甲基丁-3-烯-2-基)異噻唑啉 1,1-二氧化物 (1.0 公克, 3.2 毫莫耳)、

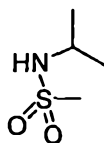
4-甲基嗎啉 N-氧化物(0.743 公克, 6.3 毫莫耳)之攪拌溶液中。將混合物在室溫下攪拌 48 小時。將反應濃縮且將殘餘物分溶在乙酸乙酯與水之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且濃縮, 得到粗製二元醇。將對-甲苯磺醯氯(0.111 公克, 0.6 毫莫耳)緩慢添加至 0℃ 下在吡啶(1.0 毫升, 12.4 毫莫耳)及二氯甲烷(2 毫升)中的 2-(3,4-二羥基-2-甲基丁-2-基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物(0.065 公克, 0.3 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物濃縮且將殘餘物溶解在乙酸乙酯中。將有機相以飽和水性氯化鈉、1N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且濃縮, 以供給粗製甲苯磺酸酯(0.040 公克)。將碳酸鉀(0.048 公克, 0.3 毫莫耳)添加至 0℃ 下在甲醇(5 毫升)中的粗製甲苯磺酸酯(0.040 公克, 0.1 毫莫耳)之攪拌混合物中, 且將混合物在 0℃ 下攪拌 2 小時及接著緩慢溫熱至室溫。將混合物濃縮且將殘餘物分溶在水與乙酸乙酯之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且濃縮, 得到粗製環氧化物(0.02 公克), 使用未進一步純化之粗製物。

製法 67: 3,6-二氟-9-((2-甲基環氧乙烷-2-基)甲基)-9H-呋唑



將 85% 之氫氧化鉀(0.780 公克，11.8 毫莫耳)添加至 0°C 下在 N,N-二甲基甲醯胺(50 毫升)中的 3,6-二氟-9H-咔唑(2.0 公克，9.8 毫莫耳)之攪拌溶液中且將混合物攪拌 1 小時。添加 2-(氯甲基)-2-甲基環氧乙烷(2.098 公克，19.7 毫莫耳)，將混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物分溶在水與乙酸乙酯之間。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(10-50%之二氯甲烷/己烷)，以供給成為白色固體的所欲產物(1.7 公克，63%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (dd, 2H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 4.62 與 4.22 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 2.71 & 2.66 (AB, 2H, J = 4.5 Hz), 1.33 (s, 3H)。

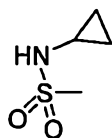
製法 68：N-異丙基甲烷磺醯胺



將甲烷磺醯氯(1.571 毫升，20.3 毫莫耳)緩慢添加至 0

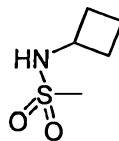
℃下在二氯甲烷(30 毫升)中的 2-胺基丙烷(1.200 公克，20.3 毫莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(3.355 毫升，20.3 毫莫耳)及吡啶(1.642 毫升，20.3 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物濃縮且將殘餘物以矽膠層析術純化(0-80%之乙酸乙酯/己烷)，以供給低熔融固體的產物(2.7 公克，97%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.25 (br s, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.27 (d, 6H, J = 6.6 Hz)。

製法 69：N-環丙基甲烷磺醯胺



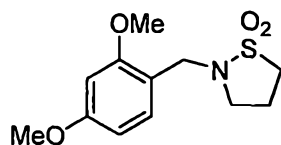
將甲烷磺醯氯(1.627 毫升，21.0 毫莫耳)緩慢添加至 0℃下在二氯甲烷(30 毫升)中的環丙胺(1.200 公克，21.0 毫莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(3.474 毫升，21.0 毫莫耳)及吡啶(1.700 毫升，21.0 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物濃縮且將殘餘物以矽膠層析術純化(0-80%之乙酸乙酯/己烷)，以供給成爲低熔融固體的產物(2.7 公克，95%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.86 (br s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 0.85-0.65 (m, 4H)。

## 製法 70：N-環丁基甲烷磺醯胺



將甲烷磺醯氯(0.435 毫升，5.6 毫莫耳)緩慢添加至 0 °C 下在二氯甲烷(10 毫升)中的環丁胺(0.400 公克，5.6 毫莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.930 毫升，5.6 毫莫耳)及吡啶(0.455 毫升，5.6 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物濃縮且將殘餘物以矽膠層析術純化(0-80%之乙酸乙酯/己烷)，以供給成爲低熔融固體的產物(0.82 公克，98%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.62 (br s, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 2H)。

## 製法 71：2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物

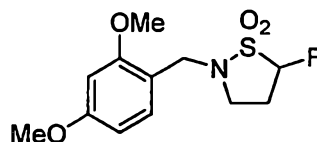


將無水四氫呋喃(10 毫升)中的 1,1-(偶氮二羰基)二哌啶(1.874 公克，7.4 毫莫耳)之溶液逐滴添加至無水四氫呋喃(20 毫升)中的 1,3-丙烷磺內醯胺(0.6 公克，4.95 毫莫耳)、三苯膦(1.95 公克，7.4 毫莫耳)及 2,4-二甲氧基苯甲醇(1.0 公克，6.2 毫莫耳)之 0 °C 溶液中。將所得溶液在 0



℃下攪拌 3 小時，溫熱至室溫且再攪拌 16 小時。將溶液在減壓下濃縮且懸浮在乙酸乙酯/己烷中，以沉澱白色固體。以過濾移出固體且將過濾物以矽膠層析術純化(25-70 % 之乙酸乙酯/己烷)，得到淡黃色油(0.505 公克)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.31-7.28 (dd, 1H, J = 0.6, 7.8 Hz), 6.49-6.44 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 4H), 2.32-2.23 (m, 2H)。

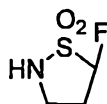
製法 72：2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-氟-異噻唑啉-1,1-二氧化物



將正丁基鋰(11.5 毫升，在己烷中的 2.5 N)緩慢添加至在氮氛圍下且冷卻至 -78℃ 之無水四氫呋喃(200 毫升)中的 2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物(4.0 公克，14.7 毫莫耳)之溶液中且將所得溶液攪拌 1.5 小時。經 30 分鐘緩慢添加冷卻至 0℃ 之無水四氫呋喃(60 毫升)中的 N-氟苯磺醯亞胺(10.5 公克，33 毫莫耳)之溶液，在 -78℃ 下攪拌 3 小時，接著溫熱至室溫且再攪拌 2.5 小時。添加飽和水性氯化銨(250 毫升)且將混合物以乙酸乙酯(250 毫升)萃取。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將粗製產物以二乙

醚萃取，經由燒結之玻璃濾器過濾，以移除不可溶產物。將固體以少量二氯甲烷萃取，將過濾物通過矽膠塞(以 50 %之乙酸乙酯/己烷清洗)且與二乙醚萃取物合併。將合併的有機溶液濃縮且以矽膠層析術純化(20-60%之乙酸乙酯/己烷)。將此材料以製備性 HPLC 進一步純化(具有乙腈/水梯度之 C18 管柱)，得到低熔融黃褐色固體(0.519 公克)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.24-7.21 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.49-6.44 (m, 2H), 5.51-5.31 (ddd, 1H, J = 1.8, 5.1, 54 Hz), 4.44-4.39 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 4.20-4.15 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.65-2.35 (m, 2H)。HPLC 分析：(C18，在水+ 0.1%之三氟乙酸中的 25-95%之乙腈經 10 分鐘滯留時間，在 254 奈米之面積%)：7.51 分鐘，97%。

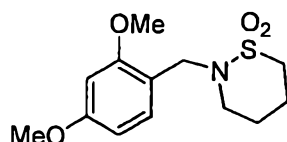
製法 73：5-氟-異噻唑啉-1,1-二氧化物



將三氟乙酸(25 毫升)添加至冷卻至 0°C 之二氯甲烷(50 毫升)中的 2-(2,4-二甲氧基苯甲基)5-氟-異噻唑啉-1,1-二氧化物(0.519 公克，1.9 毫莫耳)之溶液中。將溶液在 0°C 下攪拌 2.5 小時且在真空中濃縮。將粗製產物以矽膠層析術純化(20-70%之乙酸乙酯/己烷)，得到黃褐色固體(0.212 公克)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.52-5.50 (ddd, 1H, J

= 1.5, 4.5, 53.1 Hz), 4.57 (br s, 1H), 3.57-3.33 (m, 2H), 2.78-2.48 (m, 2H)。

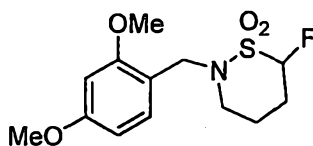
製法 74：2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1,2-噻吡啶-1,1-二氧化物



將無水吡啶(4.75 毫升，58.7 毫莫耳)添加至無水二乙醚中的 2,4-二甲氧基苯甲醇(4.94 公克，29.3 毫莫耳)之 0.5 M 溶液中。將混合物冷卻至 0℃，經 5-10 分鐘緩慢添加亞硫醯氯(5.98 毫升，80.7 毫莫耳)且將反應在 0℃ 下攪拌 1.5 小時。將反應混合物倒入冰水(120 毫升)中且將層分離。將水層以二乙醚萃取(2 × 60 毫升)且將合併的有機層以冰水(60 毫升)和飽和水性氯化鈉：飽和水性碳酸氫鈉之 5：1 溶液(2 × 60 毫升)清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮成~5 毫升液體。將粗製溶液溶解在苯(200 毫升)中且再濃縮成 10-15 毫升液體，將其立即用於下一步驟中。將無水 N,N-二甲基甲醯胺(50 毫升)中的 1,4-丁烷磺內醯胺(2.800 公克，20.7 毫莫耳)冷卻至 0℃ 且以小份量添加氫化鈉，在 0℃ 下攪拌 5 分鐘及在室溫下攪拌 1 小時。反應變成泥漿，冷卻至 0℃ 且添加在苯中的 1-(氯甲基)-2,4-二甲氧基苯之溶液，在 0℃ 下攪拌，緩慢溫熱至室溫且攪拌 16

小時。將混合物倒入水(300 毫升)中且以乙酸乙酯萃取(3x)。將合併的有機層以水、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將粗製材料以矽膠層析術純化(15-60%之乙酸乙酯/己烷)，得到白色固體(4.78 公克)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28-7.25 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.48-6.45 (dd, 1H, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.43-6.42 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 4.29 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H)。HPLC 分析：(C18，在水+0.1%之三氟乙酸中的 25-99%之乙腈經 10 分鐘滯留時間，在 254 奈米之面積%)：6.93 分鐘，98%。

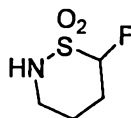
製法 75：2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-氟-1,2-噻吡啶-1,1-二氧化物



將無水四氫呋喃(250 毫升)中的 2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1,2-噻吡啶-1,1-二氧化物(4.780 公克，16.8 毫莫耳)冷卻至 -78℃ 且逐滴添加正丁基鋰(13 毫升，在己烷中的 2.5N)。將反應在 -78℃ 下攪拌 1 小時且經 20 分鐘逐滴添加在無水四氫呋喃(50 毫升)中的 N-氟苯磺醯亞胺(11.885 公克，37.7 毫莫耳)之溶液。將所得溶液在 -78℃ 下攪拌 3

小時及在室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物倒入飽和水性氯化銨中且以乙酸乙酯萃取(2x)。將合併的有機層以水、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在減壓下濃縮。將粗製殘餘物以乙酸乙酯/己烷萃取，濾出固體沉澱物且將溶液濃縮。將粗製材料以矽膠層析術 (20-60 %之乙酸乙酯/己烷)，接著以製備性 HPLC(C18，25-95 %之乙腈/水+0.1 %之二乙胺)純化，得到淡黃色油(0.99 公克)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26-7.24 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.49-6.46 (dd, 1H, J = 8.1, 2.4 Hz), 6.44-6.43 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.35-5.16 (m, 1H), 4.55-4.37 (dd, 2H, J = 15.0, 38.4 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ -156.7 (t, 1F, J = 42 Hz)。HPLC 分析：(C18，在水+ 0.1 %之三氟乙酸中的 10-95 %之乙腈經 20 分鐘滯留時間，在 254 奈米之面積 %)：13.5 分鐘，97 %。

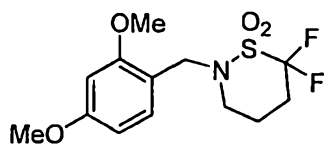
製法 76：6-氟-1,2-噻吡啶-1,1-二氧化物



將二氯甲烷(40 毫升)中的 2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-氟-1,2-噻吡啶-1,1-二氧化物(0.532 公克，1.8 毫莫耳)冷卻至 0℃。添加三氟乙酸(25 毫升)且將所得紅色溶液在 0℃

下攪拌 1.5 小時，在減壓下濃縮。將粗製產物以矽膠層析術純化(20-70%之乙酸乙酯/己烷)，得到澄清液體(0.213 公克，79%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.35-5.33 (dd, 0.5H, J = 5.0, 2.4 Hz), 5.19-5.17 (t, 0.5H, J = 3.6 Hz), 4.76 (br s, 1H), 3.52-3.32 (m, 2H), 2.56-2.40 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 1H)。

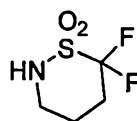
製法 77：2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6,6-二氟-1,2-噻吡啶-1,1-二氧化物



將己烷中的 2.5 N 正丁基鋰(1.262 毫升，3.2 毫莫耳)緩慢添加至冷卻至 -78°C 之無水四氫呋喃(30 毫升)中的 2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-氟-1,2-噻吡啶-1,1-二氧化物(0.500 公克，1.8 毫莫耳)之溶液中。將溶液在 -78°C 下攪拌 1 小時，經 10 分鐘緩慢添加在無水四氫呋喃(5 毫升)中的 N-氟苯磺醯亞胺(1.243 公克，3.9 毫莫耳)之溶液且將混合物在 -78°C 下攪拌 3 小時及在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物倒入飽和水性氯化銨中且以乙酸乙酯萃取(2x)。將合併的有機層以水、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將粗製產物以矽膠層析術純化(15-60%之乙酸乙酯/己烷)，得到黃色油(0.09 公

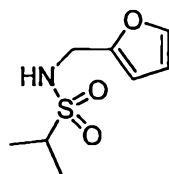
克)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.25-7.21 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.50-6.47 (dd, 1H,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 6.45-6.44 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 4.43 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.38-3.37 (t, 2H,  $J = 5.1$  Hz), 2.58-2.45 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H)。

製法 78：6,6-二氟-1,2-噻吡啶-1,1-二氧化物



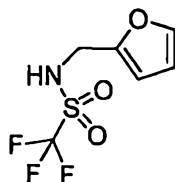
將三氟乙酸(4 毫升)添加至二氯甲烷(7 毫升)中的 2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6,6-二氟-1,2-噻吡啶-1,1-二氧化物(0.090 公克, 0.3 毫莫耳)之溶液中且將所得紅色溶液在室溫下攪拌 3 小時。將混合物在真空中濃縮, 以供給粗製殘餘物。將粗製產物以矽膠層析術純化(10-60%之乙酸乙酯/己烷), 得到澄清油(0.034 公克)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  4.85 (br s, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H)。

製法 79：N-(呋喃-2-基甲基)丙烷-2-磺醯胺



將 2-丙烷磺醯氯(1.0 毫升, 8.9 毫莫耳)緩慢添加至 0 °C 下在吡啶(10 毫升)中的呋喃甲基胺(1.040 公克, 10.7 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物濃縮且將殘餘物溶解在乙酸乙酯中。將有機層以 1N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉、飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(0-50% 之乙酸乙酯/己烷), 以供給成為淡黃色濃稠油的產物(0.84 公克, 46%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (dd, 1H, J = 1.8, 0.9 Hz), 6.35 (dd, 1H, J = 3.3, 1.8 Hz), 6.29 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 4.42 (br s, 1H), 4.33 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 3.08 (m, 1H), 1.35 (d, 6H, J = 6.9 Hz)。

製法 80 : 1,1,1-三氟-N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺醯胺

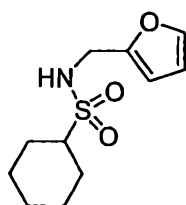


將三氟甲烷磺醯氯(1.300 公克, 7.7 毫莫耳)緩慢添加至 0 °C 下在吡啶(10 毫升)中的呋喃甲基胺(0.899 公克, 9.3 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物濃縮且將殘餘物溶解在乙酸乙酯中。將有機層以 1N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉、飽和水



性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(0-50%之乙酸乙酯/己烷)，以供給成爲淡黃色油的產物(1.5 公克，85%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (dd, 1H,  $J = 1.8, 0.9$  Hz), 6.38 (dd, 1H,  $J = 3.3, 1.8$  Hz), 6.36 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz), 5.10 (br s, 1H), 4.48 (s, 2H)。

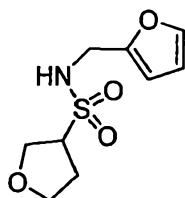
製法 81：N-(呋喃-2-基甲基)環己烷磺醯胺



將環己烷磺醯氯(0.500 公克，2.7 毫莫耳)緩慢添加至  $0^\circ\text{C}$  下在吡啶(5 毫升)中的呋喃甲基胺(0.319 公克，3.3 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物濃縮且將殘餘物溶解在乙酸乙酯中。將有機層以 1N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(0-50%之乙酸乙酯/己烷)，以供給成爲白色固體的產物(0.325 公克，49%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (dd, 1H,  $J = 1.8, 0.9$  Hz), 6.35 (dd, 1H,  $J = 3.3, 2.1$  Hz), 6.30 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz), 4.43 (m, 1H), 4.32 (d, 2H,  $J = 5.7$  Hz), 2.75 (tt, 1H,  $J = 12.0, 3.3$  Hz), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 1H),

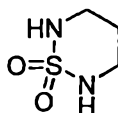
1.60-1.40 (m, 2H), 1.30-1.10 (m, 3H)。

製法 82：N-(呋喃-2-基甲基)四氫呋喃-3-磺醯胺



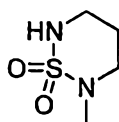
將四氫呋喃-3-磺醯氯(0.250 公克，1.5 毫莫耳)緩慢添加至 0℃ 下在吡啶(2 毫升)中的呋喃甲基胺(0.171 公克，1.8 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物濃縮且將殘餘物溶解在乙酸乙酯中。將有機層以 1N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(0-50%之乙酸乙酯/己烷)，以供給成為濃稠油的產物(0.220 公克，65%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (s, 1H), 6.36 (dd, 1H, J = 3.3, 2.1 Hz), 6.31 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 4.68 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 4.36 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.05 (dd, 1H, J = 10.2, 5.7 Hz), 4.02-3.78 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 2.36-2.10 (m, 2H)。

製法 83：1,2,6-噻二吡咻-1,1-二氧化物



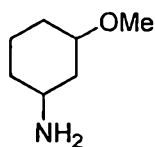
將胺基磺醯胺(2.282 公克，23.7 毫莫耳)添加至吡啶(20 毫升)中的 1,3-二胺基丙烷(1.0 毫升，11.9 毫莫耳)之攪拌混合物中。將混合物在 120℃ 之油浴中加熱 16 小時。在冷卻至室溫之後，將混合物濃縮且將殘餘物分溶在乙酸乙酯與飽和水性氯化鈉之間。將有機層以 1N 水性氫氯酸、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，以供給白色固體(0.085 公克，5%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.26 (br s, 2H), 3.70-3.50 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 2H)。

製法 84：2-甲基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物



將胺基磺醯胺(1.877 公克，19.5 毫莫耳)添加至吡啶(20 毫升)中的 N-甲基-1,3-二胺基丙烷(1.70 毫升，16.3 毫莫耳)之攪拌混合物中。將混合物在 120℃ 之油浴中加熱 16 小時。在冷卻至室溫之後，將混合物濃縮且將殘餘物分溶在乙酸乙酯與飽和水性氯化鈉之間。將有機層以 1N 水性氫氯酸、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，以供給無色油(1.3 公克，53%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.11 (br s, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.32 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 2.78 (s, 3H), 1.85-1.72 (m, 2H)。

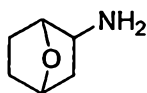
## 製法 85：3-甲氧基環己胺



將無水甲苯(65 毫升)中的 97%之順式與反式的 3-甲氧基環己烷羧酸之混合物(1.50 公克, 9.5 毫莫耳)、疊氮磷醯二苯酯(2.043 毫升, 9.5 毫莫耳)與三乙胺(1.582 毫升, 11.4 毫莫耳)之混合物在回流下加熱 3 小時。將混合物冷卻至 0°C, 添加三甲基矽烷酸鈉(18.964 毫升在四氫呋喃中的 1 M 溶液, 19.0 毫莫耳)且將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。將反應以 5%之水性檸檬酸(100 毫升)中止, 攪拌, 在減壓下濃縮至約一半的體積, 以二乙醚清洗(2x), 以氫氧化鈉調整至鹼性 pH 且以二氯甲烷萃取(3x)。將合併的有機層以飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且在真空中濃縮。將粗製材料以矽膠層析術純化(5-12%之甲醇/二氯甲烷), 得到部分純化之材料。將殘餘物溶解在二氯甲烷中且以 1 N 水性氫氯酸萃取(3x)。將合併的水層以 15%之水性氫氧化鈉調整至鹼性 pH 且以二氯甲烷萃取(3x)。將合併的有機部分乾燥(無水硫酸鈉), 過濾, 濃縮, 懸浮在己烷/二氯甲烷中且過濾。濃縮有機物得到黃色液體(0.272 公克)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)(非鏡像異構物之混合物)δ 3.52 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.99

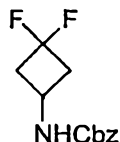
(m, 1H), 1.95-1.00 (m, 10H)。

製法 86：7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-胺



將無水甲苯(10 毫升)中的 7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2 羧酸(0.233 公克，1.6 毫莫耳)、三乙胺(0.273 毫升，2.0 毫莫耳)與疊氮磷醯二苯酯(0.353 毫升，1.6 毫莫耳)之混合物在回流溫度下加熱 3 小時，接著冷卻至 0℃，添加三甲基矽烷酸鈉(3.278 毫升在四氫呋喃中的 1 M 溶液，3.3 毫莫耳)且在室溫下攪拌 1 小時。添加 5% 之水性檸檬酸溶液(15 毫升)且將混合物在減壓下濃縮至約一半的體積。將混合物以二乙醚清洗(2x)和以乙酸乙酯清洗一次，將水層以 15% 之水性氫氧化鈉調整至鹼性 pH 且以二氯甲烷萃取(3x)。將合併的有機層以飽和水性氯化鈉清洗(+3 滴氫氧化鈉)，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，得到澄清液體(0.121 公克)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz; CDCl<sub>3</sub>)(非鏡像異構物之混合物)δ 4.6-4.14 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.21-0.86 (m, 8H)。

製法 87：(3,3-二氟環丁基)胺甲酸苯甲酯



將二乙基胺基三氟化硫(2.170 毫升，16.4 毫莫耳)逐滴添加至無水二氯甲烷(9 毫升)中的(3-側氧環丁基)胺甲酸苯甲酯(0.900 公克，4.1 毫莫耳)之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 16 小時。將混合物倒入冷飽和水性碳酸氫鈉中且攪拌 5 分鐘。將混合物以二氯甲烷萃取(3x)且將合併的有機層以水、飽和水性氯化鈉連續清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將粗製產物以矽膠層析術純化(5-30%之乙酸乙酯/己烷)，得到黃褐色固體(0.6 公克)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.34 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.99 (br m, 1H), 4.10 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.48 (m, 2H)。

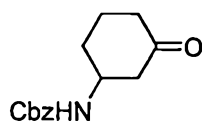
製法 88：3,3-二氟環丁烷氯化銨(cyclobutanaminium chloride)



將甲醇(8 毫升)中的(3,3-二氟環丁基)胺甲酸苯甲酯(0.600 公克，2.5 毫莫耳)及 10%之鈹/碳(0.350 公克，50%濕)之懸浮液放置在氬氛圍下。在 24 小時之後，添加額

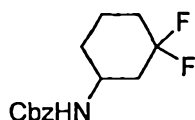
外的 10% 之鈹/碳(0.25 公克, 50% 濕)且將混合物再攪拌 24 小時。將反應混合物經由矽藻土過濾, 以甲醇清洗且將濃縮氫氨酸(0.3 毫升)添加至甲醇溶液中。將粗製溶液在真空下濃縮, 得到灰白色半固體(0.303 公克)。<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO, 300MHz)  $\delta$  8.61 (br s, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 4H)。

製法 89: (3-側氧環己基)胺甲酸苯甲酯



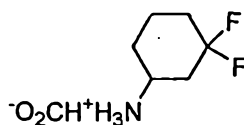
將雙(乙腈)二氯-鈹(II)(0.231 公克, 1.0 毫莫耳)及胺甲酸苯甲酯(1.497 公克, 9.9 毫莫耳)添加至無水二氯甲烷(15 毫升)中的 2-環己烯-1-酮(1.442 公克, 15.0 毫莫耳)之溶液中且在氮氣下攪拌 24 小時。將反應混合物經由矽膠墊過濾, 以乙酸乙酯清洗且在真空中濃縮。將粗製產物以矽膠層析術純化(20-65% 之乙酸乙酯/己烷), 得到淡黃色低熔融固體(1.9 公克)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.81 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 3H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 2H)。ESI m/z: 248.0 (M+H)。

製法 90: (3,3-二氟環己基)胺甲酸苯甲酯



將 Deoxo-Fluor<sup>®</sup>(1.1 毫升)添加至無水二氯乙烷(8 毫升)中的(3-側氧環己基)胺甲酸苯甲酯(1.0 公克, 4 毫莫耳)之溶液中且將混合物在密封的容器中以 65°C 加熱 16 小時。將混合物冷卻至 0°C 且添加冷飽和水性碳酸氫鈉。將混合物以乙酸乙酯萃取(3x)且將合併的有機層以飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且在真空中濃縮。將粗製產物以矽膠層析術純化(5-40% 之乙酸乙酯/己烷), 得到白色固體(0.435 公克)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.89 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.05-1.67 (m, 6H), 1.40 (m, 1H)。ESI (m/z): 269.9 (M+H)。

製法 91 : 3,3-二氟環己烷甲酸銨 (cyclohexanaminium formate)

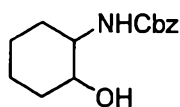


將 10% 之鈀/碳(0.4 公克, 50% 濕)添加至甲醇(25 毫升)中的 4% 之甲酸中的(3,3-二氟環己基)胺甲酸苯甲酯(0.43 公克, 1.6 毫莫耳)之懸浮液中。將所得混合物在氫氛圍下攪拌 20 小時。將混合物經由矽藻土過濾, 以甲醇



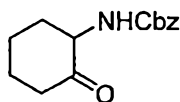
清洗且在真空下濃縮，得到灰白色固體(0.3 公克)。 $^1\text{H}$  NMR (d6-DMSO, 300 MHz)  $\delta$  8.36 (s, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 1.97-1.63 (m, 5H), 1.39-1.22 (m, 2H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (d6-DMSO, 400 MHz) -60.33--60.97 (d, 1F,  $J = 252$  Hz), -70.73--71.54 (dt, 1F,  $J = 252, 36$  Hz)。ESI (m/z) 136.2 (M+H)。

製法 92：2-羥基環己基胺甲酸苯甲酯



將無水四氫呋喃(85 毫升)中的 2-胺基環己醇(3.524 公克，30.6 毫莫耳)之溶液冷卻至  $0^\circ\text{C}$  且分批添加三乙胺(3.402 毫升，24.5 毫莫耳)及接著苯甲氧基羰基 N-琥珀醯亞胺(6.100 公克，24.5 毫莫耳)。將所得混合物在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌，緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物以水和乙酸乙酯稀釋，將有機層分離且以 1 N 水性氫氯酸(2x)、飽和水性碳酸氫鈉，飽和水性氯化鈉連續清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將粗製產物以矽膠層析術純化(25-60%之乙酸乙酯/己烷)，得到白色固體(4.2 公克)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (m, 5H), 5.09 (m, 3H), 3.96 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 1.82-1.28 (m, 8H)。

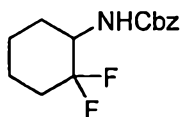
製法 93：(2-側氧環己基)胺甲酸苯甲酯



瓊斯(Jones)試劑之製備如下：將三氧化鉻(1.7 公克)懸浮在硫酸(1.7 毫升)中，將其添加至冷水(13 毫升)中，以製得此活性溶液。

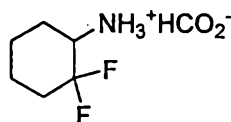
將瓊斯試劑經數分鐘逐滴添加至丙酮(15 毫升)中的(2-羥基環己基)胺甲酸苯甲酯(4.200 公克，16.8 毫莫耳)之溶液(以室溫水浴冷卻反應)且將反應混合物在室溫下攪拌 2.5 小時。添加飽和水性碳酸鈉溶液及接著添加飽和水性碳酸氫鈉溶液，直到溶液調整至中性 pH 為止，且將所得混合物以乙酸乙酯萃取(3x)。將合併的有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將粗製產物以矽膠層析術純化(10-50%之乙酸乙酯/己烷)，得到澄清液體(3.3 公克)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.29 (m, 5H), 5.75 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 3H), 1.48-1.34 (m, 1H)。ESI (m/z): 248.0 (M+H)。

製法 94：(2,2-二氟環己基)胺甲酸苯甲酯



將二乙基胺基三氟化硫(2 毫升)添加至無水二氯甲烷(20 毫升)中的(2-側氧環己基)胺甲酸苯甲酯(1.25 公克，5.0 毫莫耳)之溶液中且將所得溶液在室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至 0℃ 且倒入冷飽和水性碳酸氫鈉中。將混合物以乙酸乙酯萃取(3x)且將有機層以飽和水性碳酸氫鈉、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將粗製產物以矽膠層析術純化(5-55 % 之乙酸乙酯/己烷)，得到黃色固體。將此材料自二乙醚/己烷再結晶，得到白色固體(0.227 公克)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.41-7.25 (m, 5H), 5.17-5.07 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.78-1.38 (m, 6H)。ESI (m/z): 269.9 (M+H)。

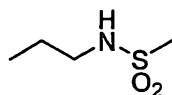
製法 95：2,2-二氟環己烷甲酸銨



將 10% 之鈀/碳(0.15 公克，50% 濕)添加至甲醇(10 毫升)中的 4% 之甲酸中的(2,2-二氟環己基)胺甲酸酯 (0.200 公克，0.7 毫莫耳)之溶液中。將反應混合物在氫氛圍下攪拌 18 小時，經由矽藻土過濾，以甲醇清洗且在真空中濃縮，得到灰白色固體(0.1 公克)。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H),

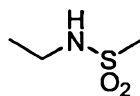
1.76-1.34 (m, 7H)。ESI (m/z): 136.2 (M+H)。

#### 製法 96：N-丙基甲烷磺醯胺



將甲烷磺醯氯(1.309 毫升，16.9 毫莫耳)逐滴添加至無水二氯甲烷(30 毫升)中的 1-丙胺(1.0 公克，16.9 毫莫耳)及三乙胺(2.587 毫升，18.6 毫莫耳)之 0℃ 的冷卻溶液中。容許反應混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物以乙酸乙酯稀釋且以 1.0 N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉、飽和水性氯化鈉連續清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，得到純產物(1.730 公克，75%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 4.49 (br s, 1H), 3.12-3.08 (q, 2H, J=7.5 Hz), 1.67-1.54 (六重峰, 2H, J=7.5 Hz), 0.99-0.94 (t, 3H, J=7.5 Hz)。

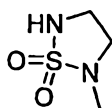
#### 製法 97：N-乙基甲烷磺醯胺



將三乙胺(2.587 毫升，18.6 毫莫耳)及甲烷磺醯氯(1.309 毫升，16.9 毫莫耳)逐滴添加至無水二氯甲烷(20 毫升)中的乙胺(0.763 公克，16.9 毫莫耳)之 0℃ 的冷卻溶液

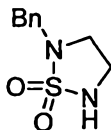
中。容許混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將所得混合物以乙酸乙酯稀釋且以 1 N 水性氫氯酸(2x)、飽和水性碳酸氫鈉和飽和水性氯化鈉連續清洗。將有機層乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，得到半固體(0.633 公克，30%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 4.60 (br s, 1H), 3.21-3.12 (qd, 2H, J=6.0, 7.2 Hz), 1.28-1.19 (t, 3H, J=7.2 Hz)。

製法 98：2-甲基-1,2,5-噻二唑啉-1,1-二氧化物



將胺基磺醯胺(1.867 公克，19.4 毫莫耳)添加至吡啶(20 毫升)中的 N-甲基乙二胺(1.200 公克，16.2 毫莫耳)之攪拌混合物中。將混合物在 120°C 之油浴中加熱 16 小時。在冷卻至室溫之後，將混合物濃縮且將殘餘物分溶在乙酸乙酯與飽和水性氯化鈉之間。將有機層以 1 N 水性氫氯酸、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，以供給無色油(0.61 公克，28%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.30 (br s, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.76 (s, 3H)。

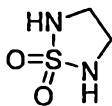
製法 99：2-苯甲基-1,2,5-噻二唑啉-1,1-二氧化物



將胺基磺醯胺(1.919 公克，20.0 毫莫耳)添加至吡啶(20 毫升)中的 N-苯甲基乙二胺(2.000 公克，13.3 毫莫耳)之攪拌混合物中。將混合物在 120°C 之油浴中加熱 16 小時。在冷卻至室溫之後，將混合物濃縮且將殘餘物分溶在乙酸乙酯與飽和水性氯化鈉之間。將有機層以 1 N 水性氫氯酸、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(0-80%之乙酸乙酯/己烷)，以供給成爲淺黃色濃稠油的產物(1.4 公克，50%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.30 (m, 5H), 4.38 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.50 (q, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 3.29 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz)。

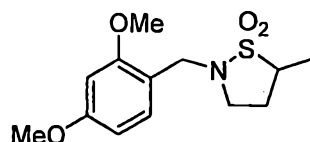
製法 100：1,2,5-噻二唑啉-1,1-二氧化物



將甲醇(20 毫升)中的 2-苯甲基-1,2,5-噻二唑啉-1,1-二氧化物(1.000 公克，4.7 毫莫耳)與 20%之氫氧化鈣(0.200 公克)之混合物在氫氛圍下(1 大氣壓)攪拌 16 小時。將混合物經由矽藻土過濾且將過濾物濃縮，以供給白色固體(0.570 公克，99%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  6.68

(s, 2H), 3.30-3.25 (m, 4H)。

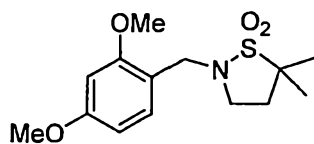
製法 101：2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-甲基異噻唑啉-1,1-二氧化物



將正丁基鋰(1.725 毫升在己烷中的 2.5 N 溶液，4.3 毫莫耳)逐滴添加至無水四氫呋喃(29 毫升)中的 2-(2,4-二甲氧基苯甲基)異噻唑啉-1,1-二氧化物(0.600 公克，2.2 毫莫耳)之  $-78^{\circ}\text{C}$  溶液中。將反應混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下攪拌 1 小時，添加碘甲烷(0.688 毫升，11.1 毫莫耳)且將所得混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下攪拌 2.5 小時及在室溫下攪拌 30 分鐘。將混合物倒入飽和水性氯化銨中且以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將粗製材料以矽膠層析術純化(20-60%之乙酸乙酯/己烷)，得到成為澄清油的產物(0.3 公克)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.25-7.22 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz), 6.48-6.43 (m, 2H), 4.27-4.13 (q, 2H,  $J=14.1$  Hz), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.25-3.02 (m, 3H), 2.43-2.32 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.42-1.40 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz)。

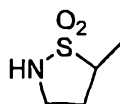
製法 102：2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5,5-二甲基異噻唑啉-

## 1,1-二氧化物



使用上述程序亦獲得成爲澄清油的標題化合物(0.237 公克)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.26-7.23 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 6.48-6.43 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.07-3.03 (t, 2H,  $J=7.1$  Hz), 2.10-2.05 (t, 2H,  $J=6.9$  Hz), 1.42 (s, 3H)。

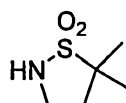
## 製法 103：5-甲基異噻唑啉-1,1-二氧化物



將三氟乙酸(5.000 毫升，67.3 毫莫耳)添加至二氯甲烷(10 毫升)中的 2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-甲基異噻唑啉-1,1-二氧化物(0.292 公克，1.0 毫莫耳)之  $0^\circ\text{C}$  溶液中，將所得紅色溶液在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 3 小時且在真空中濃縮。將粗製產物以矽膠層析術純化(30-75%之乙酸乙酯/己烷)，得到澄清油(0.117 公克，90%)。 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 4.38 (br s, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.43-1.40 (d, 3H,  $J=7.2$  Hz)。

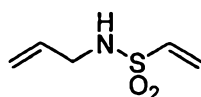


製法 104：5,5-二甲基異噻唑啉-1,1-二氧化物



將三氟乙酸(3.591 毫升，48.3 毫莫耳)添加至二氯甲烷(10 毫升)中的 2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5,5-二甲基異噻唑啉-1,1-二氧化物(0.220 公克，0.7 毫莫耳)之 0℃ 溶液中，將所得紅色溶液在 0℃ 下攪拌 3 小時且在真空中濃縮。將粗製產物以矽膠層析術純化(20-80%之乙酸乙酯/己烷)，得到澄清油(0.087 公克，86%)。<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.61 (br s, 1H), 3.32-3.26 (td, 2H, J=5.1, 7.1 Hz), 2.25-2.20 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.43 (s, 6H)。

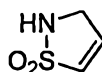
製法 105：N-烯丙基乙烯磺醯胺



將二氯甲烷(10 毫升)中的 2-氯乙烷磺醯氯(5.000 公克，30.7 毫莫耳)之溶液緩慢添加至無水二氯甲烷(50 毫升)中的烯丙胺(1.926 公克，33.7 毫莫耳)及三乙胺(12.789 毫升，92.0 毫莫耳)之 0℃ 的冷卻溶液中。容許所得混合物溫熱至室溫且攪拌 4 小時。將混合物以 1 N 水性氫氯酸(2x)、水、飽和水性氯化鈉連續萃取，乾燥(無水硫酸

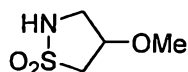
鈉)，過濾且濃縮，得到黃色液體。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.57-6.48 (dd, 1H,  $J=9.9, 16.8$  Hz), 6.28-6.22 (d, 1H,  $J=16.8$  Hz), 5.96-5.92 (d, 1H,  $J=9.6$  Hz), 5.90-5.77 (m, 1H), 5.30-5.29 (m, 1H), 5.24-5.17 (m, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.69-3.64 (tt, 2H,  $J=1.5, 6.0$  Hz)。

製法 106：2,3-二氫異噻唑-1,1-二氧化物



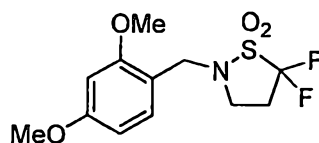
將無水二氯甲烷(7 毫升)中的 N-烯丙基乙烯磺醯胺(0.700 公克，4.8 毫莫耳)之溶液放置在氬氣下且添加(1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉基)二氯(苯基亞甲基)(三環己磷)鈦(0.02 公克)。將混合物在回流下加熱且以 30 分鐘間隔添加額外部分的(1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉基)二氯(苯基亞甲基)(三環己磷)鈦(每次 0.02 公克)，直到已添加總共 0.1 公克(2.5 莫耳%)為止。將反應回流總共 6 小時，冷卻至室溫且在真空中濃縮。將粗製材料以矽膠層析術純化(50-100%之乙酸乙酯/己烷)，得到棕色油(0.46 公克)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6.90-6.86 (dt, 1H,  $J=2.4, 6.6$  Hz), 6.75-6.6.71 (dt, 1H,  $J=2.4, 6.3$  Hz), 4.92 (br s, 1H), 4.15-4.12 (m, 2H)。

製法 107：4-甲氧基異噻唑啉-1,1-二氧化物



將甲醇中的 25% 之甲醇鈉(0.181 公克，0.8 毫莫耳)添加至甲醇(1 毫升)中的 2,3-二氫異噻唑-1,1-二氧化物(0.100 公克，0.8 毫莫耳)之溶液中且將溶液在 60℃ 下攪拌 2 小時及在 70℃ 下攪拌 3 小時。將混合物濃縮且懸浮在 1 N 水性氫氯酸中。將水性混合物以乙酸乙酯萃取(3x)，將有機層乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將粗製材料以矽膠層析術純化(0-6% 之甲醇/二氯甲烷)，得到產物(0.011 公克，13%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.53 (br s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 1H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  80.8, 57.1, 53.3, 48.7。

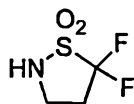
製法 108：2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5,5-二氟異噻唑啉-1,1-二氧化物



將正丁基鋰(14.973 毫升在己烷中的 2.5 N 溶液，37.4 毫莫耳)緩慢添加至冷卻至 -78℃ 之無水四氫呋喃(225 毫升)中的 2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-氟異噻唑啉-1,1-二氧化

物(5.700 公克，19.7 毫莫耳)之溶液且將所得深橘色/紅色溶液攪拌 1 小時。經 30 分鐘緩慢添加在無水四氫呋喃(60 毫升)中的 N-氟苯磺醯胺(14.6 公克，46.3 毫莫耳)之溶液，在 -78℃ 下攪拌 3 小時及在室溫下攪拌 2.5 小時。將反應倒入飽和水性氯化銨中，以乙酸乙酯稀釋且將有機層分離。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將粗製材料懸浮在二氯甲烷中且經由矽膠墊過濾，以二氯甲烷清洗且將溶液濃縮。將粗製材料以矽膠層析術(20-75%之乙酸乙酯/己烷)及接著以製備性 HPLC(C18，32-95%之乙腈/水經 17 分鐘)純化，得到黃褐色油(0.106 公克，2%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.21-7.18 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.49-6.45 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H)。

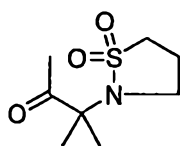
製法 109：5,5-二氟異噻唑啉-1,1-二氧化物



將三氟乙酸(2.182 毫升，29.4 毫莫耳)添加至二氯甲烷(6 毫升)中的 2-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5,5-二氟異噻唑啉-1,1-二氧化物(0.100 公克，0.3 毫莫耳)之 0℃ 溶液中。將所得紅色/紫色溶液在 0℃ 下攪拌 3.5 小時且在真空中濃縮。將粗製材料以矽膠層析術純化(30-75%之乙酸乙酯/己

烷)，得到黃褐色油(0.036 公克)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.78 (br s, 1H), 3.46-3.40 (q, 2H,  $J=6.6$  Hz), 2.79-2.65 (m, 2H)。 $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz) -105.96--106.07 (t,  $J=15.4$  Hz)。

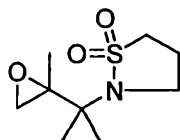
製法 110：3-(1,1-二氧基(Dioxido)異噻唑啉-2-基)-3-甲基丁-2-酮



將甲醇(100 毫升)及 2 N 水性硫酸(50 毫升)中的 2-(2-甲基丁-3-炔-2-基)異噻唑啉-1,1-二氧化物(3.500 公克，18.7 毫莫耳)與氧化汞(II)(0.810 公克，3.7 毫莫耳)之混合物在  $90^\circ\text{C}$  下加熱 3 小時。將反應混合物經由矽藻土過濾且將過濾物在真空中濃縮。將殘餘物以水處理且以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(0-100%之乙酸乙酯/己烷)，以供給成為黃色油的所欲產物(1.65 公克，43%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.38 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 3.21 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.60 (s, 6H)。

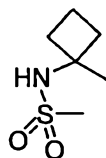
製法 111：2-(2-(2-甲基環氧乙烷-2-基)丙-2-基)異噻唑啉-

## 1,1-二氧化物



將碘化三甲基亞碲鎘鹽(0.214 公克，1.0 毫莫耳)添加至氮氣下在無水二甲亞碲(5 毫升)中的氫化鈉(在礦油中的60%之溶液，0.039 公克，1.0 毫莫耳)之攪拌懸浮液中。將混合物在 70℃ 下攪拌 1 小時及接著冷卻至室溫。添加 3-(1,1-二氧基異噻唑啉-2-基)-3-甲基丁-2-酮(0.100 公克，0.5 毫莫耳)且將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時及接著在 70℃ 下加熱 4 小時。將混合物冷卻至 0℃，以水中止且以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(0-80%之乙酸乙酯/己烷)，以供給成為濃稠油的產物(0.065 公克，61%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.52-3.12 (m, 4H), 2.76 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.54 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.42-2.20 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。

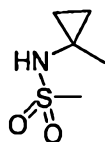
製法 112：N-(1-甲基環丁基)甲烷磺醯胺



將甲烷磺醯氯(0.095 毫升，1.2 毫莫耳)添加至吡啶(1 毫升)中的 1-甲基-環丁胺鹽酸鹽(0.100 公克，0.8 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。將混合物以乙酸乙酯稀釋且以 2 N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，以供給成爲棕色油的產物(0.090 公克，67%)。

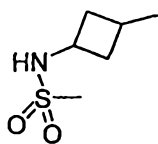
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.49 (br s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.58 (s, 3H)。

製法 113：N-(1-甲基環丙基)甲烷磺醯胺



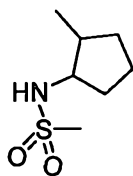
將甲烷磺醯氯(0.108 毫升，1.4 毫莫耳)添加至吡啶(1 毫升)中的 1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽(0.100 公克，0.9 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。將混合物以乙酸乙酯稀釋且以 2 N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，以供給成爲黃色油的產物(0.105 公克，76%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.68 (br s, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.71-0.64 (m, 2H)。

## 製法 114：N-(3-甲基環丁基)甲烷磺醯胺



將甲烷磺醯氯(0.095 毫升，1.2 毫莫耳)添加至吡啶(1 毫升)中的 3-甲基環丁胺鹽酸鹽(0.100 公克，0.8 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。將混合物以乙酸乙酯稀釋且以 2 N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，以供給成爲棕色固體的產物(0.125 公克，93 %)。使用未進一步純化之該材料。

## 製法 115：N-(2-甲基環戊基)甲烷磺醯胺

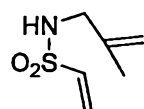


將甲烷磺醯氯(0.095 毫升，1.2 毫莫耳)添加至吡啶(1 毫升)中的 2-甲基環戊胺鹽酸鹽(0.100 公克，0.7 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。將混合物以乙酸乙酯稀釋且以 2 N 水性氫氯酸、飽和水性碳酸氫鈉、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，以供給成爲棕色固體的產物(0.100 公克，84



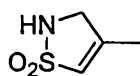
%)。使用未進一步純化之該材料。

製法 116：N-(2-甲基烯丙基)乙烯磺醯胺



將 2-氯乙烷磺醯氯(0.734 毫升，7.0 毫莫耳)緩慢添加至 0℃ 下在二氯甲烷(20 毫升)中的 2-甲基丙-2-烯-1-胺(0.500 公克，7.0 毫莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(3.486 毫升，21.1 毫莫耳)及 N,N-4-二甲基胺基吡啶(0.043 公克，0.4 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 16 小時。將混合物濃縮且將殘餘物以矽膠層析術純化(0-80% 之乙酸乙酯/己烷)，以供給成為無色油的產物(0.59 公克，52%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.54 (dd, 1H, J = 16.5, 9.6 Hz), 6.27 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 5.96 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 4.97 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.60 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 1.79 (s, 3H)。

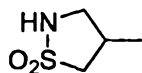
製法 117：4-甲基-2,3-二氫異噻唑-1,1-二氧化物



將無水二氯甲烷(10 毫升)中的 N-(2-甲基烯丙基)乙烯磺醯胺(0.700 公克，4.3 毫莫耳)之溶液在氬氣下攪拌且添

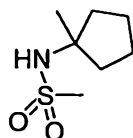
加(1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉基)二氯(苯基亞甲基)(三環己膦)鈦(0.02 公克)。將混合物在回流下加熱且以 30 分鐘間隔添加額外部分的(1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉基基)二氯(苯基亞甲基)(三環己膦)鈦(每次 0.02 公克)，直到已添加總共 0.1 公克(2.5 莫耳%)為止。將反應回流總共 72 小時，冷卻至室溫且在真空中濃縮。將粗製材料以矽膠層析術純化(0-100%之乙酸乙酯/己烷)，以供給成為棕色油的所欲產物(0.380 公克，66%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.45 (s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 3.99 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)。

製法 118：4-甲基異噻唑啉-1,1-二氧化物



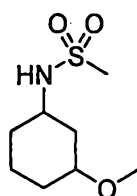
將甲醇(10 毫升)中的 4-甲基-2,3-二氫異噻唑-1,1-二氧化物(0.380 公克，2.9 毫莫耳)與 20%之氫氧化鈹/碳(0.050 公克)之混合物在氫氛圍下攪拌 2 小時。將混合物經由矽藻土過濾且將過濾物濃縮，以供給成為棕色油的產物(0.385 公克，100%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.25 (br s, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.34 (dd, 1H, J = 12.0, 7.5 Hz), 3.05-2.70 (m, 3H), 1.27 (d, 3H, J = 6.6 Hz)。

製法 119：N-(1-甲基環戊基)甲烷磺醯胺



將甲烷磺醯氯(0.169 毫升，2.2 毫莫耳)添加至吡啶(1 毫升)中的 1-胺基-1-甲基環戊烷鹽酸鹽(0.165 公克，1.2 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時且接著濃縮。將混合物以乙酸乙酯稀釋且以 1 N 水性氫氨酸、飽和水性碳酸氫鈉、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，以供給成為棕色油的產物(0.100 公克，46%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.27 (br s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.50 (s, 3H)。

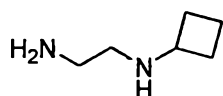
製法 120：N-(3-甲氧基環己基)甲烷磺醯胺



將甲烷磺醯氯(0.144 毫升，1.9 毫莫耳)添加至吡啶(1 毫升)中的 3-甲氧基環己胺(0.200 公克，1.5 毫莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時且接著濃縮。將混合物以乙酸乙酯稀釋且以 1 N 水性氫氨酸、飽和水性碳酸氫鈉、飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，以供給成為棕色油的產物(0.140 公

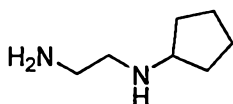
克，44%)。使用未進一步純化之該材料。

製法 121：N1-環丁基乙烷-1,2-二胺



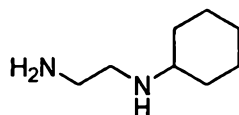
將氰基硼氫化鈉(7.466 公克，118.8 毫莫耳)添加至無水甲醇(250 毫升)中的環丁酮(5.830 公克，83.2 毫莫耳)、乙二胺(39.711 毫升，594.0 毫莫耳)、乙酸(34.006 毫升，594.0 毫莫耳)及 4 埃分子篩(25 公克)之溶液中。將混合物攪拌 48 小時，過濾，以移除固體且在真空中濃縮。將殘餘物溶解在 3 N 水性氫氧化鈉(300 毫升)中且以二氯甲烷萃取(3 × 500 毫升)。將合併的有機層以鹼性飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，得到粗製產物。將材料真空蒸餾，得到成為澄清液體的所欲產物(4.8 公克，50%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.24-3.17 (m, 1H), 2.76-2.72 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.57-2.53 (td, 2H, J=0.8, 6.0 Hz), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.22 (br s, 3H)。

製法 122：N1-環戊基乙烷-1,2-二胺



將氰基硼氫化鈉(2.839 公克，45.2 毫莫耳)添加至無水甲醇(113 毫升)中的環戊酮(2.000 毫升，22.6 毫莫耳)、乙二胺(10.860 公克，180.7 毫莫耳)、乙酸(10.345 毫升，180.7 毫莫耳)及 4 埃分子篩(10 公克)之溶液中。將混合物攪拌 48 小時，過濾，以移除固體且在真空中濃縮。將殘餘物溶解在 3 N 水性氫氧化鈉(150 毫升)中且以二氯甲烷萃取(3 × 300 毫升)。將合併的有機層以鹼性飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，得到粗製產物。將材料真空蒸餾，得到成為澄清液體的所欲產物(1.0 公克，35%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.08-2.99 (五重峰，1H, J=6.8 Hz), 2.80-2.76 (t, 2H, J=5.9 Hz), 2.65-2.61 (t, 2H, J=5.9 Hz), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 5H)。

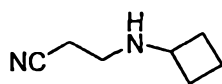
#### 製法 123：N1-環己基乙烷-1,2-二胺



將氰基硼氫化鈉(8.017 公克，127.6 毫莫耳)添加至無水甲醇(250 毫升)中的環己酮(6.260 公克，63.8 毫莫耳)、乙二胺(42.640 毫升，637.8 毫莫耳)、乙酸(36.515 毫升，637.8 毫莫耳)及 4 埃分子篩(25 公克)之溶液中。將混合物攪拌 48 小時，過濾，以移除固體且在真空中濃縮。將殘餘物溶解在 3 N 水性氫氧化鈉(150 毫升)中且以二氯甲烷

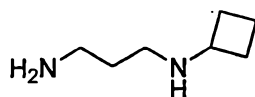
萃取(3 × 300 毫升)。將合併的有機層以鹼性飽和水性氯化鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮，得到粗製產物。將材料真空蒸餾，得到成為澄清液體的所欲產物(4.1 公克，45%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.80-2.76 (td, 2H, J=0.9, 6.0 Hz), 2.68-2.64 (td, 2H, J=0.9, 6.0 Hz), 2.43-2.34 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.32-0.98 (m, 8H)。

製法 124：3-(環丁基胺基)丙腈



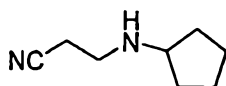
將環丁胺(5.90 毫升，59.8 毫莫耳)在室溫下經 15 分鐘逐滴添加至甲醇(7 毫升)中的丙烯腈(4.76 公克，89.7 毫莫耳)之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘及在回流下 1 小時，冷卻至室溫，在減壓下濃縮。所欲產物係在真空下蒸餾而獲得，以提供澄清液體(7.7 公克，98%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3.29-3.21 (m, 1H), 2.88-2.83 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.50-2.46 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.30 (br s, 1H)。

製法 125：N1-環丁基丙烷-1,3-二胺



將無水二乙醚(40 毫升)中的 3-(環丁基氨基)丙腈(5.000 公克, 40.3 毫莫耳)之溶液經 45 分鐘逐滴添加至無水二乙醚(120 毫升)中的氫化鋰鋁(3.056 公克, 80.5 毫莫耳)之冷卻(0°C)懸浮液中。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘及在回流下 4 小時, 冷卻至室溫且攪拌 1 小時。將混合物冷卻至 0°C 且劇烈攪拌, 同時逐滴添加水(3.1 毫升), 接著添加 15% 之水性氫氧化鈉(3.1 毫升)及最後添加水(9.3 毫升)。將所得泥漿溫熱至室溫, 攪拌 15 分鐘且添加無水硫酸鎂, 再攪拌 15 分鐘。以過濾移出固體材料, 以溫的二氯甲烷清洗多次且將過濾物在減壓下濃縮, 得到成為淡黃色液體的所欲產物(3.44 公克, 66%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 3.14 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.33 (br s, 3H)。

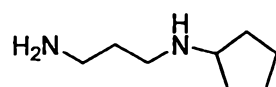
製法 126: 3-(環戊基氨基)丙腈



將環戊胺(5.794 毫升, 58.7 毫莫耳)在室溫下逐滴添加至甲醇(7 毫升)中的丙烯腈(5.79 毫升, 88.1 毫莫耳)之溶液中。將溶液在室溫下攪拌 30 分鐘及在回流下 1 小時, 冷卻至室溫且在減壓下濃縮。所欲產物係在真空下蒸

餾而獲得，以提供澄清液體(7.4 公克，91%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3.14-3.04 (五重峰, 1H,  $J=6.3$  Hz), 2.91-2.87 (t, 2H,  $J=6.9$  Hz), 2.53-2.48 (td, 2H,  $J=0.9, 6.9$  Hz), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.73-1.49 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 2H), 1.19 (br s, 1H)。

製法 127：N1-環戊基丙烷-1,3-二胺



將無水二乙醚(40 毫升)中的 3-(環戊基胺基)丙腈(6.000 公克，43.4 毫莫耳)之溶液經 45 分鐘逐滴添加至無水二乙醚(150 毫升)中的氫化鋰鋁(3.295 公克，86.8 毫莫耳)之冷卻( $0^\circ\text{C}$ )懸浮液中。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘及在回流下 4 小時，冷卻至室溫且攪拌 1 小時。將混合物冷卻至  $0^\circ\text{C}$  且劇烈攪拌，同時逐滴添加水(3.4 毫升)，接著添加 15% 之水性氫氧化鈉(3.4 毫升)及最後添加水(10.2 毫升)。將所得泥漿溫熱至室溫，攪拌 15 分鐘且添加無水硫酸鎂，再攪拌 15 分鐘。以過濾移出固體材料，以溫的二氯甲烷清洗多次且將過濾物在減壓下濃縮，得到成為澄清油的所欲產物(4.5 公克，73%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3.05-2.96 (五重峰, 1H,  $J=6.6$  Hz), 2.74-2.71 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 2.68-2.58 (t, 2H,  $J=6.9$  Hz), 1.85-1.68 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 6H), 1.34 (br s, 3H),



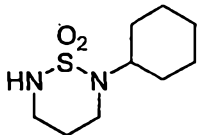
1.30-1.21 (m, 2H)。

#### 製法 128 至 138

製法 128 至 138 係根據以下的通用程序製備：

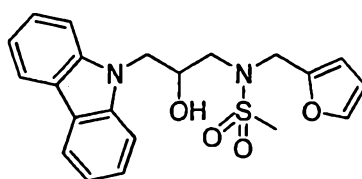
將胺基磺醯胺(1.2 當量)添加至無水吡啶中的二胺(1.0 當量，0.5 M)之攪拌溶液中。將混合物在密封的管中以 120-125°C 加熱 18-24 小時。在冷卻至室溫之後，將混合物在減壓下濃縮且將殘餘物分溶在乙酸乙酯與水之間。將有機層以 1 N 水性氫氯酸(2x)、飽和水性氯化鈉連續清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在減壓下濃縮，以供給所欲產物。產物通常不經任何額外的純化而直接用於下一步驟中。

製法 #	結構	名稱	<sup>1</sup> H NMR
128		2-乙基-1,2,5-噻二 唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.45 (br s, 1H), 3.54-3.48 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.42-3.37 (t, 2H, J=6.9 Hz), 3.15-3.08 (q, 2H, J=6.9 Hz), 1.30-1.25 (t, 3H, J=7.2 Hz)
129		2-異丙基-1,2,5-噻二 唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.54 (br m, 1H), 3.70-3.61 (五重峰, 1H, J=6.6 Hz), 3.52-3.36 (m, 4H), 1.29-1.27 (d, 6H, J=6.0 Hz)
130		2-環丙基-1,2,5-噻二 唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.53 (br s, 1H), 3.50-3.46 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 1H), 0.80-0.69 (m, 4H)
131		2-環丁基-1,2,5-噻二 唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.38 (br s, 1H), 3.81-3.70 (五重峰, 1H, J=7.8 Hz), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 4H), 1.87-1.75 (m, 2H)
132		2-環戊基-1,2,5-噻二 唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.32 (br s, 1H), 3.51-3.41 (m, 5H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 6H)
133		2-環己基-1,2,5-噻二 唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.29 (br s, 1H), 3.53-3.40 (m, 4H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.51-1.14 (m, 5H)
134		2-乙基-1,2,6-噻二 吡啉-1,1-二氧化 物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.17 (br s, 1H), 3.51-3.47 (q, 2H, J=6.1 Hz), 3.33-3.31 (t, 2H, J=5.6 Hz), 3.19-3.11 (m, 2H), 1.80-1.72 (五重峰, 2H, J=5.6 Hz), 1.21-1.16 (m, 3H)
135		2-異丙基-1,2,6-噻二 吡啉-1,1-二氧 化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.22-4.13 (七重峰, 1H, J=6.8 Hz), 3.94 (br s, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.62-3.22 (t, 2H, J=6.0 Hz), 1.83-1.76 (五重峰, 2H, J=5.6 Hz), 1.18-1.16 (d, J=6.9 Hz)
136		2-環丁基-1,2,6-噻二 吡啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.17 (br s, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.21-2.05 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 4H)
137		2-環戊基-1,2,6-噻二 吡啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.19-4.10 (五重峰, 1H, J=7.8 Hz), 3.99-3.96 (br t, 1H, J=6.9 Hz), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.28-3.24 (t, 2H, J=5.7 Hz), 1.91-1.78 (m, 4H), 1.76-1.51 (m, 6H)

138		2-環己基-1,2,6-噻二 吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.96-3.91 (t, 1H, J=7.5 Hz), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 3.16-3.27 (t, 2H, J=5.7 Hz), 1.87-1.59 (m, 7H), 1.43-1.28 (m, 4H), 1.13-1.00 (m, 1H)
-----	---	-------------------------------	---

## 實例 2：式 I 化合物之製法

化合物 1：N-(3-(9H-呋啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺醯胺

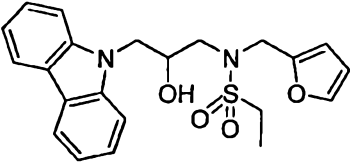
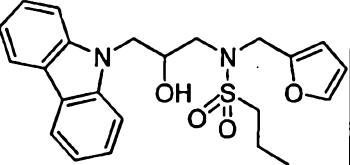
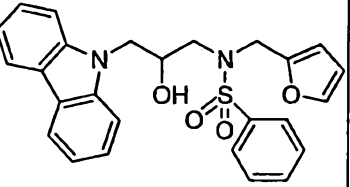
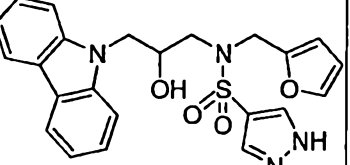
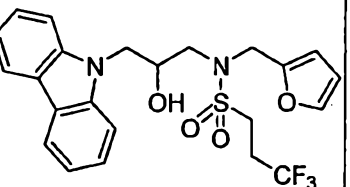
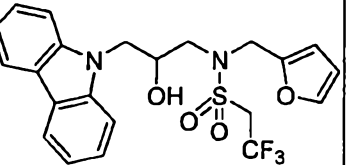


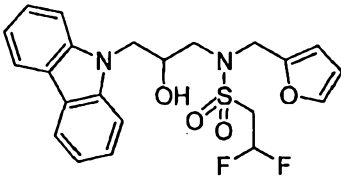
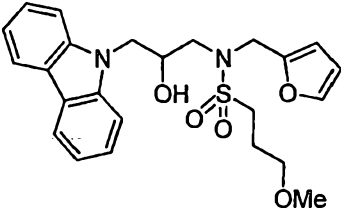
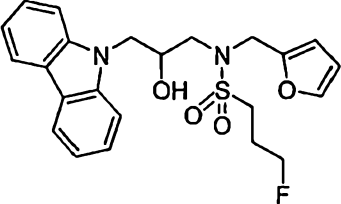
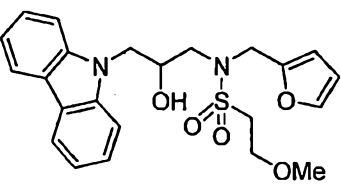
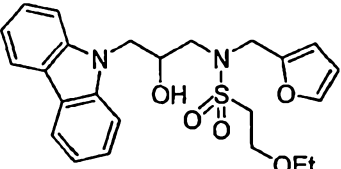
將甲烷磺醯氨(0.650 毫升，8.4 毫莫耳)逐滴添加至無水二氯甲烷(55 毫升)中的 1-(9H-呋啶-9-基)-3-((呋喃-2-基甲基)胺基)丙-2-醇(2.7 公克，8.4 毫莫耳)及三乙胺(1.3 毫升，9.2 毫莫耳)之冷攪拌溶液中，將其以外部冰浴保持在 0-5℃。將溶液在 0℃ 下攪拌 2 小時，接著以二氯甲烷稀釋且以兩次 0.25N 水性氫氯酸和水和飽和水性氯化鈉連續清洗。將有機物乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將粗製殘餘物以矽膠管柱層析術純化(在二氯甲烷中的 0-10% 之乙酸乙酯)，得到成為白色固體的所欲產物(1.5 公克，45%)。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ 8.09-8.06 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.42-7.37 (m, 5H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.37-6.35 (dd, 1H, J = 1.8, 3 Hz), 6.31-6.30 (d, 1H, J = 3 Hz), 4.52-4.39 (dd, 2H, J = 15.9, 24.6 Hz), 4.39-4.30 (dd,

1H,  $J = 3.3, 14.4$  Hz), 4.22-4.10 (m, 1H), 4.20-4.05 (br m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H) 3.26-3.17 (m, 1H), 2.90 (s, 3H)。  
ESI (m/z): 398.9 (M+H)。HPLC 分析：(C18，在水+ 0.1%之三氟乙酸中的 10-90%之乙腈經 10 分鐘滯留時間，在 254 奈米之面積%)：8.6 分鐘，97.9 %。

#### 化合物 2 至 12

化合物 2 至 12 係以那些類似於化合物 1 所使用之程序或使用吡啶(4 當量)代替三乙胺而製備。

化合物 #	結構	名稱	<sup>1</sup> H NMR	ESI (m/z)
2		N-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)乙烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.27 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.13 (dd, 1H, J = 3.3, 1.8 Hz), 5.86 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 4.52-4.25 (m, 5H), 3.47 (dd, 1H, J = 15.0, 7.5 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 15.0, 2.4 Hz), 3.03 (m, 2H), 2.77 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 1.33 (t, 3H, J = 7.5 Hz)	413.0 (M+H)
3		N-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)丙烷-1-磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.27 (td, 2H, J = 7.2, 1.5 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.13 (dd, 1H, J = 3.3, 2.1 Hz), 5.86 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 4.52-4.24 (m, 5H), 3.46 (dd, 1H, J = 15.0, 7.5 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 15.0, 2.7 Hz), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.76 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.03 (t, 3H, J = 7.5 Hz)	427.0 (M+H)
4		N-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)苯磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.53-7.41 (m, 4H), 7.38 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.03 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.04 (dd, 1H, J = 3.3, 1.8 Hz), 5.85 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 4.42-4.25 (m, 4H), 4.17 (m, 1H), 3.34 (dd, 1H, J = 15.0, 8.1 Hz), 3.15 (dd, 1H, J = 14.7, 3.6 Hz), 2.78 (d, 1H, J = 2.7 Hz)	460.9 (M+H)
5		N-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)-1H-吡唑-4-磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.20 (br s, 1H), 8.10 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.74 (s, 2H), 7.50-7.36 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.10 (dd, 1H, J = 3.3, 1.8 Hz), 5.94 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 4.40-4.30 (m, 4H), 4.25 (m, 1H), 3.32 (dd, 1H, J = 15.0, 7.8 Hz), 3.15 (dd, 1H, J = 15.0, 3.6 Hz), 2.82 (br s, 1H)	451.0 (M+H)
6		N-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羥丙基)-3,3,3-三氟-N-(呋喃-2-基甲基)丙烷-1-磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.49 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.20 (dd, 1H, J = 3.0, 2.1 Hz), 5.96 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 4.53 (dd, 1H, J = 16.2, 16.2 Hz), 4.46-4.28 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.36-3.15 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.48 (d, 1H, J = 2.7 Hz)	481.0 (M+H)
7		N-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羥丙基)-2,2,2-三氟-N-(呋喃-2-基甲基)乙烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.49 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.23 (dd, 1H, J = 3.3, 2.1 Hz), 6.05 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 4.60 與 4.45 (dd, 2H, J = 15.6, 15.6 Hz),	467.2 (M+H)

			4.42-4.26 (m, 3H), 3.88 (q, 2H, J=9.3 Hz), 3.59 (dt, 1H, J=15.3, 3.9 Hz), 3.35 (d, 1H, J=15.6 Hz), 2.32 (s, 1H)	
8		N-(3-(9H-吡唑-9-基)-2-羥丙基)-2,2-二氟-N-(呋喃-2-基甲基)乙烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.49 (t, 2H, J=7.2 Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.21 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 6.18 (tt, 1H, J=54.9, 4.5 Hz), 6.01 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.55 與 4.42 (dd, 2H, J=15.9, 15.9 Hz), 4.42-4.24 (m, 3H), 3.68-3.48 (m, 3H), 3.30 (dd, 1H, J=15.9, 2.4 Hz), 2.43 (d, 1H, J=2.4 Hz)	449.0 (M+H)
9		N-(3-(9H-吡唑-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲氧基丙烷-1-磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.12 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 5.86 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.52-4.24 (m, 5H), 3.53-3.40 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H, J=15.0, 2.7 Hz), 3.11 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.85 (d, 1H, J=3.0 Hz), 2.12-1.98 (m, 2H)	457.1 (M+H)
10		N-(3-(9H-吡唑-9-基)-2-羥丙基)-3-氟-N-(呋喃-2-基甲基)丙烷-1-磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.15 (dd, 1H, J=3.3, 2.1 Hz), 5.89 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.66-4.26 (m, 7H), 3.48 (dd, 1H, J=15.0, 7.2 Hz), 3.27 (dd, 1H, J=15.0, 2.4 Hz), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.67 (d, 1H, J=2.7 Hz), 2.30-2.08 (m, 2H)	445.0 (M+H)
11		N-(3-(9H-吡唑-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)-2-甲氧基乙烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.17 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.13 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 5.92 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.50-4.20 (m, 5H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.50 (dd, 1H, J=15.3, 8.7 Hz), 3.41 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.18 (dd, 1H, J=15.3, 2.4 Hz)	443.0 (M+H)
12		N-(3-(9H-吡唑-9-基)-2-羥丙基)-2-乙氧基-N-(呋喃-2-基甲基)乙烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.09 (dd, 1H, J=3.0, 1.8 Hz), 5.87 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.52-4.20 (m, 5H), 3.90-3.73 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 5H), 3.30 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H, J=15.0, 2.1 Hz), 1.16 (t, 3H, J=7.2 Hz)	457.0 (M+H)

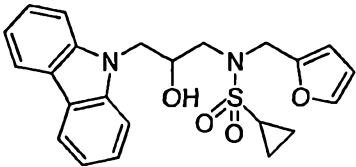
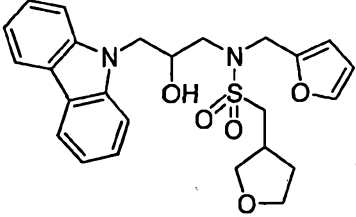
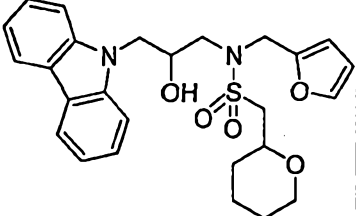
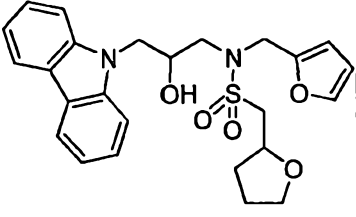
## 化合物 13 至 19

化合物 13 至 19 係以下列通用方法製備：

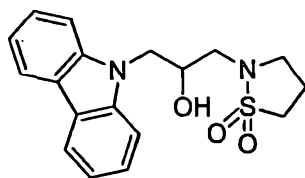
將對應的磺醯氯(0.9 毫莫耳)添加至無水吡啶(1 毫升)中的 2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-(9H-吡唑-9-基)-N-(呋喃-2-基甲基)丙-1-胺(0.100 公克, 0.2 毫莫耳)之攪拌

溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜且將混合物在真空中濃縮。將粗製殘餘物以水處理且以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以飽和性氯化鈉和飽和水性碳酸鈉清洗，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 0-80 % 之乙酸乙酯)，以供給經 TBS-保護之產物。將產物溶解在無水四氫呋喃(5 毫升)中且添加在水中的水性氟化四丁基銨(0.040 公克，0.1 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌隔夜且接著濃縮。將粗製殘餘物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 0-50 % 之乙酸乙酯)，以供給純產物。

化合物 #	結構	名稱	<sup>1</sup> H NMR	ESI (m/z)
13		N-(3-(9H-呔唑-9-基)-2-羥丙基)-N-(呔喃-2-基甲基)-2-甲基丙烷-1-磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.13 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 5.85 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.50-4.25 (m, 5H), 3.44 (dd, 1H, J=15.0, 7.8 Hz), 3.24 (dd, 1H, J=15.0, 2.4 Hz), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.13-1.05 (m, 6H)	441.0 (M+H)
14		N-(3-(9H-呔唑-9-基)-2-羥丙基)-N-(呔喃-2-基甲基)-1-苯基甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.46 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.42-7.18 (m, 8H), 7.11 (d, 2H, J=7.2 Hz), 6.16 (dd, 1H, J=3.3, 2.1 Hz), 5.79 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.43-4.00 (m, 7H), 2.95 (m, 2H), 2.69 (d, 1H, J=2.4 Hz)	474.9 (M+H)
15		N-(3-(9H-呔唑-9-基)-2-羥丙基)-N-(呔喃-2-基甲基)-1-環丙基甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.12 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 5.80 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.51-4.22 (m, 5H), 3.53 (dd, 1H, J=15.0, 7.8 Hz), 3.28 (dd, 1H, J=15.0, 2.7 Hz), 3.01 (dd, 1H, J=14.4, 6.6 Hz), 2.87 (dd, 1H, J=14.4, 7.8 Hz), 2.81 (d, 1H, J=2.7 Hz), 1.04 (m, 1H), 0.60 (m, 2H), 0.26 (m, 1H), 0.15 (m, 1H)	439.0 (M+H)

16		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)環丙烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.26 (t, 2H, J=7.2 Hz), 7.18 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.13 (dd, 1H, J=3.0, 1.8 Hz), 5.93 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.50-4.20 (m, 5H), 3.50 (dd, 1H, J=15.0, 7.8 Hz), 3.30 (dd, 1H, J=15.0, 3.3 Hz), 2.74 (d, 1H, J=2.7 Hz), 2.30 (m, 1H), 1.18 (m, 2H), 0.95 (m, 2H).	425.0 (M+H)
17		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)-1-(四氫呋喃-3-基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.54-4.25 (m, 5H), 4.02-3.70 (m, 3H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.25 (d, 1H, J=15.0 Hz), 3.12-2.90 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.71 (m, 1H).	469.0 (M+H)
18		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)-1-(四氫呋喃-2-基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非鏡像異構物混合物) δ 8.10 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.51-7.38 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.18 與 7.07 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.13 與 6.07 (dd, 1H, J=3.3, 2.1 Hz), 5.99 與 5.86 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.60-2.95 (m, 13H), 1.88 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 5H).	483.1 (M+H)
19		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)-1-(四氫呋喃-2-基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非鏡像異構物混合物) δ 8.11 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.52-7.39 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.17 與 7.10 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.13 與 6.08 (dd, 1H, J=3.0, 1.8 Hz), 5.96 與 5.87 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.62-3.00 (m, 13H), 2.15 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.63 (m, 1H).	469.1 (M+H)

化合物 20 : N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)異噻唑啉 1,1-二氧化物



將氫化鈉(在礦油中的 60% , 0.053 公克 , 1.3 毫莫耳)添加至無水 N,N-二甲基甲醯胺(20 毫升)中的 1,3-丙烷磺內醯胺(0.80 公克 , 6.6 毫莫耳)之攪拌溶液中且將混合物在

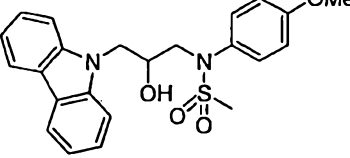
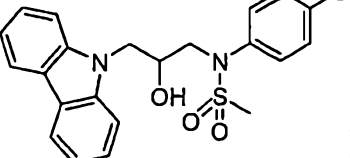


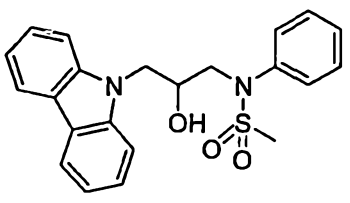
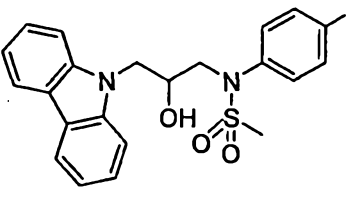
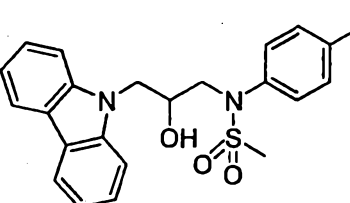
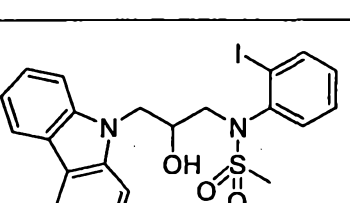
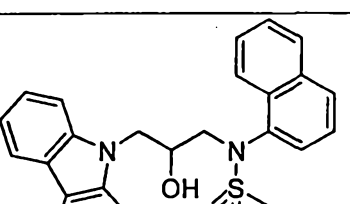
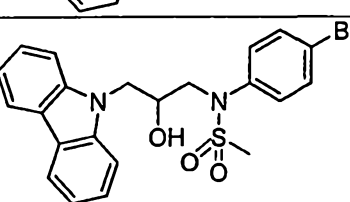
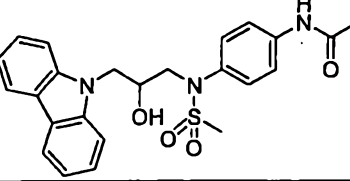
室溫下攪拌 1 小時。添加 9-(環氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶 (1.622 公克, 7.3 毫莫耳) 且將混合物在 70°C 下攪拌隔夜。在冷卻之後, 將反應以水稀釋且以乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層以飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥 (無水硫酸鈉), 過濾且濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析術純化 (在己烷中的 0-70% 之乙酸乙酯) 及接著自乙酸乙酯/己烷再結晶, 得到成為白色固體的純化合物 (1.6 公克, 70%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d, 2H,  $J=7.5$  Hz), 7.48 (d, 4H,  $J=3.9$  Hz), 7.30-7.22 (m, 2H), 4.55-4.35 (m, 3H), 3.42-3.12 (m, 6H), 2.59 (d, 1H,  $J=3.0$  Hz), 2.37 (m, 2H)。ESI ( $m/z$ ): 344.9 ( $\text{M}+\text{H}$ )。HPLC 分析: (C18, 在水+0.1%之三氟乙酸中的 10-90% 之乙腈經 10 分鐘滯留時間, 在 254 奈米之面積%): 11.8 分鐘, >98%。

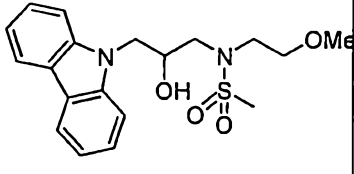
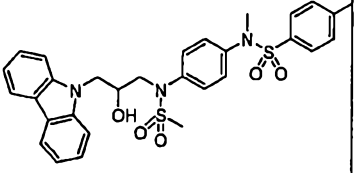
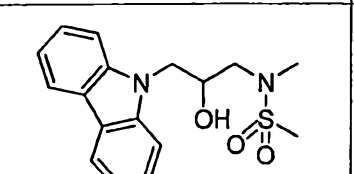
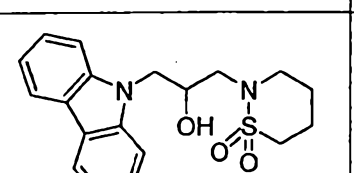
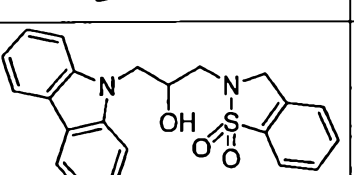
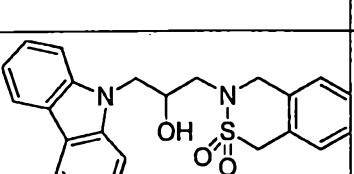
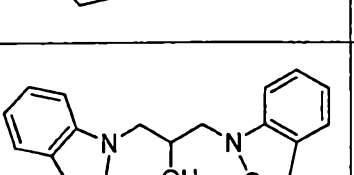
#### 化合物 21 至 235

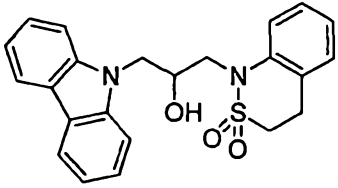
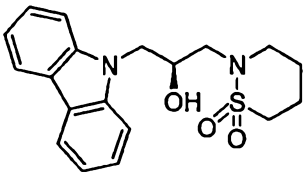
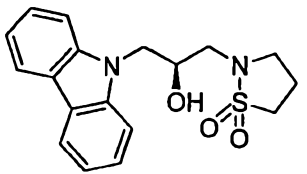
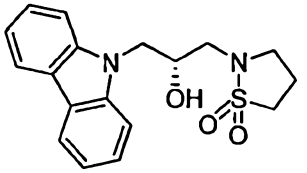
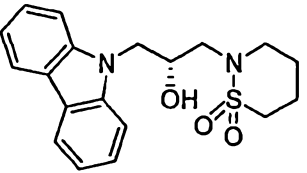
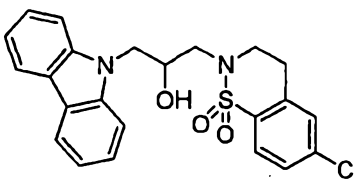
化合物 21 至 235 係以那些類似於化合物 20 所使用之程序或使用在 N,N-二甲基乙醯胺中的碳酸銫 (1 當量) 於 100°C 下隔夜而製備。

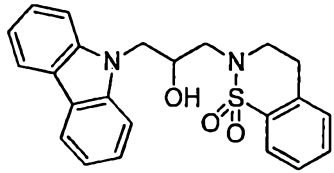
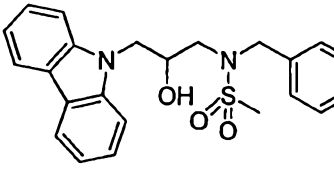
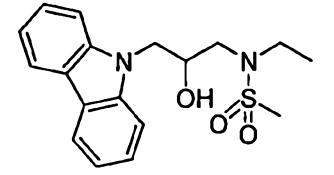
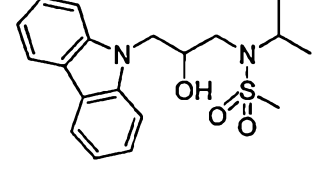
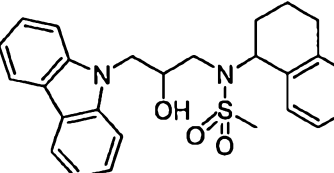
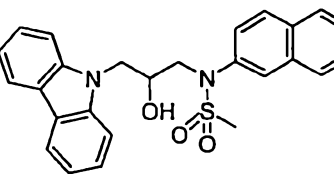
光學活性實例之鏡像異構物過量係以 HPLC 獲得, 該 HPLC 係使用 Chiralpak AD-H 管柱, 0.46 公分  $\times$  25 公分, 以己烷中的 25% 之異丙醇溶析 0-30 分鐘; 流速: 1 毫升/分鐘, UV 254 nm。

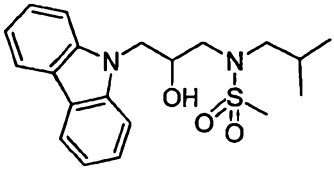
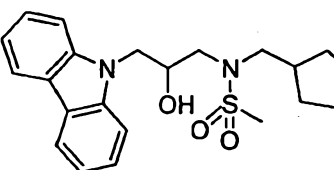
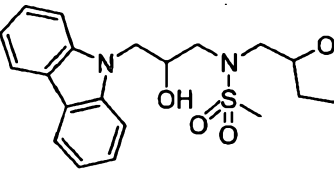
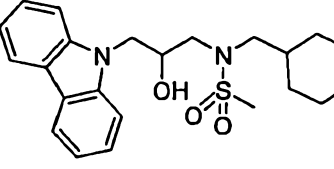
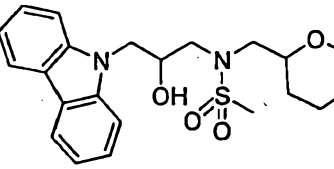
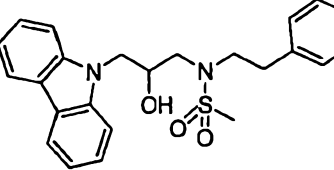
化合物 #	結構	名稱	<sup>1</sup> H NMR	ESI (m/z)
21		N-(3-(9H-呌啉-9-基)-2-羥丙基)-N-(4-甲氧基苯基)甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.08 (dt, 2H, J=0.9, 7.5 Hz), 7.45-7.74 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.37-7.35 (br d, 2H, J=7.8 Hz), 7.29-7.26 (d, 2H, J= 9.0 Hz), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.90-6.87 (d, 2H, J=8.7 Hz), 4.48-4.42 (dd, 1H, J= 4.1, 14.7 Hz), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.96-3.89 (dd, 1H, J=6.9, 17.1 Hz), 3.8 (s, 3H), 3.80-3.74 (dd, 1H, J=5.0, 14 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.29-2.28 (d, 1H, J=3.6 Hz).	424.9 (M+H)
22		N-(3-(9H-呌啉-9-基)-2-羥丙基)-N-(4-氯苯基)甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.08-8.08 (br d, 2H, J=7.5 Hz), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 4H), 4.45-4.24 (m, 3H), 3.96-3.89 (dd, 1H, J=6.9, 14.2 Hz), 3.81-3.75 (dd, 1H, J=4.2, 14.4 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.27-2.26 (d, 1H, J=3.3 Hz).	N/A

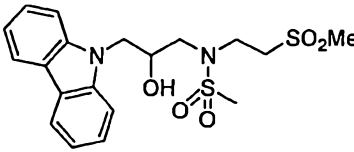
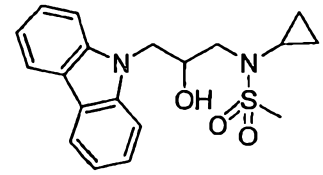
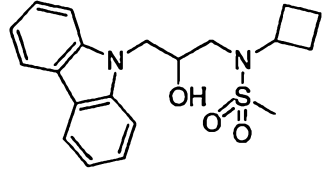
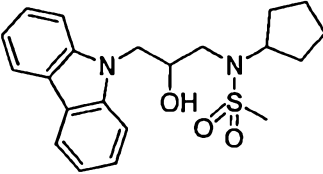
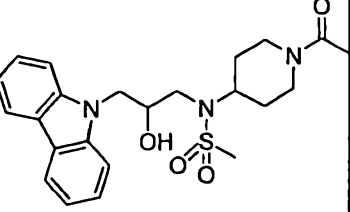
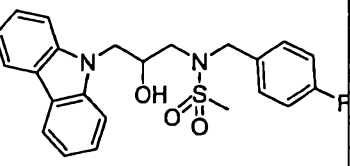
23		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羥丙基)-N-苯基甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 8.08-8.08 (br d, 2H, J=7.5 Hz), 7.47-7.33 (m, 8H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.45-4.44 (dd, 1H, J=3.3, 14.1 Hz), 4.39-4.25 (m, 2H), 4.00-3.94 (dd, 1H, J=6.9, 14.4 Hz), 3.88-3.82 (dd, 1H, J=5.1, 14.1 Hz), 2.93 (s, 3H), 2.27-2.26 (d, 1H, J=3.6 Hz).	395.0 (M+H)
24		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羥丙基)-N-(4-氟苯基)甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 8.08-8.08 (dt, 2H, J=0.9, 7.6 Hz), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.09-7.03 (dd, 2H, J=8.1, 8.7 Hz), 4.47-4.24 (m, 3H), 3.97-3.90 (dd, 1H, J=7.8, 14.1 Hz), 3.80-3.74 (dd, 1H, J=4.5, 14.5 Hz), 2.93 (s, 3H), 2.27-2.26 (d, 1H, J=3.3 Hz).	413.0 (M+H)
25		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羥丙基)-N-對-甲苯基甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 8.08-8.08 (br d, 2H, J=7.5 Hz), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.37-7.34 (br d, 2H, J=8.4 Hz), 7.25-7.18 (m, 6H), 4.49-4.43 (dd, J=3.7, 14.5 Hz), 4.38-4.24 (m, 2H), 3.98-3.91 (dd, 1H, J=6.9, 14.1 Hz), 3.85-3.78 (dd, 1H, J=5.1, 14.1 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27-2.26 (d, 1H, J=3.6 Hz).	409.0 (M+H)
26		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羥丙基)-N-(2-碘苯基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (旋轉異構物) $\delta$ 8.12-8.05 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.50-7.18 (m, 8H), 7.05 (m, 1H), 4.52-4.18 (m, 3H), 4.01 (dd, 0.6H, J=15.0, 9.0 Hz), 3.90-3.72 (m, 1.4H), 3.13 與 3.12 (s, 3H), 2.72 (d, 0.6H, J=4.2 Hz), 2.52 (d, 0.4H, J=3.3 Hz).	520.9 (M+H)
27		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羥丙基)-N-(萘-1-基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (旋轉異構物) $\delta$ 8.27 和 8.22 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.94 與 7.89 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.70-7.18 (m, 10H), 4.50-3.80 (m, 5H), 3.15 和 3.05 (s, 3H), 2.52 (d, 0.4H, J=3.6 Hz), 2.29 (d, 0.6H, J=2.7 Hz).	444.9 (M+H)
28		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羥丙基)-N-(4-溴苯基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.09 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.55-7.20 (m, 10H), 4.52-4.24 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H, J=14.4, 7.2 Hz), 3.81 (dd, 1H, J=14.4, 4.5 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.26 (d, 1H, J=3.6 Hz).	N/A
29		N-(4-(N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羥丙基)甲基磺醯胺基)苯基)乙醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.08 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.58-7.18 (m, 11H), 4.50-4.22 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H, J=14.1, 7.2 Hz), 3.81 (dd, 1H, J=14.1, 4.8 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.31 (d, 1H, J=3.6 Hz), 2.21 (s, 3H).	451.8 (M+H)

30		N-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(2-甲氧基乙基)甲烷磺酰胺	N/A	N/A
31		N-(4-(N-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羟丙基)-N-甲基磺酰胺基)苯基)-N,4-二甲基苯磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.50-7.10 (m, 14H), 4.50-4.22 (m, 3H), 3.98 (dd, 1H, J=14.4, 7.5 Hz), 3.84 (dd, 1H, J=14.4, 4.5 Hz), 3.15 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (d, 1H, J=3.6 Hz).	578.0 (M+H)
32		N-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羟丙基)-N-甲基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.53-7.44 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 2H), 4.54-4.36 (m, 3H), 3.45 (dd, 1H, J=14.4, 7.5 Hz), 3.25 (dd, 1H, J=15.0, 3.3 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.41 (d, 1H, J=3.0 Hz).	333.1 (M+H)
33		N-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羟丙基)-1,2-噻吩吡喃 1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.32-7.20 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H, J=14.4, 4.2 Hz), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.47 (d, 1H, J=3.3 Hz), 2.28-2.14 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H).	359.0 (M+H)
34		N-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羟丙基)-2,3-二氢苯並[d]噻吩 1,1-二氧化物	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.08 (dt, 2H, J=0.9, 8.4 Hz), 7.85-7.83 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.63-7.4 (m, 6H), 7.36-7.34 (d, 1H, J=6.9 Hz), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.60-4.47 (m, 5H), 3.62-3.54 (dd, 1H, J=14.4, 6.9 Hz), 2.64-2.63 (d, 1H, J=3.3 Hz).	393.1 (M+H)
35		N-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羟丙基)-3,4-二氢-1H-苯並[d][1,2]噻嗪 2,2-二氧化物	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.10-8.07 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.46-7.45 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.37-4.36 (d, 2H, J=3.3 Hz), 3.43-3.41 (d, 2H, J=4.2 Hz), 2.28-2.27 (d, 1H, J=2.7 Hz).	407.1 (M+H)
36		N-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羟丙基)-1,3-二氢苯並[c]噻吩 2,2-二氧化物	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.12-8.10 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.48-7.46 (m, 4H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.20-7.17 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.08-7.03 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.95-6.90 (t, 1H, J=7.4 Hz), 6.24-6.21 (d, 1H, J=8.1 Hz), 4.58 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.86-3.79 (dd, 1H, J=7.1, 15.5 Hz), 3.67	393.0 (M+H)

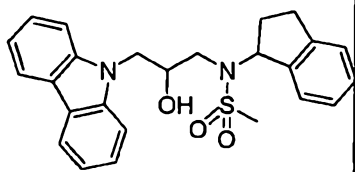
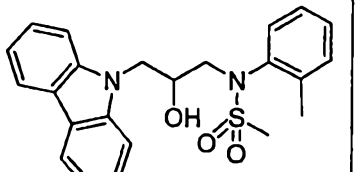
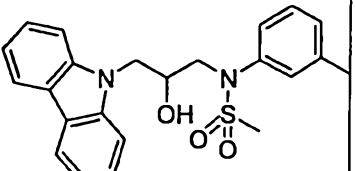
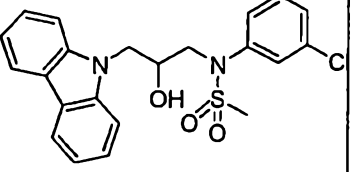
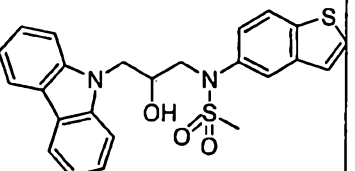
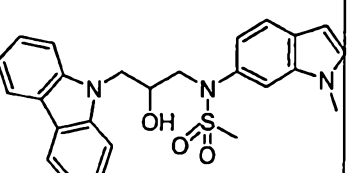
			(dd, 1H, J=3.0, 15.3 Hz), 2.81-2.80 (d, 1H, J=3.0 Hz).	
37		N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-3,4-二氫-1H-苯並[c][1,2]噻吡2,2-二氧化物	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.12-8.09 (dt, 2H, J=0.9, 7.5 Hz), 7.46-7.42 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.60-6.57 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.49-4.67 (d, 2H, J=6.6 Hz), 4.07-3.99 (dd, 1H, J=8.3, 15.5 Hz), 3.88-3.83 (dd, 1H, J=3.2, 15.6 Hz), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.52-2.51 (d, 1H, J=3.9 Hz).	407.0 (M+H)
38		(S)-N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-1,2-噻吡吡山 1,1-二氧化物 (61.7% ee)	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.32-7.20 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H, J=14.4, 3.9 Hz), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.44 (d, 1H, J=3.0 Hz), 2.28-2.14 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H).	359.0 (M+H)
39		(S)-N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基) 異噻吡啶 1,1-二氧化物 (>99% ee)	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.47 (d, 4H, J=3.3 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.55-4.35 (m, 3H), 3.42-3.12 (m, 6H), 2.60 (d, 1H, J=3.0 Hz), 2.35 (m, 2H).	345.0 (M+H)
40		(R)-N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基) 異噻吡啶 1,1-二氧化物 (78.7% ee)	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.47 (d, 4H, J=3.9 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.55-4.35 (m, 3H), 3.40-3.10 (m, 6H), 2.60 (d, 1H, J=3.0 Hz), 2.35 (m, 2H).	345.0 (M+H)
41		(R)-N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-1,2-噻吡吡山 1,1-二氧化物 (77.3% ee)	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.32-7.20 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H, J=14.4, 3.9 Hz), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.45 (d, 1H, J=3.0 Hz), 2.28-2.14 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H).	359.1 (M+H)
42		N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-6-氯-3,4-二氫-1H-苯並[c][1,2]噻吡 1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.80 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.39 (dd, 1H, J=8.1, 1.5 Hz), 7.32-7.20 (m, 3H), 4.60-4.35 (m, 3H), 3.98 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.52-3.32 (m, 2H), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.38 (d, 1H, J=2.7 Hz).	440.9 (M+H)

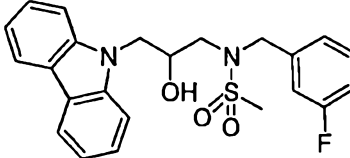
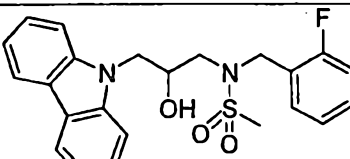
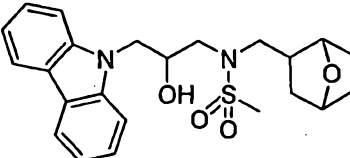
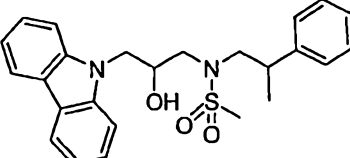
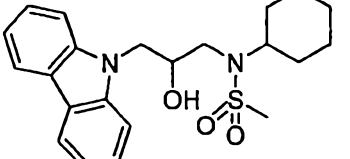
43		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻唑1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.87 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.56-7.36 (m, 6H), 7.33-7.18 (m, 3H), 4.49 (m, 3H), 3.98 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.44 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.43 (d, 1H, J=2.4 Hz).	407.0 (M+H)
44		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-苯甲基甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.07 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.45-7.41 (t, 2H, J=7.7 Hz), 7.27-7.13 (m, 7H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.36-4.17 (m, 5H), 3.50-3.42 (dd, 1H, J=8.3, 15.2 Hz), 3.22-3.16 (dd, 1H, J=2.4, 15.0 Hz), 2.89 (s, 3H), 2.63-2.62 (d, 1H, J=2.7 Hz).	409.0 (M+H)
45		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-乙基甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.14-8.08 (dt, 2H, J=0.3, 7.8 Hz), 7.48-7.46 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.41-4.06 (d, 2H, J=1.5 Hz), 4.41 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.30-3.23 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.29 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.67 (br s, 1H), 1.12-1.07 (t, 3H, J=7.2 Hz).	346.8 (M+H)
46		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-异丙基甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.08 (dd, 2H, J=0.6, 7.5 Hz), 7.5-7.44 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.42-4.33 (m, 3H), 3.98-3.89 (七重峰, 1H, J=6.8 Hz), 3.29 (br s, 1H), 3.29-3.22 (dd, 1H, J=7.2, 15.6 Hz), 3.18-3.12 (dd, 1H, J=2.4, 15.6 Hz), 2.86 (s, 3H), 0.91-0.89 (d, 3H, J=6.6 Hz), 0.82-0.79 (d, 3H, J=6.6 Hz).	360.9 (M+H)
47		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (非镜像异构物混合物) δ 8.04-8.01 (br d, 2H, J=7.2 Hz), 7.41-7.14 (m, 2.5 H), 7.07-7.04 (m, 0.5H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.86-6.81 (br t, 0.5H, J=7.5 Hz), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.75-6.55 (br d, 0.5H, J=7.5 Hz), 5.04-4.99 (m, 0.5H), 4.92-4.87 (dd, 0.5H, J=5.7, 10.2 Hz), 4.33-3.93 (m, 3H), 3.56-3.55 (d, 0.5H, J=2.4 Hz), 3.36-3.09 (m, 2H), 3.08 (s, 1.5H), 3.03 (s, 1.5H), 2.97-2.92 (dd, 0.5H, J=1.2 Hz, 15.9 Hz), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.97-1.68 (m, 2H), 1.52-1.14 (m, 3H)	449.0 (M+H)
48		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(萘-2-基)甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.05-8.03 (dd, 2H, J=0.9, 6.9 Hz), 7.85-7.77 (m, 4H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 3H), 4.51-4.34 (m, 3H), 4.10-4.34 (dd, 1H, J=6.9, 14.4 Hz), 3.98-3.92 (dd, 1H, J=5.1, 14.1 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.38 (br s, 1H)	444.9 (M+H)

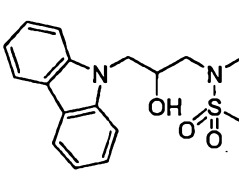
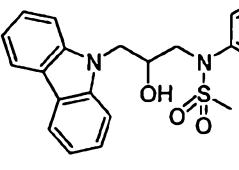
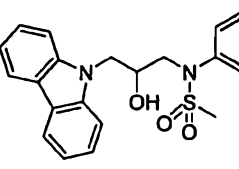
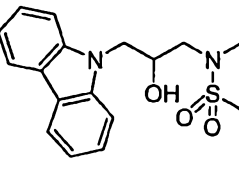
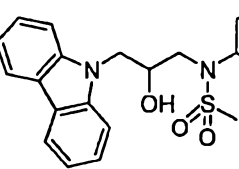
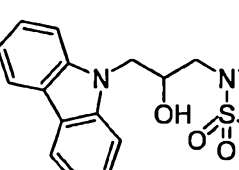
49		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-異丁基甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.08 (br d, 2H, J=7.8 Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.45-4.33 (m, 3H), 3.47-3.39 (dd, 1H, J=7.8, 15 Hz), 3.18-3.12 (dd, 1H, J=2.6, 15 Hz), 2.86-2.82 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.52-1.42 (九重峰, 1H, J=6.8 Hz), 0.79-0.77 (d, 3H, J=6.6 Hz), 0.76-0.75 (d, 3H, J=6.6 Hz)	375.1 (M+H)
50		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(環戊基甲基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.08 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.45-4.34 (m, 3H), 3.45-3.38 (dd, 1H, J=7.5, 15.0 Hz), 3.14-3.08 (dd, 1H, J=2.1, 15.3 Hz), 3.03-3.02 (d, 1H, J=2.4 Hz), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.49-0.98 (m, 9H)	401.1 (M+H)
51		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-((四氫呋喃-2-基)甲基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非鏡像異構物混合物) δ 8.10-8.07 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.30-4.22 (dd, 1H, J=4.1, 20.1 Hz), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.76-3.53 (m, 4H), 3.48-3.42 (dd, 1H, J=2.0, 15.0 Hz), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.91 (s, 1.5H), 2.87 (s, 1.5H), 1.98-1.75 (m, 3H), 1.43-1.30 (m, 1H)	403.1 (M+H)
52		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(環己基甲基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.08 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.44-4.32 (m, 3H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.12-3.04 (dd, 1H, J=1.8, 8.1 Hz), 3.09 (s, 1H), 2.88-2.68 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.56-0.63 (m, 11H)	415.1 (M+H)
53		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非鏡像異構物混合物) δ 8.10-8.07 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.60-4.59 (d, 0.5H, J=3.0 Hz), 4.52-4.32 (m, 3H), 4.14-4.13 (d, 0.5H, J=4.2 Hz), 3.89-2.92 (m, 7H), 2.87 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 1.81-1.11 (m, 6H)	417.1 (M+H)
54		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-苄基甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12-8.10 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.30-7.17 (m, 5H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.43-4.32 (m, 3H), 3.45-3.32 (m, 3H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 3H), 2.67 (s, 3H)	423.0 (M+H)

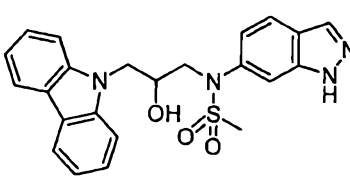
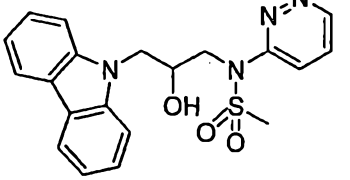
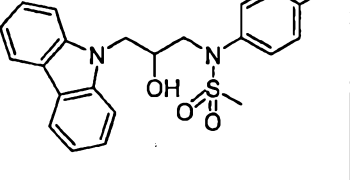
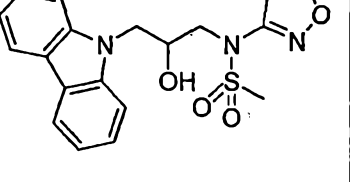
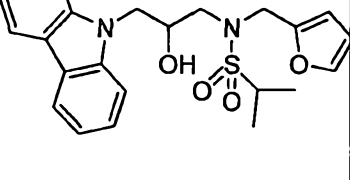
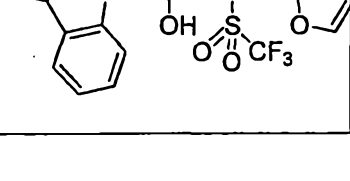
55		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.08 (d, 2H, <i>J</i> =7.5 Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 2H), 4.48-4.35 (m, 3H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.50-3.31 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (br s, 1H)	425.1 (M+H)
56		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-环丙基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.08 (d, 2H, <i>J</i> =7.8 Hz), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.69-4.34 (d, 2H, <i>J</i> =6.0 Hz), 3.54-3.46 (dd, 1H, <i>J</i> =9.0, 15.0 Hz), 3.30-3.25 (dd, 1H, <i>J</i> =3.2, 14.4 Hz), 2.93 (s, 3H), 2.60-2.59 (d, 1H, <i>J</i> =2.7 Hz), 2.41-2.34 (m, 1H), 0.81-0.76 (m, 4H)	359.1 (M+H)
57		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-环丁基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.07 (dt, 2H, <i>J</i> =0.9, 7.5 Hz), 7.48-7.46 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.42-4.40 (d, 2H, <i>J</i> =6.9 Hz), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.02-3.01 (d, 1H, <i>J</i> =3.0 Hz), 2.78 (s, 3H), 1.97-1.74 (m, 3H), 1.58-1.31 (m, 3H)	373.0 (M+H)
58		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-环戊基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.07 (br d, 2H, <i>J</i> =7.5 Hz), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.45-4.32 (m, 3H), 4.05-3.93 (五重峰, 1H, <i>J</i> =9.0 Hz), 3.49 (d, 1H, <i>J</i> =1.8 Hz), 3.22-3.14 (dd, 1H, <i>J</i> =6.9, 15.9 Hz), 3.05-2.99 (dd, 1H, <i>J</i> =2.4, 15.6 Hz), 2.83 (s, 3H), 1.68-0.89 (m, 7H), 0.61-0.48 (m, 1H)	387.0 (M+H)
59		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(1-乙酰基哌啶-4-基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.06 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.45-4.24 (m, 4H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.35-3.10 (m, 3H), 2.89 (s, 1.5H), 2.88 (s, 1.5H), 2.83-2.65 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.98 (s, 1.5H), 1.92 (s, 1.5H), 1.60-1.38 (m, 2H), 1.26-1.09 (m, 0.5H), 0.97-0.70 (m, 1H), 0.53-0.40 (qd, 0.5H, <i>J</i> =4.5, 12.3 Hz)	444.2 (M+H)
60		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(4-氟苯基)甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.08 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 4H), 6.94-6.90 (dd, 2H, <i>J</i> =5.1, 8.7 Hz), 6.78-6.72 (t, 2H, <i>J</i> =8.4 Hz), 4.30-4.10 (m, 5H), 3.49-3.42 (dd, 1H, <i>J</i> =2.4, 15.3 Hz), 3.14-3.08 (dd, 1H, <i>J</i> =2.7, 15.0 Hz), 2.90 (s, 3H), 2.78-2.77 (d, 1H, <i>J</i> =2.4 Hz)	427.3 (M+H)

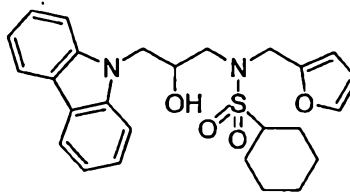
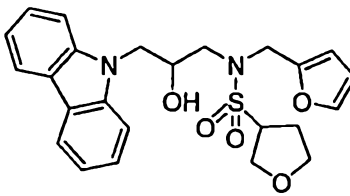
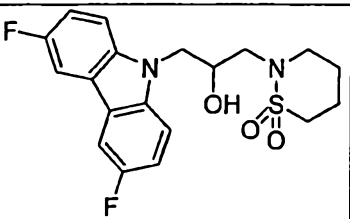
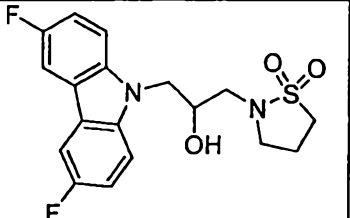
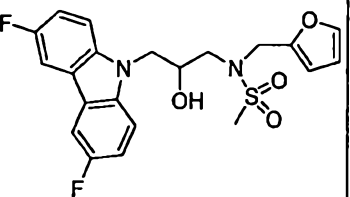


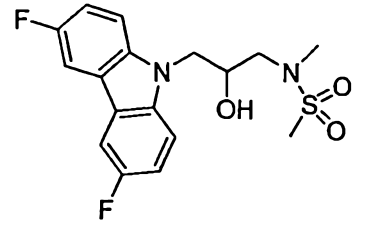
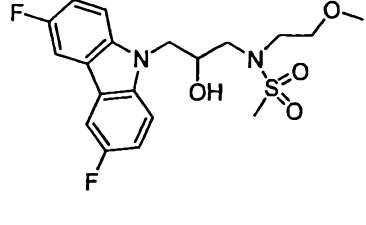
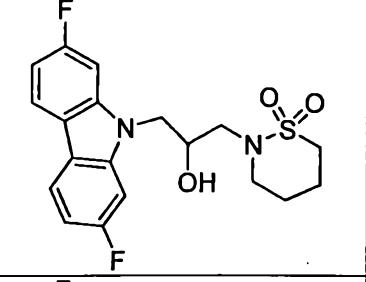
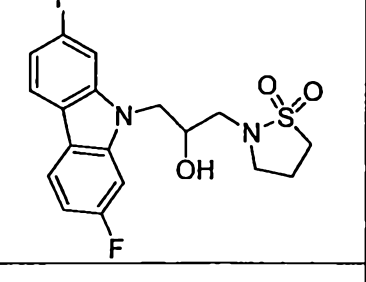
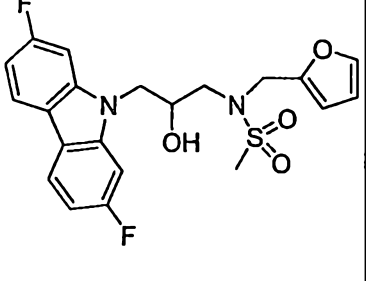
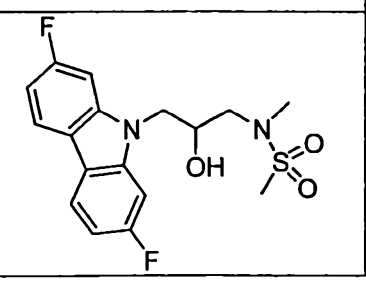
61		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非鏡像異構物) 1) $\delta$ 8.04-8.01 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 4H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.82-6.80 (m, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.32-4.09 (m, 3H), 3.23-3.12 (dd, 1H, $J=7.8, 15.9$ Hz), 3.09-3.08 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 3.04 (s, 3H), 2.97-2.91 (dd, 1H, $J=2.4, 15.9$ Hz), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.30-2.13 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 1H)	435.0 (M+H)
62		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-鄰-甲基苯基甲烷磺醯胺	(300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) (旋轉異構物混合物) $\delta$ 8.10-8.08 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.17-7.12 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 5.42 (d, 0.6H, $J=2.7$ Hz), 5.15-5.13 (d, 0.4H, $J=3.0$ Hz), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.98-3.59 (m, 3H), 3.07 (s, 1.8H), 3.04 (s, 1.2H), 2.36 (s, 1.2H), 2.30 (s, 1.8H)	409.1 (M+H)
63		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-間-甲基苯基甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.08-8.05 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.45-7.14 (m, 10H), 4.49-4.43 (dd, 1H, $J=6.6, 14.4$ Hz), 4.37-4.20 (m, 2H), 3.96-3.89 (dd, 1H, $J=7.1, 14.0$ Hz), 3.85-3.79 (dd, 1H, $J=5.1, 13.8$ Hz), 2.94 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31-2.30 (d, 1H, $J=3.0$ Hz)	409.2 (M+H)
64		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(3-氯苯基)甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 8.08-8.05 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.47-7.21 (m, 10H), 4.48-4.42 (dd, 1H, $J=3.8, 14.4$ Hz), 4.39-4.27 (m, 2H), 3.97-3.95 (dd, 1H, $J=6.9, 14.1$ Hz), 3.86-3.80 (dd, 1H, $J=4.8, 14.2$ Hz), 2.95 (s, 3H), 2.23-2.22 (d, 1H, $J=3.6$ Hz)	N/A
65		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(苯並[b]噻吩-5-基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.06-8.03 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.89-7.86 (dd, 1H, $J=0.6, 8.4$ Hz), 7.83-7.82 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.54-7.52 (d, 1H, $J=5.4$ Hz), 7.41-7.29 (m, 6H), 7.23-7.18 (m, 2H), 4.48-4.30 (m, 3H), 4.05-3.98 (dd, 1H, $J=7.2, 14.1$ Hz), 3.91-3.84 (dd, 1H, $J=4.5, 14.1$ Hz), 2.95 (s, 3H), 2.35-2.34 (d, 1H, $J=2.1$ Hz)	450.9 (M+H)
66		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.06-8.04 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.62-7.59 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.40-7.34 (m, 5H), 7.23-7.18 (m, 4H), 7.13-7.12 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.05-7.02 (dd, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.49-6.48 (dd, 1H, $J=0.6, 3.3$ Hz), 4.54-4.48 (dd, 1H, $J=3.0, 14.1$ Hz), 4.40-4.28 (m, 2H), 4.06-3.99 (dd, 1H, $J=7.1, 14.0$ Hz),	447.9 (M+H)

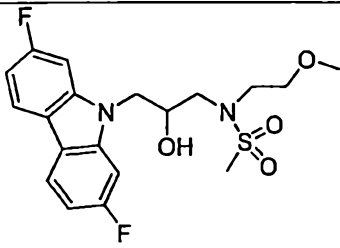
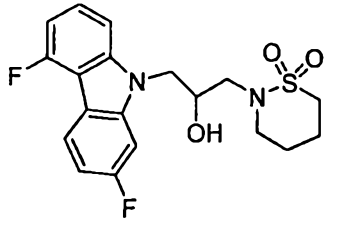
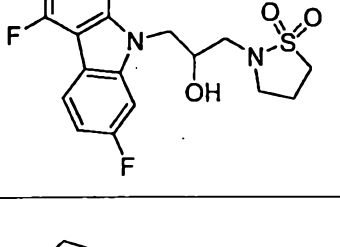
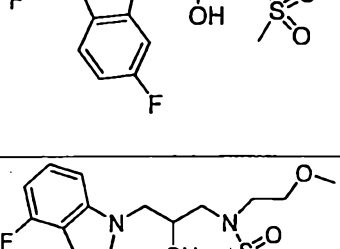
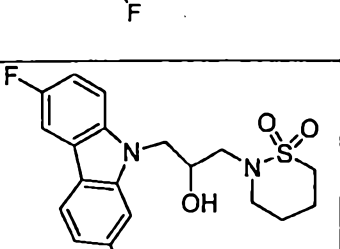

			3.78 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.35-2.34 (d, 1H, $J=3.6$ Hz)	
67		N-(3-(9H-呌啉-9-基)-2-羥丙基)-N-(3-氟苯基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.10-8.07 (dt, 2H, $J=0.9, 7.5$ Hz), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 4H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.78-6.75 (br d, 1H, $J=7.5$ Hz), 4.33-4.18 (m, 5H), 3.52-3.44 (dd, 1H, $J=7.7, 15.2$ Hz), 3.21-3.15 (dd, 1H, $J=2.4, 15.0$ Hz), 2.91 (s, 3H), 2.65 (br s, 1H)	427.1 (M+H)
68		N-(3-(9H-呌啉-9-基)-2-羥丙基)-N-(2-氟苯基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.10-8.08 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 7.21-7.05 (m, 2H), 6.95-6.84 (m, 2H), 4.52-4.20 (m, 5H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.71-2.70 (d, 1H, $J=3.0$ Hz)	427.2 (M+H)
69		N-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基)-N-(3-(9H-呌啉-9-基)-2-羥丙基)甲烷磺酰胺	( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) (非鏡像異構物 1) $\delta$ 8.10-8.08 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.45-7.42 (m, 4H), 7.32-7.23 (m, 2H), 4.43-4.22 (m, 5H), 3.48 (s, 1H), 3.46-3.38 (dd, 1H, $J=8.1, 15.3$ Hz), 3.26-3.03 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.77-1.22 (m, 5H), 0.86-0.74 (m, 1H)	429.0 (M+H)
70		N-(3-(9H-呌啉-9-基)-2-羥丙基)-N-(2-苯基丙基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.13-8.09 (m, 2H), 7.54-7.38 (m, 4H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 4.47-4.20 (m, 3H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.28-2.95 (m, 4H), 2.87-2.80 (m, 0.5H), 2.66 (s, 1.5H), 2.46-2.45 (d, 0.5H, $J=3.6$ Hz), 2.38 (s, 1.5H), 2.18-2.10 (m, 0.5H), 1.17-1.15 (d, 1.5H, $J=6.9$ Hz), 0.93-0.91 (d, 1.5H, $J=6.9$ Hz)	437.1 (M+H)
71		N-(3-(9H-呌啉-9-基)-2-羥丙基)-N-環己基甲烷磺酰胺	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.11-8.08 (dt, 2H, $J=0.9, 7.8$ Hz), 7.49-7.46 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.47-4.27 (m, 3H), 3.48-3.47 (d, 1H, $J=6.9$ Hz), 3.44-3.35 (tt, 1H, $J=3.8, 12.0$ Hz), 3.26-3.19 (dd, 1H, $J=7.1, 15.9$ Hz), 3.15-3.09 (dd, 1H, $J=2.6, 15.6$ Hz), 2.84 (s, 3H), 1.55-1.28 (m, 5H), 1.16-0.94 (qd, 1H, $J=3.8, 12.0$ Hz), 0.52-0.38 (qt, 1H, $J=3.6, 13.2$ Hz), 0.34-0.21 (qd, 1H, $J=3.6, 12.5$ Hz)	401.1 (M+H)

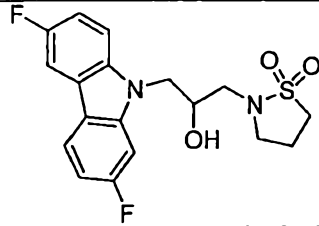
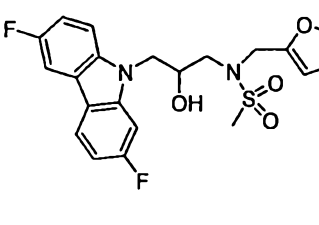
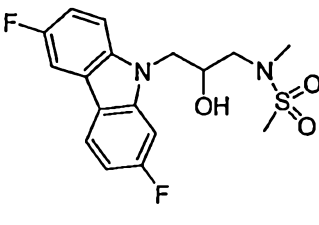
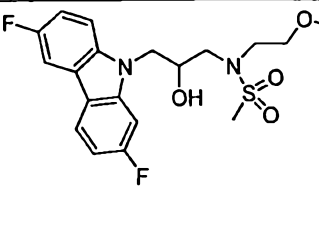
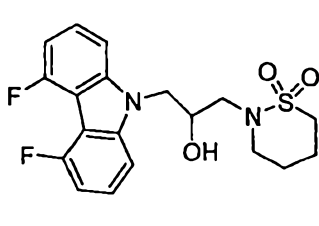
72		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(3-氰基苯基)甲烷磺酰胺	(d6-DMSO, 300 MHz) $\delta$ 8.10-8.07 (d, 2H, $J$ = 7.5 Hz), 8.00-7.98 (br t, 1H, $J$ = 1.8 Hz), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.62-7.57 (t, 1H, $J$ = 7.8 Hz), 7.48-7.45 (d, 2H, $J$ = 7.8 Hz), 7.4-7.34 (dt, 2H, $J$ = 1.5, 7.2 Hz), 7.17-7.12 (br t, 2H, $J$ = 6.9 Hz), 5.24-5.22 (d, 1H, $J$ = 5.7 Hz), 4.42-4.25 (m, 2H), 3.93-3.83 (m, 3H), 3.08 (s, 3H)	N/A
73		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(3-甲氧基苯基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.08-8.05 (dt, 2H, $J$ = 0.9, 7.5 Hz), 7.45-7.20 (m, 7H), 6.96-6.86 (m, 3H), 4.50-4.44 (dd, 1H, $J$ = 3.3, 14.4 Hz), 4.38-4.25 (m, 2H), 3.98-3.91 (dd, 1H, $J$ = 6.9, 14.1 Hz), 3.87-3.82 (dd, 1H, $J$ = 5.1, 14.1 Hz), 3.78 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.27-2.26 (d, 1H, $J$ = 3.6 Hz)	425.0 (M+H)
74		3-(N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(3-氨基苯基)甲烷磺酰胺基)苯甲酰胺	(d6-DMSO, 300 MHz) $\delta$ 8.12 (br s, 1H), 8.09-8.06 (d, 2H, $J$ = 7.8 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.85-7.82 (d, 1H, $J$ = 6.9 Hz), 7.65-7.63 (br d, 1H, $J$ = 6.9 Hz), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.43-7.41 (d, 2H, $J$ = 7.8 Hz), 7.37-7.32 (t, 2H, $J$ = 7.2 Hz), 7.15-7.11 (t, 2H, $J$ = 7.2 Hz), 5.22-5.20 (d, 1H, $J$ = 5.1 Hz), 4.45-4.40 (d, 1H, $J$ = 14.7 Hz), 4.30-4.21 (dd, 1H, $J$ = 7.5, 15 Hz), 3.87 (br s, 3H), 3.06 (s, 3H)	438.1 (M+H)
75		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(双环[2.2.1]庚-2-基甲基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非镜像异构物混合物) $\delta$ 8.11-8.08 (d, 2H, $J$ = 7.8 Hz), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.44-4.32 (m, 3H), 3.47-2.59 (m, 5H), 2.87 (s, 0.75H), 2.84 (s, 0.75H), 2.83 (s, 0.75H), 2.82 (s, 0.75H), 2.09-0.52 (m, 11H)	427.4 (M+H)
76		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(1H-吡啶-5-基)甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 8.28 (br s, 1H), 8.06-8.03 (dt, 2H, $J$ = 0.9, 7.5 Hz), 7.67-7.66 (d, 1H, $J$ = 1.8 Hz), 7.41-7.34 (m, 5H), 7.28-7.18 (m, 3H), 6.56-6.54 (m, 1H), 4.50-4.47 (dd, 1H, $J$ = 3.0, 13.8 Hz), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.05-3.98 (dd, 1H, $J$ = 7.2, 13.8 Hz), 3.92-3.85 (dd, 1H, $J$ = 5.1, 13.8 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.34-2.33 (d, 1H, $J$ = 3.6 Hz)	N/A
77		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(2-氯苯基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (旋转异构物混合物) $\delta$ 8.08-8.05 (d, 2H, $J$ = 7.5 Hz), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.31-7.20 (m, 4H), 4.37-4.25 (m, 3H), 4.08-3.70 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.70 (br s, 0.6H), 2.32 (br s, 0.4H)	429.0 (M+H)

78		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(1H-吡啶-6-基)甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 10.02 (s, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.75-7.72 (d, 1H, $J$ = 8.7 Hz), 7.48 (br s, 1H), 7.46-7.32 (m, 4H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.12-7.09 (dd, 1H, $J$ = 1.5, 8.4 Hz), 4.47-4.34 (m, 3H), 4.07-4.00 (dd, 1H, $J$ = 6.9, 14.1 Hz), 3.90-3.84 (dd, 1H, $J$ = 1.1, 14.7 Hz), 2.95 (s, 3H), 2.39-2.38 (d, 1H, $J$ = 1.8 Hz)	435.0 (M+H)
79		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(吡啶-3-基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.10-8.08 (d, 2H, $J$ = 7.8 Hz), 8.06-8.02 (dd, 1H, $J$ = 1.5, 9.6 Hz), 7.95-7.93 (dd, 1H, $J$ = 1.8, 4.2 Hz), 7.48-7.46 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 3H), 4.88-4.78 (br m, 1H), 4.54-4.44 (m, 3H), 4.32-4.25 (dd, 1H, $J$ = 9.0, 13.5 Hz), 2.96-2.95 (d, 1H, $J$ = 4.8 Hz), 2.58 (s, 3H)	397.0 (M+H)
80		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(4-氰基苯基)甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 8.09-8.06 (ddd, 2H, $J$ = 0.6, 1.3, 7.5 Hz), 7.60-7.57 (d, 2H, $J$ = 6.6 Hz), 7.46-7.41 (ddd, 2H, $J$ = 1.2, 6.9, 8.1 Hz), 7.39-7.36 (d, 2H, $J$ = 6.0 Hz), 7.35-7.32 (dt, 2H, $J$ = 3.0, 8.1 Hz), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.46-4.31 (m, 3H), 4.01-3.93 (dd, 1H, $J$ = 6.9, 14.7 Hz), 3.88-3.82 (dd, 1H, $J$ = 3.6, 15 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.28-2.27 (d, 1H, $J$ = 3.6 Hz)	N/A
81		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(噁唑-3-基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.29 (d, 1H, $J$ = 1.8 Hz), 8.10-8.07 (d, 2H, $J$ = 7.8 Hz), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.66-6.65 (d, 1H, $J$ = 1.8 Hz), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.51-4.45 (dd, 1H, $J$ = 3.8, 15.0 Hz), 4.44-4.36 (dd, 1H, $J$ = 8.1, 15.3 Hz), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.50-2.48 (d, 1H, $J$ = 4.8 Hz)	386.1 (M+H)
82		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)丙烷-2-磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.11 (d, 2H, $J$ = 7.5 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, $J$ = 1.8 Hz), 6.09 (dd, 1H, $J$ = 3.3, 1.8 Hz), 5.80 (d, 1H, $J$ = 3.3 Hz), 4.51-4.25 (m, 5H), 3.49 (dd, 1H, $J$ = 15.0, 7.2 Hz), 3.32 (m, 1H), 3.28 (dd, 1H, $J$ = 15.0, 2.4 Hz), 2.87 (d, 1H, $J$ = 2.4 Hz), 1.36 (d, 3H, $J$ = 6.9 Hz), 1.30 (d, 3H, $J$ = 6.9 Hz)	427.1 (M+H)
83		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(1,1,1-三氟-N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.12 (d, 2H, $J$ = 7.5 Hz), 7.49 (t, 2H, $J$ = 7.5 Hz), 7.39 (d, 2H, $J$ = 8.1 Hz), 7.28 (t, 2H, $J$ = 7.5 Hz), 6.22 (br s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 3.56 (br s, 2H), 2.30 (br s, 1H).	N/A

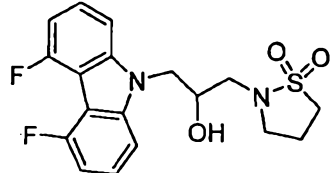
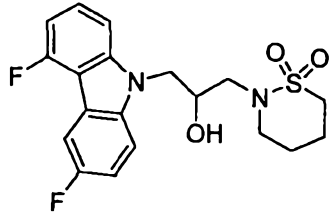
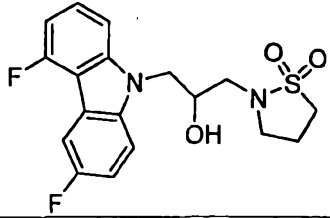
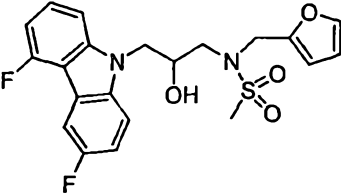
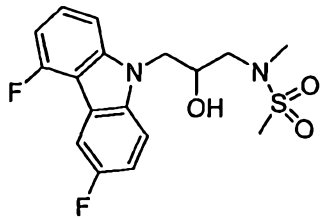
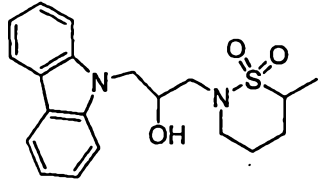
84		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羧丙基)-N-(咪喃-2-基甲基)環己烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.17 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.11 (dd, 1H, J = 3.0, 2.1 Hz), 5.82 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 4.50-4.23 (m, 5H), 3.48 (dd, 1H, J = 15.0, 7.2 Hz), 3.29 (dd, 1H, J = 15.0, 2.4 Hz), 3.03 (tt, 1H, J = 12.0, 3.3 Hz), 2.87 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 2.08 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.35-1.10 (m, 3H)	467.2 (M+H)
85		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羧丙基)-N-(咪喃-2-基甲基)四氫咪喃-3-磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.52 (dd, 1H, J = 15.9, 3.9 Hz), 4.46-4.22 (m, 4H), 4.15-3.75 (m, 5H), 3.51 (dd, 1H, J = 15.0, 7.5 Hz), 3.27 (ddd, 1H, J = 15.6, 7.5, 2.4 Hz), 2.71 (dd, 1H, J = 9.6, 3.0 Hz), 2.43-2.05 (m, 2H)	455.2 (M+H)
86		N-(3-(3,6-二氟-9H-咔唑-9-基)-2-羧丙基)-1,2-噻吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.40 (dd, 2H, J = 8.7, 3.9 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.44-4.28 (m, 3H), 3.46 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.42-3.26 (m, 2H), 3.08 (td, 2H, J = 6.0, 2.1 Hz), 2.44 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H)	N/A
87		N-(3-(3,6-二氟-9H-咔唑-9-基)-2-羧丙基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, J = 8.7, 3.9 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 8.7, 2.4 Hz), 4.40 (s, 3H), 3.43-3.14 (m, 6H), 2.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 2.45-2.33 (m, 2H)	N/A
88		N-(3-(3,6-二氟-9H-咔唑-9-基)-2-羧丙基)-N-(咪喃-2-基甲基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.70 (dd, 2H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.35 (dd, 2H, J = 8.7, 4.2 Hz), 7.28 (m, 1H), 7.23 (td, 2H, J = 8.7, 2.4 Hz), 6.22 (dd, 1H, J = 3.3, 1.8 Hz), 6.03 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 4.51 & 4.37 (AB, 2H, J = 15.9 Hz), 4.38-4.20 (m, 2H), 3.41 (dd, 1H, J = 14.7, 7.5 Hz), 3.25 (dd, 1H, J = 14.7, 3.3 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.66 (d, 1H, J = 3.0 Hz)	N/A

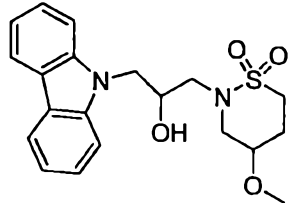
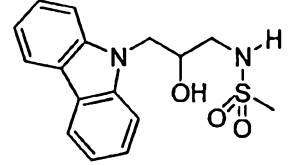
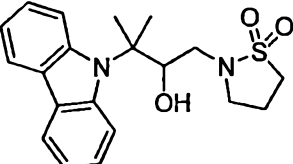
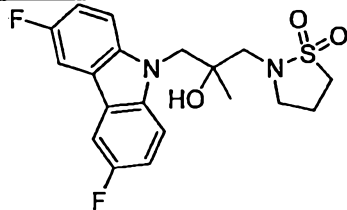
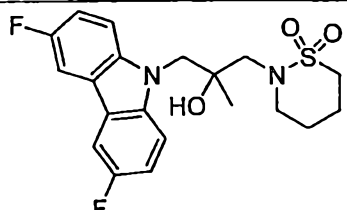
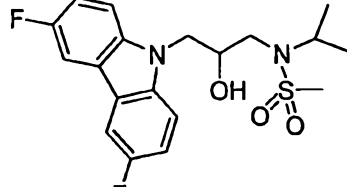
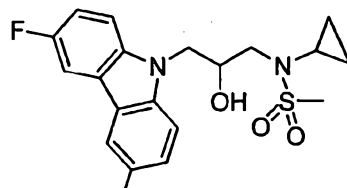
89		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-甲基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.39 (dd, 2H, J = 9.0, 3.9 Hz), 7.24 (td, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 4.50-4.32 (m, 3H), 3.41 (dd, 1H, J = 14.4, 6.9 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 14.4, 3.6 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.38 (d, 1H, J = 3.3 Hz)	N/A
90		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(2-甲氧基乙基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, J = 9.0, 3.9 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.48-4.26 (m, 3H), 4.00 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 3.62-3.18 (m, 9H), 2.88 (s, 3H)	413.0 (M+H)
91		N-(3-(2,7-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-1,2-噻唑啉 1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.93 (dd, 2H, J = 8.4, 5.4 Hz), 7.15 (dd, 2H, J = 9.9, 2.1 Hz), 6.99 (ddd, 2H, J = 9.6, 9.0, 2.4 Hz), 4.33 (s, 3H), 3.48 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.45-3.25 (m, 2H), 3.10 (td, 2H, J = 6.0, 2.1 Hz), 2.47 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H)	394.8 (M+H)
92		N-(3-(2,7-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-異噻唑啉 1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.93 (dd, 2H, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.17 (dd, 2H, J = 9.6, 2.4 Hz), 6.99 (td, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 4.48-4.25 (m, 3H), 3.45-3.12 (m, 6H), 2.62 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 2.42 (五重峰, 2H, J = 7.2 Hz)	381.1 (M+H)
93		N-(3-(2,7-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.94 (dd, 2H, J = 8.7, 5.1 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 1.8, 0.9 Hz), 7.09 (dd, 2H, J = 9.6, 1.8 Hz), 7.00 (ddd, 2H, J = 9.6, 8.7, 2.1 Hz), 6.24 (dd, 1H, J = 3.3, 1.8 Hz), 6.07 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 4.52 & 4.39 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 4.35-4.15 (m, 3H), 3.44 (dd, 1H, J = 14.7, 6.9 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 14.7, 2.7 Hz), 2.88 (s, 3H), 2.69 (d, 1H, J = 2.7 Hz)	N/A
94		N-(3-(2,7-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-甲基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.94 (dd, 2H, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.14 (dd, 2H, J = 9.9, 2.1 Hz), 7.00 (ddd, 2H, J = 9.6, 8.7, 2.1 Hz), 4.44-4.28 (m, 3H), 3.43 (dd, 1H, J = 14.4, 7.5 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 14.4, 3.9 Hz), 2.99 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.45 (d, 1H, J = 3.3 Hz)	369.0 (M+H)

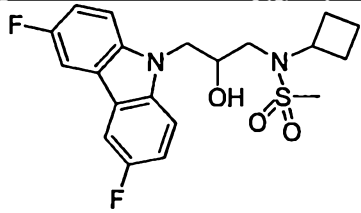
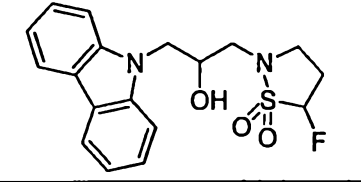
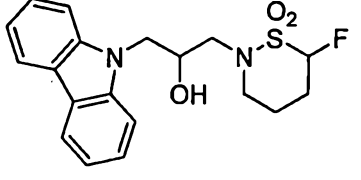
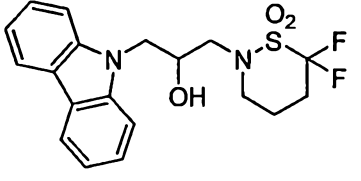
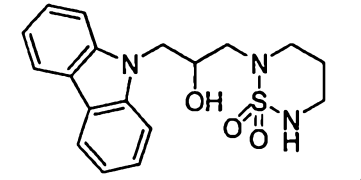
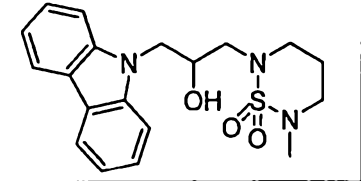
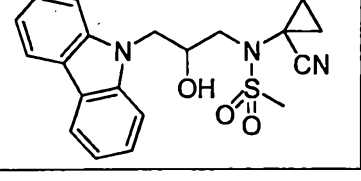
95		N-(3-(2,7-二氟-9H-呋唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(2-甲氧基乙基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.93 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.16 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz), 6.98 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.38 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.10 (d, 1H, <i>J</i> = 4.2 Hz), 3.65-3.22 (m, 9H), 2.90 (s, 3H)	413.0 (M+H)
96		N-(3-(2,5-二氟-9H-呋唑-9-基)-2-羟丙基)-1,2-噻吩吡喃 1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.37 (td, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.23 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.16 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz), 7.02 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 6.94 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6, 8.1 Hz), 4.45-4.30 (m, 3H), 3.47 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.45-3.25 (m, 2H), 3.09 (td, 2H, <i>J</i> = 6.0, 2.1 Hz), 2.45 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 2.32-2.18 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H)	N/A
97		N-(3-(2,5-二氟-9H-呋唑-9-基)-2-羟丙基)-1,2-噻吩吡喃 1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.37 (td, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.1 Hz), 7.25 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6, 2.1 Hz), 7.02 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 6.94 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 8.1 Hz), 4.50-4.35 (m, 3H), 3.45-3.15 (m, 6H), 2.59 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 2.41 (五重峰, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	380.9 (M+H)
98		N-(3-(2,5-二氟-9H-呋唑-9-基)-2-羟丙基)-N-甲基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.14 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.38 (td, 1H, <i>J</i> = 8.1, 5.4 Hz), 7.22 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.15 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6, 2.1 Hz), 7.03 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz), 6.95 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 8.1 Hz), 4.45-4.30 (m, 3H), 3.42 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 7.2 Hz), 3.27 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 3.3 Hz), 2.98 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz)	N/A
99		N-(3-(2,5-二氟-9H-呋唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(2-甲氧基乙基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.37 (td, 1H, <i>J</i> = 8.1, 5.1 Hz), 7.23 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 2.4 Hz), 7.01 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 6.93 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 8.1 Hz), 4.48-4.25 (m, 3H), 4.04 (d, 1H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 3.64-3.22 (m, 9H), 2.89 (s, 3H)	413.0 (M+H)
100		N-(3-(2,6-二氟-9H-呋唑-9-基)-2-羟丙基)-1,2-噻吩吡喃 1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.94 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.68 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.38 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 4.2 Hz), 7.24-7.10 (m, 2H), 6.98 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.45-4.25 (m, 3H), 3.47 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.42-3.26 (m, 2H), 3.09 (td, 2H, <i>J</i> = 6.0, 2.1 Hz), 2.46 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz)	N/A

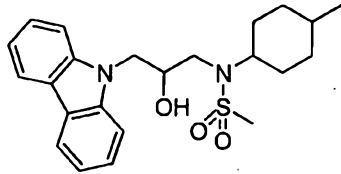
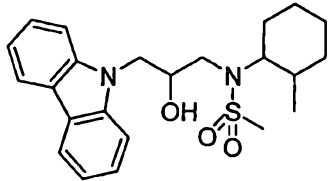
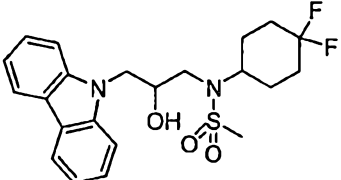
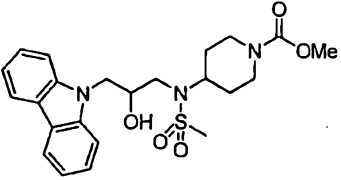
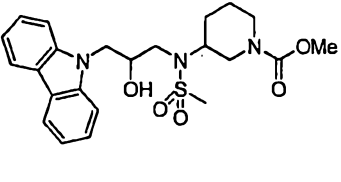
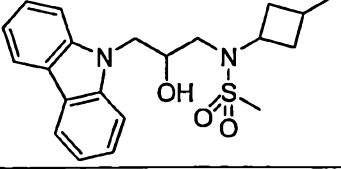
			Hz), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H)	
101		N-(3-(2,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-甲基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.95 (dd, 1H, J = 8.4, 5.4 Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 8.7, 4.2 Hz), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.98 (td, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz), 4.48-4.32 (m, 3H), 3.45-3.15 (m, 6H), 2.58 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 2.41 (五重峰, 2H, J = 7.2 Hz)	N/A
102		N-(3-(2,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.96 (dd, 1H, J = 8.4, 5.4 Hz), 7.69 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.34 (dd, 1H, J = 8.7, 4.2 Hz), 7.29 (m, 1H), 7.18 (td, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.08 (dd, 1H, J = 9.6, 2.4 Hz), 6.99 (td, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz), 6.23 (dd, 1H, J = 3.3, 2.1 Hz), 6.05 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 4.52 & 4.39 (AB, 2H, J = 15.9 Hz), 4.35-4.20 (m, 3H), 3.43 (dd, 1H, J = 14.7, 6.9 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 14.7, 3.0 Hz), 2.86 (s, 3H), 2.66 (d, 1H, J = 3.3 Hz)	435.0 (M+H)
103		N-(3-(2,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-甲基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.95 (dd, 1H, J = 8.4, 5.4 Hz), 7.69 (dd, 1H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 8.7, 4.2 Hz), 7.19 (td, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 9.6, 2.4 Hz), 6.99 (td, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz), 4.45-4.28 (m, 3H), 3.41 (dd, 1H, J = 14.4, 6.6 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 14.4, 3.6 Hz), 2.98 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.42 (d, 1H, J = 3.0 Hz)	369.0 (M+H)
104		N-(3-(2,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(2-甲氧基乙基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.95 (dd, 1H, J = 8.4, 5.4 Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 8.7, 4.2 Hz), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.97 (td, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz), 4.45-4.25 (m, 3H), 4.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.58 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.58-3.20 (m, 7H), 2.89 (s, 3H)	413.0 (M+H)
105		N-(3-(4,5-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-甲基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.44 (tt, 2H, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 6.98 (dt, 2H, J = 8.1, 5.1 Hz), 4.50-4.28 (m, 3H), 3.46 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 14.4, 6.9 Hz), 3.30 (dd, 1H, J = 14.4, 4.2 Hz), 3.08 (td, 2H, J = 6.0, 2.4 Hz), 2.46 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H)	N/A

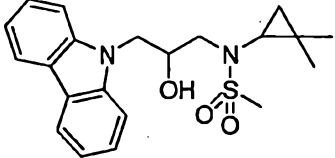
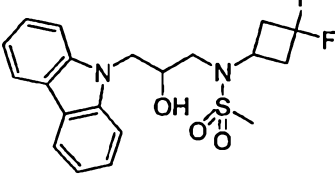
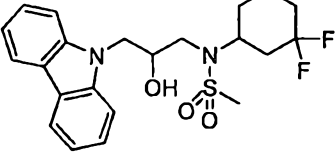
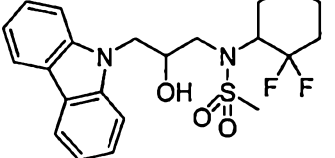


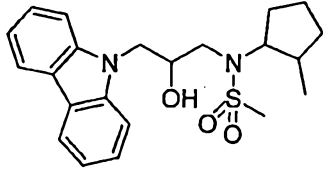
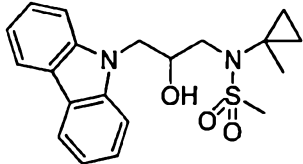
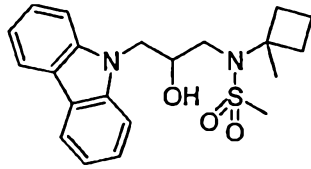
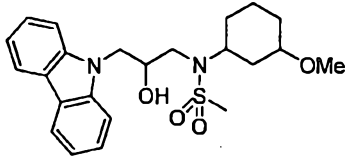
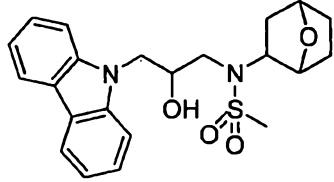
106		N-(3-(4,5-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.44 (tt, 2H, $J$ = 8.1, 2.4 Hz), 7.27 (d, 2H, $J$ = 8.1 Hz), 6.98 (dt, 2H, $J$ = 8.1, 5.1 Hz), 4.52-4.35 (m, 3H), 3.44-3.14 (m, 6H), 2.60 (d, 1H, $J$ = 3.6 Hz), 2.40 (五重峰, 2H, $J$ = 7.2 Hz)	N/A
107		N-(3-(3,5-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-1,2-噻唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.88 (dd, 1H, $J$ = 8.7, 2.7 Hz), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H, $J$ = 9.9, 7.8 Hz), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.46 (t, 2H, $J$ = 5.7 Hz), 3.38 (dd, 1H, $J$ = 14.4, 6.9 Hz), 3.30 (dd, 1H, $J$ = 14.4, 4.2 Hz), 3.08 (td, 2H, $J$ = 6.0, 2.1 Hz), 2.45 (d, 1H, $J$ = 3.3 Hz), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H)	N/A
108		N-(3-(3,5-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.88 (dd, 1H, $J$ = 8.7, 2.7 Hz), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H, $J$ = 9.3, 7.8 Hz), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.44-3.12 (m, 6H), 2.58 (d, 1H, $J$ = 3.6 Hz), 2.40 (五重峰, 2H, $J$ = 7.2 Hz)	N/A
109		N-(3-(3,5-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.89 (dd, 1H, $J$ = 8.7, 2.7 Hz), 7.46-7.31 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.92 (dd, 1H, $J$ = 9.9, 7.8 Hz), 6.21 (dd, 1H, $J$ = 3.3, 1.8 Hz), 6.01 (d, 1H, $J$ = 3.3 Hz), 4.50 (AB, 1H, $J$ = 16.2 Hz), 4.44-4.20 (m, 4H), 3.42 (dd, 1H, $J$ = 14.7, 7.5 Hz), 3.24 (dd, 1H, $J$ = 14.7, 3.3 Hz), 2.86 (s, 3H), 2.67 (d, 1H, $J$ = 3.6 Hz)	434.9 (M+H)
110		N-(3-(3,5-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-甲基甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.89 (dd, 1H, $J$ = 8.7, 2.7 Hz), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H, $J$ = 9.6, 8.1 Hz), 4.46-4.32 (m, 3H), 3.41 (dd, 1H, $J$ = 14.1, 6.9 Hz), 3.26 (dd, 1H, $J$ = 14.1, 3.6 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.40 (d, 1H, $J$ = 3.3 Hz)	N/A
111		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-6-甲基-1,2-噻唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非鏡像異構物) $\delta$ 8.10 (d, 2H, $J$ = 7.5 Hz), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.32-7.22 (m, 2H), 4.60-4.30 (m, 3H), 3.70-2.90 (m, 5H), 2.52 & 2.45 (d, 1H, $J$ = 3.0 Hz), 2.15-1.85 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.42 (d, 3H, $J$ = 6.6 Hz)	373.1 (M+H)

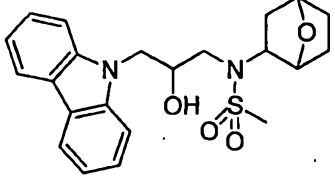
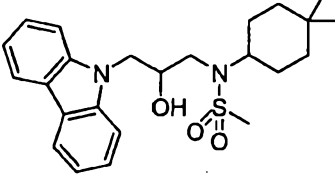
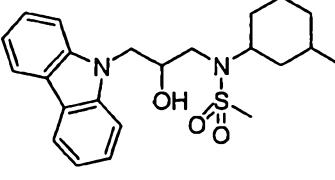
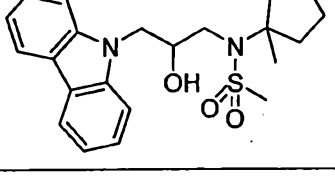
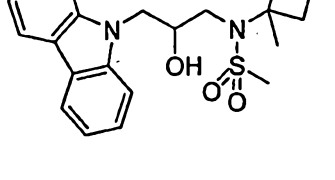
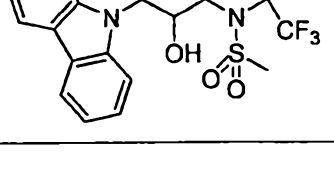
112		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-4-甲氧基-1,2-噻唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非鏡像異構物混合物) $\delta$ 8.10 (d, 2H, $J$ = 7.5 Hz), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.55-4.25 (m, 3H), 3.80-3.15 (m, 9H), 3.12-2.95 (m, 1.5 H), 2.79 (d, 0.5H, $J$ = 3.6 Hz), 2.55-2.20 (m, 2H)	389.1 (M+H)
113		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)甲磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 8.10-8.07 (dt, 2H, $J$ = 0.9, 7.5 Hz), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.48-4.33 (m, 3H), 3.43-3.38 (dd, 1H, $J$ = 3.0, 13.3 Hz), 3.24-3.18 (dd, 1H, $J$ = 6.7, 13.5 Hz), 2.97 (s, 3H)	319.0 (M+H)
114		2-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥基-3-甲基丁基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.09 (d, 2H, $J$ = 7.2 Hz), 7.85 (d, 2H, $J$ = 8.7 Hz), 7.37 (t, 2H, $J$ = 7.8 Hz), 7.23 (t, 2H, $J$ = 7.2 Hz), 4.98 (d, 1H, $J$ = 9.3 Hz), 3.26 (dd, 1H, $J$ = 14.7, 9.3 Hz), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.92-2.70 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)	N/A
115		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.67 (dd, 2H, $J$ = 8.7, 2.7 Hz), 7.44 (dd, 2H, $J$ = 9.0, 4.2 Hz), 7.21 (td, 2H, $J$ = 9.0, 2.7 Hz), 4.47 & 4.26 (AB, 2H, $J$ = 15.3 Hz), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.34 與 3.26 (AB, 2H, $J$ = 15.0 Hz), 3.22 (t, 2H, $J$ = 7.5 Hz), 2.54-2.38 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.32 (s, 3H)	N/A
116		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-1,2-噻唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.68 (dd, 2H, $J$ = 8.7, 2.7 Hz), 7.44 (dd, 2H, $J$ = 9.0, 4.2 Hz), 7.21 (td, 2H, $J$ = 9.0, 2.7 Hz), 4.48 & 4.26 (AB, 2H, $J$ = 15.0 Hz), 3.70 (t, 2H, $J$ = 5.7 Hz), 3.42 & 3.32 (AB, 2H, $J$ = 14.7 Hz), 3.08 (t, 2H, $J$ = 6.0 Hz), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)	409.0 (M+H)
117		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-異丙基甲磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.69 (dd, 2H, $J$ = 8.7, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, $J$ = 8.7, 4.2 Hz), 7.24 (td, 2H, $J$ = 9.0, 2.4 Hz), 4.44-4.26 (m, 3H), 4.00 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 0.98 (d, 3H, $J$ = 6.6 Hz), 0.89 (d, 3H, $J$ = 6.6 Hz)	397.1 (M+H)
118		N-環丙基-N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)甲磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.69 (dd, 2H, $J$ = 9.0, 2.7 Hz), 7.39 (dd, 2H, $J$ = 9.0, 4.2 Hz), 7.24 (td, 2H, $J$ = 9.0, 2.7 Hz), 4.46 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.33 (d, 1H, $J$ = 2.7 Hz), 3.47 (dd, 1H, $J$ = 14.7, 8.4 Hz), 3.31 (dd, 1H, $J$ = 14.7, 3.6 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.58 (d, 1H, $J$ = 3.9 Hz), 2.45 (m,	N/A

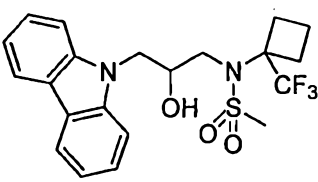
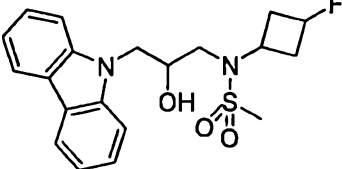
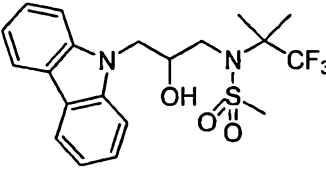
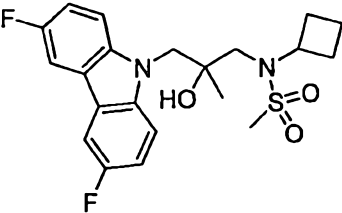
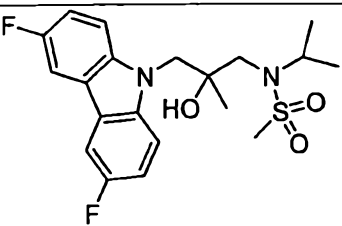
			1H), 0.90-0.60 (m, 4H)	
119		N-環丁基-N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)甲磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.24 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.50-4.10 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.92 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz), 2.82 (s, 3H), 2.10-1.40 (m, 6H)	N/A
120		2-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-5-氟-異噻唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.08 (dd, 2H, <i>J</i> = 0.9, 7.8 Hz), 7.47-7.44 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 5.54-5.36 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 3H), 3.53-3.28 (m, 2H), 2.78-2.38 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 1H)	363.1 (M+H)
121		2-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-6-氟-1,2-噻吡啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.07 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 5.39-5.20 (m, 1H), 4.52-4.32 (m, 3H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 2H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.17-2.15 (t, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H)	377.1 (M+H)
122		2-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-6,6-二氟-1,2-噻吡啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.04 (dm, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.42-4.30 (m, 3H), 3.68-3.46 (m, 4H), 2.59-2.47 (m, 2H), 2.13 (br s, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H)	395.5 (M+H)
123		2-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-1,2,6-噻二吡啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.08 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.32-7.18 (m, 2H), 4.41 (s, 3H), 4.14 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.49 (q, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 3.38 (t, 2H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 3.35-3.15 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H)	360.1 (M+H)
124		2-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-6-甲基-1,2,6-噻二吡啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.47 (d, 4H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.47 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.36-3.25 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H)	374.2 (M+H)
125		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(1-氰基環丙基)甲磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.09 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.46-7.51-7.42 (m, 4H), 7.29-7.24 (ddd, 2H, <i>J</i> = 1.5, 6.6, 7.8 Hz), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.36-4.33 (d, 2H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 3.58-3.50 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.3, 15.0 Hz),	384.3 (M+H)

			3.49-3.43 (dd, 1H, $J=3.0, 15.0$ Hz), 2.48-2.47 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 1.64-1.38 (m, 4H)	
126		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(4-甲基环己基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) (非鏡像異構物混合物) $\delta$ 8.10-8.08 (d, 0.33H, $J=7.8$ Hz), 8.08-8.06 (d, 0.66H, $J=8.1$ Hz), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.49-4.26 (m, 3H), 3.64-3.63 (d, 0.6H, $J=1.8$ Hz), 3.45-3.19 (m, 2.3H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 1.63-0.40 (m, 10H), 0.31-0.28 (d, 2H, $J=6.9$ Hz)	415.0 (M+H)
127		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(2-甲基环己基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) (非鏡像異構物混合物) $\delta$ 8.11-8.08 (br d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.50-4.27 (m, 3H), 3.97 (br s, 0.3H), 3.66-3.52 (m, 0.7H), 3.33-2.93 (m, 2H), 2.88 (s), 2.86 (s), 2.85(s), 2.81(s) (3H 2.88-2.81 之峰的總面積), 1.45-0.21 (m, 12H)	415.1 (M+H)
128		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(4,4-二氟环己基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.21-8.09 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 2H), 4.43-4.33 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.32-3.25 (dd, 1H, $J=7.2, 15.6$ Hz), 3.19-3.14 (dd, 1H, $J=2.4, 15.6$ Hz), 3.06-3.05 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 2.85 (s, 3H), 2.01-1.05 (m, 8H)	437.0 (M+H)
129		4-(N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)甲基磺酰胺基)哌啶-1-羧酸甲酯	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.10-8.07 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 2H), 4.34-4.27 (br m, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67-3.50 (m, 1H), 3.31-3.23 (dd, 1H, $J=7.1, 15.6$ Hz), 3.21-3.15 (dd, 1H, $J=2.4, 15.0$ Hz), 2.89 (s, 3H), 2.57 (br m), 1.54-0.7 (m, 4H)	460.0 (M+H)
130		3-(N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)甲基磺酰胺基)哌啶-1-羧酸甲酯	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.10-8.08 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.46-4.31 (m, 3H), 3.93-3.83 (br m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.48-3.10 (br m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.30-1.12 (br m, 4H)	460.1 (M+H)
131		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(3-甲基环丁基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) (非鏡像異構物混合物) $\delta$ 8.10-8.08 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.48-7.47 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.44-4.27 (m, 3.4H), 3.99-3.87 (m, 0.6H), 3.28-3.14 (m, 3H), 3.06 (br s, 0.4H), 2.77 (s, 1H), 2.77	387.1 (M+H)

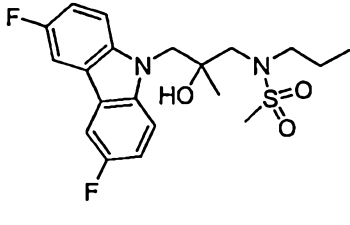
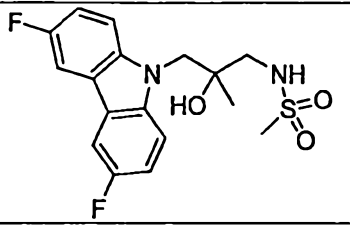
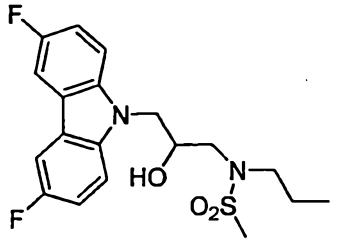
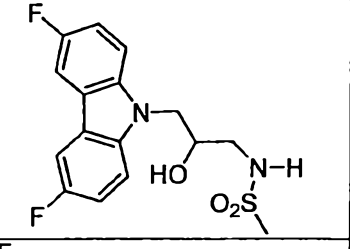
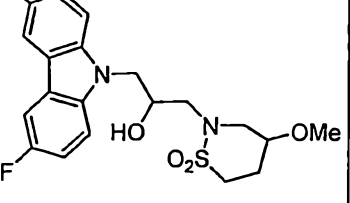
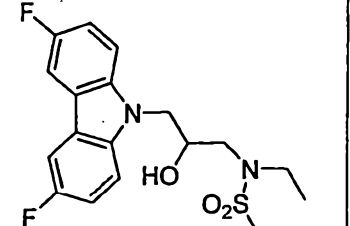
			(s, 2H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 2H), 1.18-1.08 (q, .8H, $J=9.9$ Hz), 1.02-1.00 (d, 1.2H, $J=6.6$ Hz), 0.88-0.78 (q, 0.6H, $J=6.6$ Hz), 0.56-0.53 (d, 1.8H, $J=6.6$ Hz)	
132		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(2,2-二甲基环丙基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非镜像异构物混合物) $\delta$ 8.11-8.08 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.58-4.28 (m, 3H), 3.69-3.61 (dd, 0.4H, $J=9.0$ , 15.3 Hz), 3.52-3.44 (dd, 0.6H, $J=8.6$ , 15.0 Hz), 3.20-3.14 (dd, 0.6H, $J=2.4$ , 15.0 Hz), 3.11-3.05 (dd, 0.4H, $J=2.4$ , 15.0 Hz), 2.95 (s, 1.3H), 2.93 (s, 1.7H), 2.89-2.88 (d, 0.4H, $J=6.6$ Hz), 2.13-2.09 (dd, 0.6H, $J=4.2$ , 7.5 Hz), 2.09-2.05 (dd, 0.4H, $J=4.4$ , 7.5 Hz), 0.93 (s, 1.7H), 0.86 (s, 1.3H), 0.84 (s, 1.7H), 0.70 (s, 1.3H), 0.62-0.50 (m, 2H)	386.7 (M+H)
133		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(3,3-二氟环丁基)甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 8.11-8.08 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 2H), 4.44-4.36 (m, 3H), 4.05-3.98 (五重峰, d, 1H, $J=1.3$ , 3.9 Hz), 3.27-3.25 (d, 2H, $J=5.1$ Hz), 2.85 (s, 3H), 2.74-2.42 (m, 5H)	N/A
134		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(3,3-二氟环己基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非镜像异构物混合物) $\delta$ 8.11-8.08 (dt, 2H, $J=0.9$ , 7.5 Hz), 7.53-7.44 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 2H), 4.47-4.25 (m, 3H), 3.64-3.57 (br m, 1H), 3.36-3.07 (m, 3H), 2.88 (s, 1.7H), 2.86 (s, 1.3H), 1.86-0.20 (m, 8H)	454.9 (M+H <sub>2</sub> O)
135		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(2,2-二氟环己基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非镜像异构物混合物) $\delta$ 8.10-8.07 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.58-4.50 (br m, 0.4H), 4.46-4.27 (m, 2.6H), 4.10-3.83 (m, 1.4H), 3.81-3.73 (dd, 0.6H, $J=7.8$ , 15.8 Hz), 3.66-3.60 (br d, 0.4H, $J=16.5$ Hz), 3.46-3.41 (br d, 0.6H, $J=15.6$ Hz), 3.35-3.28 (dd, 0.4H, $J=6.8$ , 16.4 Hz), 3.06 (s, 1.7H), 2.99 (s, 1.3H), 2.41-2.39 (d, 0.6H, $J=4.5$ Hz), 2.25-2.15 (m, 0.6H), 1.85-0.72 (m, 7H), 0.37-0.25 (qd, 0.4H, $J=3.6$ , 12.8 Hz)	436.8 (M+H)

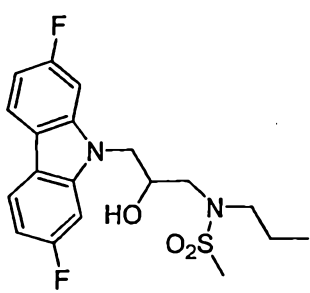
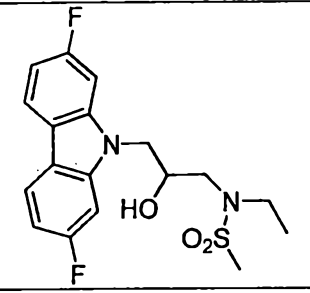
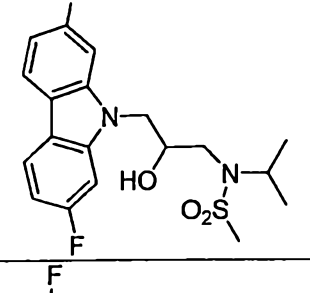
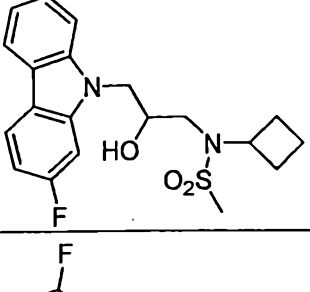
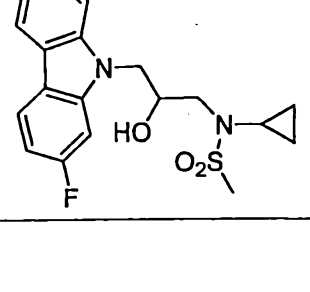
136		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(2-甲基環戊基)甲磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (非鏡像異構物混合物) δ 8.10-8.07 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 4H), 4.46-4.29 (m, 3H), 4.00 (br s, 0.25H), 3.88-3.80 (m, 0.5H), 3.65 (br s, 0.25H), 3.50-3.08 (m, 3H), 2.91 (s, 0.75H), 2.90 (s, 0.75H), 2.86 (s, 0.75H), 2.85 (s, 0.75H), 2.05-0.60 (m, 7H), 0.90-0.88 (d, 0.75H, J=6.0 Hz), 0.76-0.73 (d, 0.75H, J=7.2 Hz), 0.48-0.46 (d, 0.75H, J=7.5 Hz), 0.47-0.45 (d, 0.75H, J=6.3 Hz)	401.0 (M+H)
137		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(1-甲基環丙基)甲磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.08 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.49-4.42 (m, 3H), 3.46-3.39 (dd, 1H, J=7.8, 15.0 Hz), 3.37-3.31 (dd, 1H, J=3.0, 15.0 Hz), 2.90 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.98-0.91 (m, 1H), 0.82-0.75 (m, 1H), 0.56-0.40 (m, 2H)	373.0 (M+H)
138		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(1-甲基環丁基)甲磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.07 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.43-4.30 (m, 3H), 3.35-3.34 (d, 1H, J=2.7 Hz), 3.21-3.14 (dd, 1H, J=4.4, 15.5 Hz), 3.09-3.04 (dd, 1H, J=2.3, 15.5 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.21-2.12 (q, 1H, J=9.6 Hz), 1.95-1.86 (q, 1H, J=9.6 Hz), 1.66-1.40 (m, 4H), 1.30 (s, 3H)	387.0 (M+H)
139		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(3-甲氧基環己基)甲磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非鏡像異構物混合物) δ 8.10-8.08 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.49-7.45 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.48-4.24 (m, 3H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.51 (br s, 0.5H), 3.37-3.20 (m, 2H), 3.16 (s, 1.5H), 3.12-3.09 (m, 0.5H), 3.11 (s, 1.5H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.85 (s, 1.5H), 2.84 (s, 1.5H), 1.70-1.04 (m, 5H), 0.85-0.76 (td, 0.5H, J=2.1, 12.6 Hz), 0.68-0.63 (m, 0.5H), 0.59-0.46 (m, 1H), 0.37-0.32 (dd, 0.5H, J=4.1, 12.6 Hz), 0.27-0.18 (td, 0.5H, J=2.4, 12.6 Hz)	431.0 (M+H)
140 A		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非鏡像異構物 1) δ 8.10-8.07 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.58-4.25 (m, 5H), 4.11-4.07 (dd, 0.7H, J=4.1, 8.3 Hz), 4.03-3.98 (dd, 0.3H, J=4.1, 8.6 Hz), 3.61-3.55 (dd, 0.7H, J=2.7, 15.3 Hz), 3.58-3.52 (dd, 0.3H, J=2.7, 15.3 Hz), 3.48-3.41 (dd, 0.3H, J=7.4, 15.6 Hz), 3.39-3.31 (dd, 0.7H, J=8.3,	414.7 (M+H)

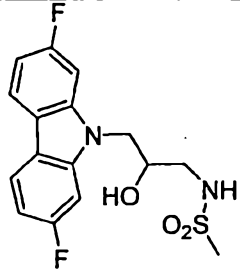
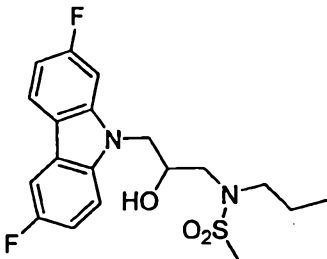
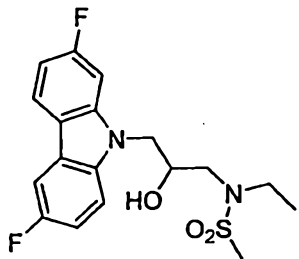
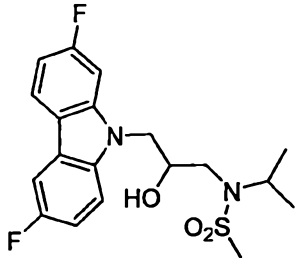
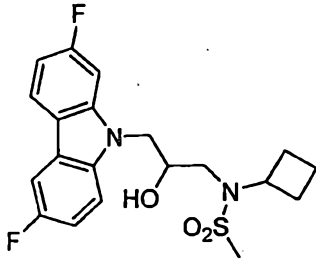
			15.6 Hz), 2.84 (s, 1H), 2.81 (s, 2H), 1.95-1.92 (d, 0.2H, $J=8.4$ Hz), 1.91-1.88 (d, 0.7H, $J=8.7$ Hz), 1.83-1.26 (m, 6H)	
140 B		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羧丙基)-N-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, $CDCl_3$ ) (非鏡像異構物 2) $\delta$ 8.10-8.08 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.49-4.31 (m, 4H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.67-3.02 (m, 4H), 2.92 (s, 1.5H), 2.85 (s, 1.5H), 1.87-1.32 (m, 4H), 0.98-0.92 (m, 0.5H), 0.86-0.80 (dd, 0.5H, $J=5.6, 12.6$ Hz), 0.67-0.58 (m, 1H)	414.7 (M+H)
141		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羧丙基)-N-(4,4-二甲基環己基)甲烷磺醯胺	( $CDCl_3$ , 300 MHz) $\delta$ 8.08-8.05 (d, 2H, $J=0.9, 7.5$ Hz), 7.47-7.43 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.46-4.28 (m, 3H), 3.61-3.60 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.31-3.24 (dd, 1H, $J=7.5, 15.9$ Hz), 3.15-3.09 (dd, 1H, $J=0.6, 15.6$ Hz), 2.86 (s, 3H), 1.20-0.92 (m, 7H), 0.71 (s, 3H), 0.23 (s, 3H)	N/A
142		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羧丙基)-N-(3-甲基環己基)甲烷磺醯胺	(300MHz, $CDCl_3$ ) (非鏡像異構物 混合物) $\delta$ 8.10-8.08 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.51-7.45 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.48-4.24 (m, 3H), 3.69-3.08 (m, 4H), 2.85 (s, 1.4H), 2.83 (s, 1.3H), 2.83 (s, 0.3H), 1.50-0.03 (m, 8H), 0.67-0.64 (d, 1.8H, $J=6.6$ Hz), 0.41-0.38 (d, 1.2H, $J=6.6$ Hz)	415.5 (M+H)
143		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羧丙基)-N-(1-甲基環戊基)甲烷磺醯胺	( $CDCl_3$ , 300 MHz) $\delta$ 8.10-8.07 (dt, 2H, $J=0.9, 7.8$ Hz), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.41-4.29 (m, 3H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.30-3.24 (dd, 1H, $J=2.0, 15.3$ Hz), 2.95 (s, 3H), 1.69-1.28 (m, 8H), 1.15 (s, 3H)	N/A
144		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羧丙基)-N-(3-甲基氧坦-3-基)甲烷磺醯胺	( $d_4$ -MeOH, 300 MHz) $\delta$ 8.09-8.06 (m, 2H), 7.57-7.54 (br d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.83-4.80 (br d, 1H, $J=6.6$ Hz), 4.62-4.59 (br d, 1H), 4.37-4.30 (m, 3H), 4.01-3.83 (dd, 1H, $J=1.2, 6.0$ Hz), 3.86-3.83 (dd, 1H, $J=1.2, 5.7$ Hz), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)	389.0 (M+H)
145		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羧丙基)-N-(1-(三氟甲基)環丙基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.13-8.11 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.61-7.58 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.45-7.40 (td, 2H, $J=0.6, 7.8$ Hz), 7.20-7.15 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 5.41-5.32 (m, 1H), 4.39-4.26 (m, 3H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.58-0.95 (m,	427.0 (M+H)

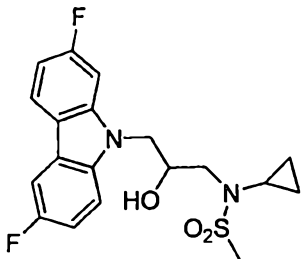
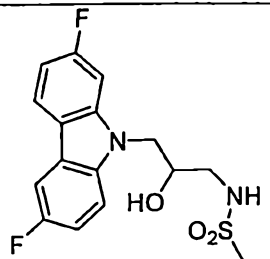
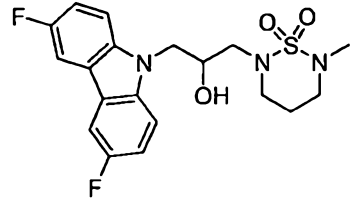
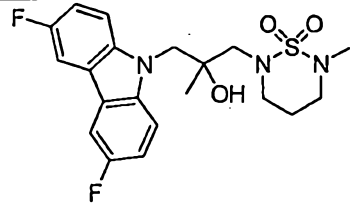
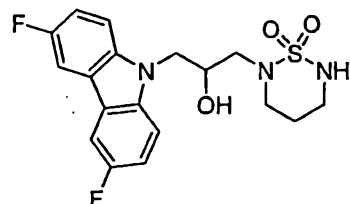
			4H)	
146		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(1-(三氟甲基)环丁基)甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.10-8.07 (dt, 2H, J=0.9, 7.2 Hz), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.35-4.32 (dd, 2H, J= 2.2, 6.6 Hz), 3.38 (br s, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.13-1.61 (m, 4H)	N/A
147		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(3-氟环丁基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非镜像异构物混合物) δ 8.11-8.08 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 2H), 4.72-4.63 (m, 0.5H), 4.54-4.30 (m, 4H), 3.75-3.68 (m, 0.5H), 3.34-3.05 (m, 2H), 3.05-3.04 (d, 0.5H, J=2.4 Hz), 2.82 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.77-2.76 (d, 0.5H, J=3.0 Hz), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.26-1.74 (m, 3H)	391.0 (M+H)
148		N-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)甲烷磺酰胺	(d4-MeOH, 300 MHz) δ 8.07-8.04 (m, 2H), 7.57-7.54 (br d, 2H, J=6.1 Hz), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.42-4.27 (m, 3H), 3.75-3.67 (dd, 1H, J=7.8, 16.2 Hz), 3.61-3.55 (dd, 1H, J=2.6, 16.2 Hz), 3.10 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)	428.9 (M+H)
149		N-(3-(3,6-二氟-9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(2-甲基丙基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, J= 8.4, 2.7 Hz), 7.45 (dd, 2H, J= 9.0, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, J= 9.0, 2.7 Hz), 4.40 & 4.28 (AB, 2H, J= 15.3 Hz), 4.23 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)	405.0 (M+H-H <sub>2</sub> O)
150		N-(3-(3,6-二氟-9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-异丙基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, J= 8.7, 2.7 Hz), 7.44 (dd, 2H, J= 9.0, 4.2 Hz), 7.21 (td, 2H, J= 9.0, 2.7 Hz), 4.44 & 4.29 (AB, 2H, J= 15.3 Hz), 4.02 (m, 1H), 3.45 & 3.33 (AB, 2H, J= 15.3 Hz), 3.00 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.36-1.26 (m, 9H)	392.9 (M+H-H <sub>2</sub> O)

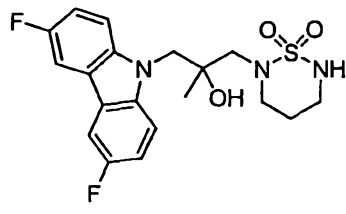
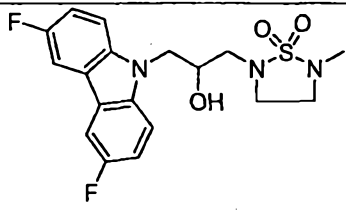
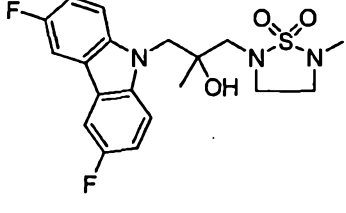
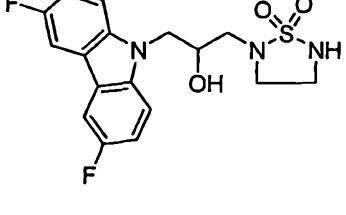
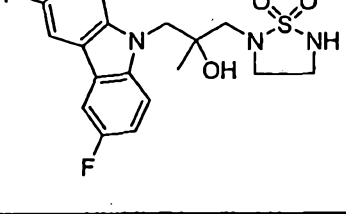
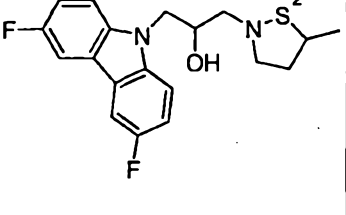


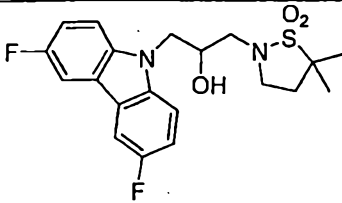
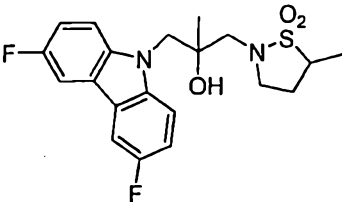
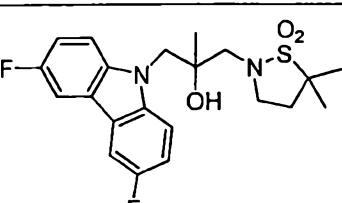
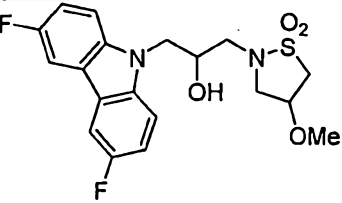
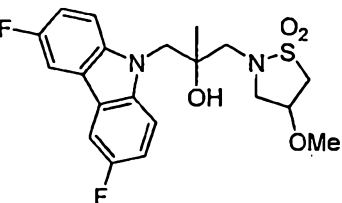
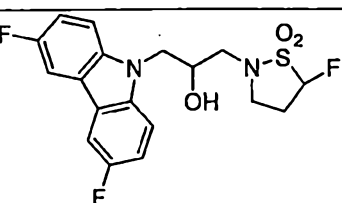
151		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-N-丙基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.43 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.21 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.46 & 4.27 (AB, 2H, J = 15.3 Hz), 3.52 (AB, 1H, J = 15.0 Hz), 3.45-3.35 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 0.97 (t, 3H, J = 7.5 Hz)	392.8 (M+H-H <sub>2</sub> O)
152		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) δ 7.98 (dd, 2H, J = 9.3, 2.7 Hz), 7.69 (dd, 2H, J = 9.3, 4.5 Hz), 7.29 (td, 2H, J = 9.3, 2.7 Hz), 7.09 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 4.91 (s, 1H), 3.35 & 3.29 (AB, 2H, J = 15.3 Hz), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.06 (s, 3H)	366.8 (M-H)
153		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-丙基甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.69-7.66 (dd, 2H, J=2.6, 8.7 Hz), 7.40-7.35 (dd, 2H, J=4.2, 8.7 Hz), 7.25-7.19 (td, 2H, J=2.6, 9.0 Hz), 4.38-4.35 (m, 3H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.15-3.10 (t, 2H, J=7.7 Hz), 2.88 (s, 3H), 2.69-2.68 (d, 1H, J=2.7 Hz), 1.52-1.45 (六重峰, 2H, J=7.8 Hz), 0.87-0.82 (t, 3H, J=7.4 Hz)	396.9 (M+H)
154		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)甲烷磺酰胺	(d <sub>4</sub> -MeOH, 300 MHz) δ 7.77-7.74 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.56-7.52 (dd, 2H, J=4.2, 9.0 Hz), 7.25-7.18 (td, 2H, J=2.7, 9.0 Hz), 4.50-4.48 (dd, 1H, J=3.8, 14.9 Hz), 4.35-4.43 (dd, 1H, J=8.0, 15.0 Hz), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.25-3.21 (dd, 2H, J=4.5, 6.0 Hz), 2.98 (s, 3H)	N/A
155		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-4-甲氧基-1,2-噁唑啉-1,1-二氧化物	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (非鏡像異構物混合物) δ 7.68-7.64 (ddd, 2H, J=0.9, 2.4, 8.4 Hz), 7.42-7.36 (dt, 2H, J=3.6, 8.7 Hz), 7.25-7.17 (td, 2H, J=2.4, 9.0 Hz), 4.37-4.32 (m, 3H), 3.75-2.99 (m, 10H), 3.34 (s, 1.5H), 3.28 (s, 1.5H), 2.82-2.81 (d, 0.5H, J=3.9 Hz), 2.44-2.30 (m, 2H)	425.0 (M+H)
156		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-乙基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69-7.65 (dd, 2H, J=2.4, 8.4 Hz), 7.40-7.35 (dd, 2H, J=4.2, 9.0 Hz), 7.25-7.19 (td, 2H, J=2.7, 9.0 Hz), 4.41-4.36 (m, 3H), 3.41-3.21 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.64-2.63 (d, 1H, J=3.3 Hz), 1.16-1.11 (t, 3H, J=7.0 Hz)	N/A

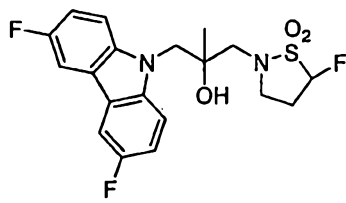
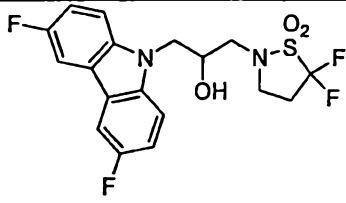
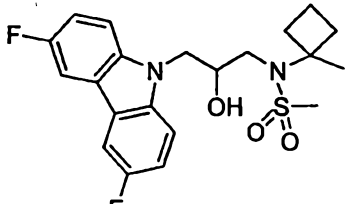
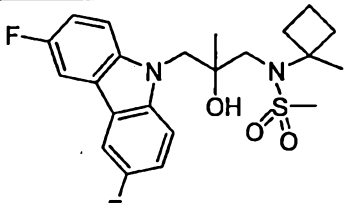
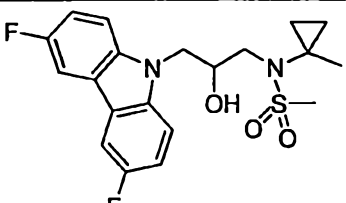
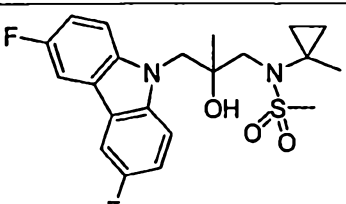
157		N-(3-(2,7-二氟-9H-吡唑-9-基)-2-羥丙基)-N-丙基 甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.95-7.90 (dd, 2H, J=5.2, 8.7 Hz), 7.14-7.10 (dd, 2H, J=2.3, 9.9 Hz), 7.02-6.95 (ddd, 2H, J=2.1, 8.7, 9.3 Hz), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H), 3.42-3.35 (dd, 1H, J=7.5, 14.7 Hz), 3.27-3.21 (dd, 1H, J=3.3, 14.7 Hz), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.76-2.75 (d, 1H, J=3.3 Hz), 1.52-1.45 (六重峰, 2H, J=7.7 Hz), 0.88-0.83 (t, 3H, J=7.2 Hz)	397.0 (M+H)
158		N-(3-(2,7-二氟-9H-吡唑-9-基)-2-羥丙基)-N-乙基 甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.94-7.89 (dd, 2H, J=4.8, 8.4 Hz), 7.14-7.10 (dd, 2H, J=2.3, 9.9 Hz), 7.01-6.95 (ddd, 2H, J=2.4, 8.4, 10.8 Hz), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 3.42-3.23 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (br s, 1H), 1.18-1.3 (t, 3H, J=7.2 Hz)	382.9 (M+H)
159		N-(3-(2,7-二氟-9H-吡唑-9-基)-2-羥丙基)-N-異丙基 甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.93-7.88 (dd, 2H, J=5.1, 8.7 Hz), 7.14-7.10 (dd, 2H, J=2.1, 9.9 Hz), 7.00-6.93 (ddd, 2H, J=2.4, 8.7, 9.9 Hz), 4.31-4.22 (m, 3H), 4.04-3.95 (七重峰, 1H, J=6.9 Hz), 3.28 (br s, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.02-0.98 (d, 3H, J=6.5 Hz) 0.95-0.92 (d, 3H, J=6.5 Hz)	396.8 (M+H)
160		N-環丁基-N-(3-(2,7-二氟-9H-吡唑-9-基)-2-羥丙基) 甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.94-7.90 (dd, 2H, J=5.4, 8.4 Hz), 7.16-7.12 (dd, 2H, J=2.1, 9.9 Hz), 7.01-6.94 (ddd, 2H, J=2.4, 8.7, 9.3 Hz), 4.34-4.15 (m, 4H), 3.29-3.27 (d, 2H, J=4.5 Hz), 2.82 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 2H)	408.9 (M+H)
161		N-環丙基-N-(3-(2,7-二氟-9H-吡唑-9-基)-2-羥丙基) 甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.94-7.90 (dd, 2H, J=5.1, 8.7 Hz), 7.14-7.10 (dd, 2H, J=2.3, 9.9 Hz), 7.01-6.94 (td, 2H, J=2.1, 9.0 Hz), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.15-3.43 (dd, 1H, J=8.4, 14.4 Hz), 3.34-3.28 (dd, 2H, J=3.3, 14.7 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.62-2.61 (d, 1H, J=3.9 Hz), 2.48-2.42 (m, 1H), 0.84-0.73 (m, 4H)	394.9 (M+H)

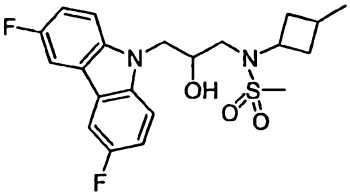
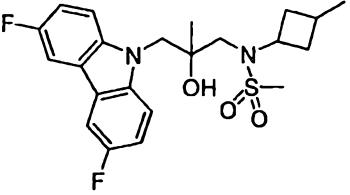
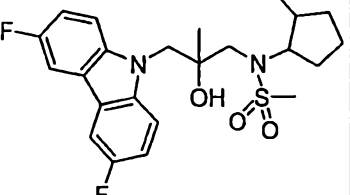
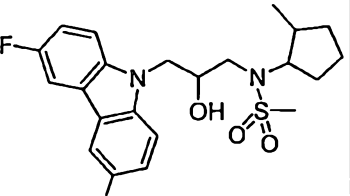
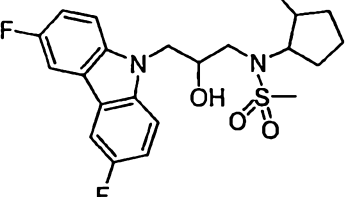
162		N-(3-(2,7-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)甲烷磺酰胺	(d4-MeOH, 300 MHz) $\delta$ 8.00-7.95 (dd, 2H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.32-7.28 (dd, 2H, $J=2.1, 10.5$ Hz), 7.25-7.18 (ddd, 2H, $J=2.4, 8.7, 9.9$ Hz), 4.43-4.37 (dd, 1H, $J=3.6, 15.0$ Hz), 4.29-4.21 (dd, 1H, $J=8.1, 14.7$ Hz), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.25-3.21 (dd, 2H, $J=5.7, 6.9$ Hz), 2.99 (s, 3H)	N/A
163		N-(3-(2,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-丙基甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 7.95-7.90 (dd, 1H, $J=5.6, 8.7$ Hz), 7.68-7.64 (dd, 1H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.37-7.33 (dd, 1H, $J=10.0, 8.7$ Hz), 7.20-7.16 (dd, 1H, $J=2.6, 9.0$ Hz), 7.13-7.09 (dd, 1H, $J=2.3, 32.0$ Hz), 6.99-6.93 (ddd, 1H, $J=2.1, 8.4, 9.3$ Hz), 4.38-4.25 (m, 3H), 3.41-3.33 (dd, 1H, $J=7.6, 15.0$ Hz), 3.25-3.19 (dd, 1H, $J=3.3, 14.7$ Hz), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.75-2.73 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 1.52-1.45 (六重峰, 2H, $J=7.5$ Hz), 0.87-0.82 (t, 3H, $J=7.5$ Hz)	N/A
164		N-(3-(2,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-乙基甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 7.96-7.91 (dd, 1H, $J=5.4, 9.0$ Hz), 7.69-7.65 (dd, 1H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.38-7.34 (dd, 1H, $J=3.9, 9.0$ Hz), 7.20-7.16 (dd, 1H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.14-7.10 (dd, 1H, $J=2.4, 4.0$ Hz), 7.00-6.93 (ddd, 1H, $J=2.1, 8.4, 9.0$ Hz), 4.38-4.25 (m, 3H), 3.41-3.22 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.66-2.65 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 1.17-1.12 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)	N/A
165		N-(3-(2,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-异丙基甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 7.96-7.91 (dd, 1H, $J=5.4, 9.0$ Hz), 7.69-7.65 (dd, 1H, $J=2.6, 8.7$ Hz), 7.38-7.34 (dd, 1H, $J=4.2, 8.7$ Hz), 7.20-7.16 (dd, 1H, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.14-7.10 (dd, 1H, $J=2.1, 9.9$ Hz), 7.00-6.93 (ddd, 1H, $J=2.4, 8.4, 9.0$ Hz), 4.30 (br m, 3H), 4.04-3.95 (七重峰, 1H, $J=6.9$ Hz), 3.28-3.11 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 0.99-0.97 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 0.91-0.89 (d, 3H, $J=6.9$ Hz)	396.8 (M+H)
166		N-(3-(2,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(环丁基)甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 7.94-7.90 (dd, 1H, $J=5.3, 8.7$ Hz), 7.67-7.63 (dd, 1H, $J=2.3, 8.7$ Hz), 7.38-7.34 (dd, 1H, $J=4.0, 8.7$ Hz), 7.20-7.16 (dd, 1H, $J=2.6, 9.0$ Hz), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.00-6.93 (ddd, 1H, $J=2.3, 8.4, 9.0$ Hz), 4.35-4.13 (m, 4H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.97-2.97 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 2.78 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.91-1.84 (t,	409.0 (M+H)

			1H, $J=10.6$ Hz), 1.75-1.65 (t, 1H, $J=10.4$ Hz), 1.58-1.42 (m, 2H)	
167		N-環丙基-N-(3-(2,6-二氟-9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 7.95-7.90 (dd, 1H, $J=5.4, 8.4$ Hz), 7.68-7.64 (dd, 1H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.37-7.33 (dd, 1H, $J=1.9, 8.7$ Hz), 7.20-7.16 (dd, 1H, $J=2.6, 9.0$ Hz), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H), 3.49-3.42 (dd, 1H, $J=8.7, 14.7$ Hz), 3.32-3.26 (dd, 1H, $J=3.6, 14.7$ Hz), 2.95 (s, 3H), 2.63-2.62 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 2.47-2.40 (m, 1H), 0.83-0.67 (m, 4H)	394.9 (M+H)
168		N-(3-(2,6-二氟-9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)甲烷磺醯胺	(d <sub>4</sub> -MeOH, 300 MHz) $\delta$ 8.03-7.99 (dd, 1H, $J=5.7, 8.4$ Hz), 7.75-7.71 (dd, 1H, $J=2.4, 9.3$ Hz), 7.54-7.50 (dd, 1H, $J=2.3, 10.5$ Hz), 7.20-7.13 (td, 1H, $J=2.4, 9.0$ Hz), 6.96-6.89 (ddd, 1H, $J=2.2, 8.4, 9.6$ Hz), 4.47-4.41 (dd, 1H, $J=8.1, 15.0$ Hz), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.98 (s, 3H)	N/A
169		2-(3-(3,6-二氟-9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-6-甲基-1,2,6-噁二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.68 (dd, 2H, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.40 (dd, 2H, $J=9.0, 4.2$ Hz), 7.23 (td, 2H, $J=9.0, 2.7$ Hz), 4.45-4.30 (m, 3H), 3.51 (t, 2H, $J=5.7$ Hz), 3.40-3.25 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H)	410.0 (M+H)
170		2-(3-(3,6-二氟-9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-2-甲基-6-甲基-1,2,6-噁二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.68 (dd, 2H, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.44 (dd, 2H, $J=9.0, 4.2$ Hz), 7.22 (td, 2H, $J=9.0, 2.7$ Hz), 4.50 & 4.25 (AB, 2H, $J=15.3$ Hz), 3.75 (t, 2H, $J=5.7$ Hz), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)	423.9 (M+H)
171		2-(3-(3,6-二氟-9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-1,2,6-噁二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) $\delta$ 8.00 (dd, 2H, $J=9.3, 2.7$ Hz), 7.59 (dd, 2H, $J=9.0, 4.2$ Hz), 7.32 (td, 2H, $J=9.3, 2.7$ Hz), 6.94 (t, 1H, $J=6.6$ Hz), 5.15 (d, 1H, $J=5.7$ Hz), 4.44 (dd, 1H, $J=14.7, 3.0$ Hz), 4.29 (dd, 1H, $J=14.7, 8.7$ Hz), 4.05 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 4H), 3.15-3.00 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H)	393.9 (M+H)

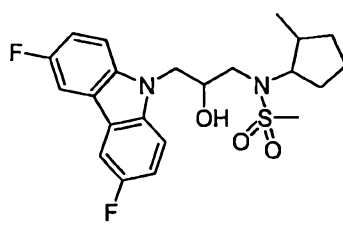
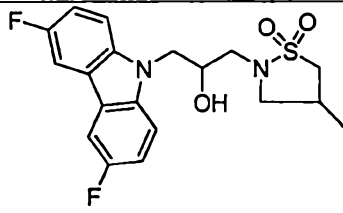
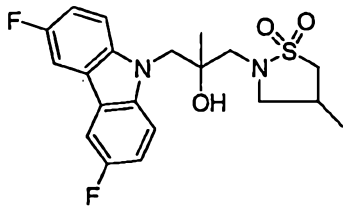
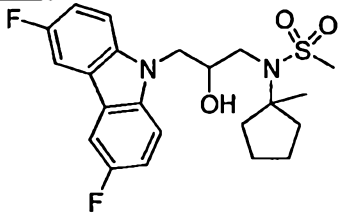
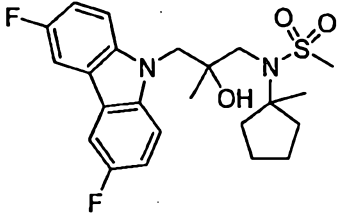
172		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.68 (dd, 2H, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.43 (dd, 2H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 7.22 (td, 2H, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 4.49 & 4.25 (AB, 2H, $J = 15.3$ Hz), 4.12 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.59 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.36 & 3.24 (AB, 2H, $J = 14.4$ Hz), 2.02 (s, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.31 (s, 3H)	409.9 (M+H)
173		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-5-甲基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.68 (dd, 2H, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.43 (dd, 2H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 7.23 (td, 2H, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 4.53-4.35 (m, 3H), 3.48-3.28 (m, 4H), 3.26 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 2.81 (s, 3H), 2.42 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz)	396.0 (M+H)
174		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-5-甲基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) $\delta$ 7.97 (dd, 2H, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.70 (dd, 2H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 7.29 (td, 2H, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 4.91 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 3H), 3.11 (AB, 1H, $J = 14.1$ Hz), 2.63 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)	410.0 (M+H)
175		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.67 (dd, 2H, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.40 (dd, 2H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 7.22 (td, 2H, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 4.54-4.35 (m, 3H), 4.26 (br s, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.24 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 2.40 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz)	382.0 (M+H)
176		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.68 (dd, 2H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.43 (dd, 2H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 7.22 (td, 2H, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 4.51 & 4.27 (AB, 2H, $J = 15.6$ Hz), 4.25 (br s, 1H), 3.82-3.45 (m, 4H), 3.37 & 3.29 (AB, 2H, $J = 14.7$ Hz), 1.91 (s, 1H), 1.35 (s, 3H)	396.0 (M+H)
177		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-5-甲基異噻啶啉-1,1-二氧化物	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (非鏡像異構物混合物) $\delta$ 7.68-7.64 (dd, 2H, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 7.41-7.36 (ddd, 2H, $J = 1.8, 3.9, 8.7$ Hz), 7.25-7.17 (td, 2H, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 4.37 (m, 3H), 3.4-3.09 (m, 5H), 2.65-2.57 (dd, 1H, $J = 3.3, 19.2$ Hz), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.46-1.42 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz)	395.0 (M+H)

178		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-5,5-二甲基噻唑啉-1,1-二氧化物	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 7.68-7.64 (dd, 2H, $J=2.7, 8.7$ Hz), 7.41-7.36 (dd, 2H, $J=4.2, 9.0$ Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, $J=2.4, 9.0$ Hz), 4.37-4.35 (m, 3H), 3.39-3.14 (m, 4H), 2.65-2.64 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 2.19-2.14 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 1.47-1.44 (d, 3H, $J=3.3$ Hz)	409.0 (M+H)
179		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-5-甲基噻唑啉-1,1-二氧化物	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (非镜像异构物混合物) $\delta$ 7.67-7.63 (dd, 2H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.44-7.39 (ddd, 2H, $J=1.8, 4.2, 9.3$ Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 4.50-4.39 (dd, 1H, $J=15.0, 17.1$ Hz), 4.28-4.20 (dd, 1H, $J=7.5, 15.0$ Hz), 3.62-3.15 (m, 5H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.48-1.47 (d, 1.5H, $J=3.3$ Hz), 1.46-1.45 (d, 1.5H, $J=3.3$ Hz), 1.30-1.28 (d, 3H, $J=6.6$ Hz)	409.0 (M+H)
180		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-5,5-二甲基噻唑啉-1,1-二氧化物	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 7.67-7.63 (dd, 2H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.44-7.40 (dd, 2H, $J=4.2, 9.3$ Hz), 7.22-7.16 (td, 2H, $J=2.7, 9.0$ Hz), 4.46-4.41 (d, 1H, $J=15.3$ Hz), 4.27-4.22 (d, 1H, $J=15.3$ Hz), 3.52-3.26 (m, 4H), 2.24-2.20 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 1.47-1.46 (d, 6H, $J=2.7$ Hz), 1.28 (s, 3H)	423.0 (M+H)
181		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-4-甲氧基噻唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.67-7.63 (dd, 2H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.40-7.36 (dd, 2H, $J=4.1, 9.0$ Hz), 7.23-7.16 (tdd, 2H, $J=0.9, 2.7, 8.7$ Hz), 4.43-4.30 (m, 3H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.56-3.16 (m, 6H), 3.36 (s, 1.5H), 3.34 (s, 1.5H), 2.68 (br s, 0.5H), 2.60 (br s, 0.5H)	411.0 (M+H)
182		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲氧基噻唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非镜像异构物混合物) $\delta$ 7.62-7.58 (dd, 2H, $J=2.3, 9.0$ Hz), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.17-7.10 (tdd, 2H, $J=1.2, 2.4, 9.0$ Hz), 4.49-4.13 (m, 3H), 3.76-3.53 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.37 (s, 1.5 H), 3.34 (s, 1.5H), 3.32-3.12 (m, 3H), 1.23 (s, 1.5H), 1.22 (s, 1.5H)	424.9 (M+H)
183		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-5-氟噻唑啉-1,1-二氧化物	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 7.68-7.65 (dd, 2H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.39-7.35 (dd, 2H, $J=4.2, 8.7$ Hz), 7.25-7.18 (td, 2H, $J=2.4, 9.0$ Hz), 5.56-5.35 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 3H), 3.51-3.23 (m, 4H), 2.76-2.33 (m, 3H)	N/A

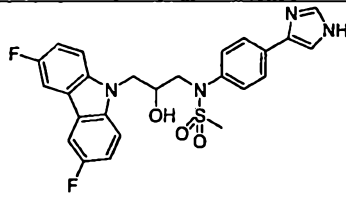
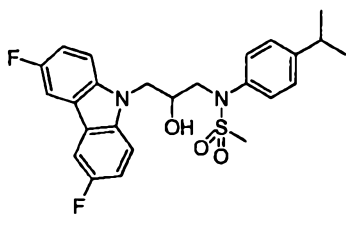
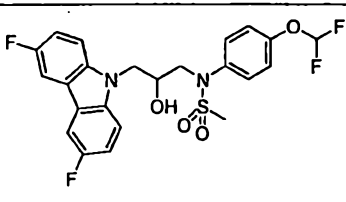
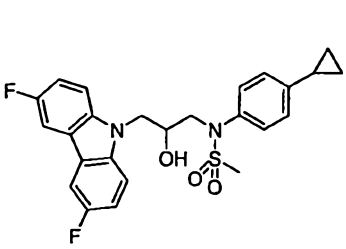
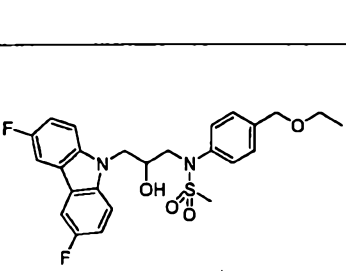
184		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-5-氟異噻唑啉-1,1-二氧化物	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (非鏡像異構物混合物) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> =2.4, 8.4 Hz), 7.43-7.38 (ddd, 2H, <i>J</i> =1.5, 4.2, 9.0 Hz), 7.23-7.16 (tdd, 2H, <i>J</i> =0.9, 2.7, 9.3 Hz), 5.59-5.38 (dtd, 1H, <i>J</i> =1.5, 4.2, 53.1 Hz), 4.53-4.40 (dd, 1H, <i>J</i> =15.3, 24.9 Hz), 4.27-4.19 (dd, 1H, <i>J</i> =9.9, 15.3 Hz), 3.76-3.52 (m, 3H), 3.25-3.16 (dd, 1H, <i>J</i> =9.3, 14.7 Hz), 1.84-1.83 (d, 1H, <i>J</i> =2.7 Hz), 1.33 (s, 1.5H), 1.29 (s, 1.5H)	413.1 (M+H)
185		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基丙基)-5,5-二氟異噻唑啉-1,1-二氧化物	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ 7.68-7.64 (dd, 2H, <i>J</i> =2.6, 8.7 Hz), 7.38-7.33 (dd, 2H, <i>J</i> =4.2, 9.0 Hz), 7.24-7.18 (td, 2H, <i>J</i> =2.7, 8.7 Hz), 4.42-4.35 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 4H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.33-2.32 (d, 1H, <i>J</i> =3.3 Hz)	N/A
186		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基丙基)-N-(1-甲基環丁基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz), 7.40 (dd, 2H, <i>J</i> =9.0, 4.2 Hz), 7.25 (td, 2H, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz), 4.45-4.25 (m, 3H), 3.33 (d, 1H, <i>J</i> =3.0 Hz), 3.15 (dd, 1H, <i>J</i> =15.3, 7.5 Hz), 3.05 (dd, 1H, <i>J</i> =15.3, 2.4 Hz), 2.96 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.73-1.50 (m, 4H), 1.35 (s, 3H)	423.0 (M+H)
187		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-N-(1-甲基環丁基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, <i>J</i> =8.7, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, <i>J</i> =9.0, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz), 4.38 & 4.26 (AB, 2H, <i>J</i> =15.3 Hz), 3.55 (s, 1H), 3.45 (d, 1H, <i>J</i> =15.0 Hz), 3.12 (d, 1H, <i>J</i> =15.3 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.50-2.00 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)	437.1 (M+H)
188		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基丙基)-N-(1-甲基環丙基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz), 7.40 (dd, 2H, <i>J</i> =9.0, 4.2 Hz), 7.24 (td, 2H, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz), 4.42 (m, 1H), 4.33 (d, 2H, <i>J</i> =6.0 Hz), 3.41 (dd, 1H, <i>J</i> =15.0, 7.5 Hz), 3.34 (dd, 1H, <i>J</i> =15.0, 3.6 Hz), 3.00-2.85 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.00 (m, 1H), 0.85 (m, 1H), 0.63-0.45 (m, 2H)	409.1 (M+H)
189		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-N-(1-甲基環丙基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, <i>J</i> =8.7, 2.4 Hz), 7.43 (dd, 2H, <i>J</i> =9.0, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz), 4.35 & 4.26 (AB, 2H, <i>J</i> =15.0 Hz), 3.70 & 3.46 (AB, 2H, <i>J</i> =15.0 Hz), 3.18 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 0.85 (m, 1H), 0.68 (m, 1H)	405.0 (M+H-H <sub>2</sub> O)

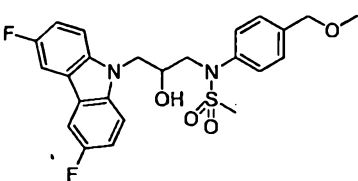
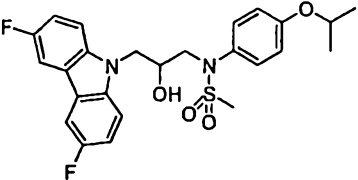
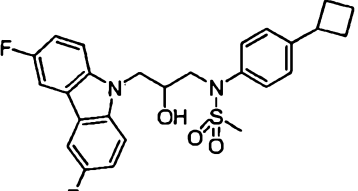
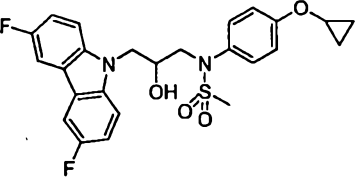
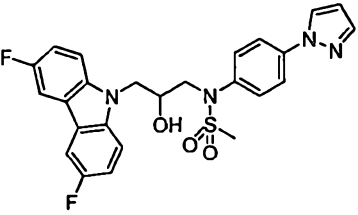
190		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(3-甲基環丁基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非鏡像異構物混合物) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.31-7.20 (m, 2H), 4.50-4.20 (m, 3.4H), 3.98 (m, 0.6H), 3.34-3.10 (m, 2.6H), 2.99 (d, 0.4H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 2.80 (s, 3H), 2.20-1.60 (m, 4H), 1.24 & 0.94 (m, 1H), 1.08 & 0.67 (d, 3H, <i>J</i> = 6.6 Hz)	422.9 (M+H)
191		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-N-(3-甲基環丁基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非鏡像異構物混合物) δ 7.72-7.65 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 2H), 4.55-4.25 (m, 2.4H), 4.04 (m, 0.6H), 3.46-3.28 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.40-1.50 (m, 5H), 1.30 (m, 3H), 1.18 & 0.95 (d, 3H, <i>J</i> = 6.9 Hz)	437.0 (M+H)
192		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-N-(2-甲基環戊基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非鏡像異構物混合物) δ 7.72-7.64 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 2H), 4.52-4.20 (m, 1.8H), 4.00 (m, 0.2H), 3.70-2.85 (m, 6H), 2.50-0.80 (m, 14H)	432.9 (M+H-H <sub>2</sub> O)
193 A		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-N-(2-甲基環戊基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (兩種非鏡像異構物的 1:1 之混合物) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.50-4.20 (m, 3H), 3.93 & 3.53 (m, 1H), 3.40 & 2.78 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz), 3.35-3.10 (m, 2H), 2.89 & 2.88 (s, 3H), 2.10-1.00 & 0.70 (m, 7H), 0.95 (d, 1.5H, <i>J</i> = 6.3 Hz), 0.79 (d, 1.5H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	418.9 (M+H)
193 B		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-N-(2-甲基環戊基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (單一非鏡像異構物) δ 7.70 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.40 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 4.2 Hz), 7.26 (dt, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.44 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 4.8 Hz), 4.35-4.15 (m, 2H), 3.97 (d, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz), 3.41 & 3.35 (AB, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 3.17 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.6, 7.5 Hz), 2.85 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 2.81 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.92 (m, 1H), 0.85-0.50 (m, 5H), 0.23 (m, 1H)	418.9 (M+H)

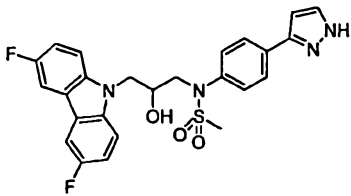
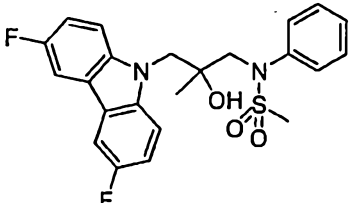
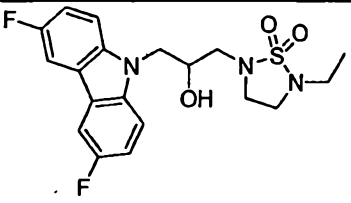
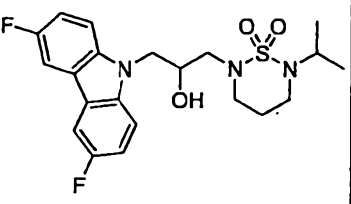
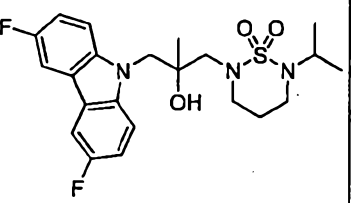
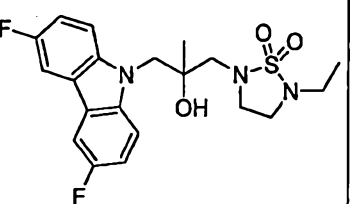


193 C		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(2-甲基環戊基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (單一非鏡像異構物) $\delta$ 7.70 (dd, 2H, $J$ = 8.7, 2.4 Hz), 7.38 (dd, 2H, $J$ = 9.0, 4.2 Hz), 7.25 (dt, 2H, $J$ = 9.0, 2.4 Hz), 4.50-4.10 (m, 3H), 3.88 (dt, 1H, $J$ = 10.5, 7.8 Hz), 3.67 (d, 1H, $J$ = 3.0 Hz), 3.45 (dd, 1H, $J$ = 15.6, 7.8 Hz), 3.10 (dd, 1H, $J$ = 15.6, 1.5 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.70-1.00 (m, 4H), 0.78 (m, 1H), 0.56 (m, 1H), 0.55 (d, 3H, $J$ = 7.2 Hz)	436.9 (M+H +H <sub>2</sub> O)
194		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-4-甲基異噁唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (兩種非鏡像異構物的 1:1 之混合物) $\delta$ 7.68 (dd, 2H, $J$ = 8.7, 2.7 Hz), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.23 (td, 2H, $J$ = 9.0, 2.7 Hz), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.55-2.70 (m, 7H), 2.66 (d, 0.5H, $J$ = 3.6 Hz), 2.55 (d, 0.5H, $J$ = 3.0 Hz), 1.30-1.20 (m, 3H)	395.0 (M+H)
195		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-4-甲基異噁唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (兩種非鏡像異構物的 1:1 之混合物) $\delta$ 7.68 (dd, 2H, $J$ = 8.7, 2.7 Hz), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.22 (td, 2H, $J$ = 9.0, 2.7 Hz), 4.52 & 4.42 (d, 1H, $J$ = 15.3 Hz), 4.28 & 4.23 (d, 1H, $J$ = 13.2 Hz), 3.79 (dd, 0.5H, $J$ = 9.3, 6.3 Hz), 3.65 (dd, 0.5H, $J$ = 9.3, 6.3 Hz), 3.52-3.35 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.02 (d, 1H, $J$ = 4.2 Hz), 1.35-1.25 (m, 6H)	408.9 (M+H)
196		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(1-甲基環戊基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.69 (dd, 2H, $J$ = 8.7, 2.4 Hz), 7.40 (dd, 2H, $J$ = 9.0, 4.2 Hz), 7.25 (td, 2H, $J$ = 9.0, 2.4 Hz), 4.42-4.25 (m, 3H), 3.50-3.20 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.85-1.30 (m, 8H), 1.20 (s, 3H)	N/A
197		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-N-(1-甲基環戊基)甲烷磺醯胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.68 (dd, 2H, $J$ = 8.7, 2.4 Hz), 7.42 (dd, 2H, $J$ = 8.7, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, $J$ = 9.0, 2.4 Hz), 4.35 & 4.25 (AB, 2H, $J$ = 15.3 Hz), 3.77 (d, 1H, $J$ = 15.6 Hz), 3.67 (s, 1H), 3.44 (d, 1H, $J$ = 15.9 Hz), 3.13 (s, 3H), 2.20-1.50 (m, 8H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)	N/A

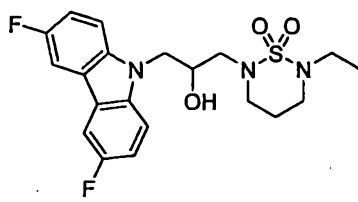
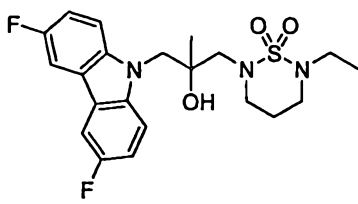
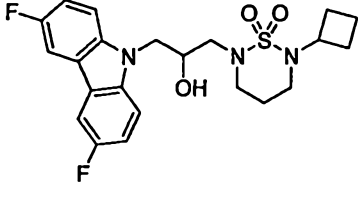
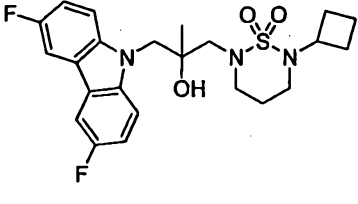
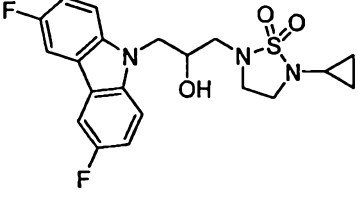
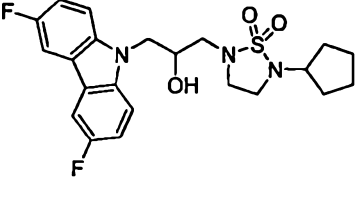
198		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(3-甲氧基苯基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (非镜像异构物混合物) $\delta$ 7.70 (dd, 2H, $J$ = 8.7, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, $J$ = 9.0, 4.2 Hz), 7.30-7.21 (m, 2H), 4.50-4.20 (m, 3H), 3.80 (tt, 1H, $J$ = 12.3, 3.6 Hz), 3.50-3.00 (m, 7H), 2.88 (s, 3H), 1.90-0.40 (m, 8H)	N/A
199		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-苯基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.66-7.62 (dd, 2H, $J$ = 2.1, 8.7 Hz), 7.47-7.36 (m, 7H), 7.21-7.14 (td, 2H, $J$ = 2.4, 9.0 Hz), 4.36, 4.42 (ABq, 2H, $J_{AB}$ = 15.3 Hz), 4.03, 3.96 (ABq, 2H, $J_{AB}$ = 14.7 Hz), 2.90 (s, 3H), 2.34 (s, 1H), 1.22 (s, 3H)	N/A
200		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(4-丙基苯基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.66-7.62 (dd, 2H, $J$ = 2.4, 9.0 Hz), 7.29-7.13 (m, 8H), 4.45-4.25 (m, 3H), 3.93-3.86 (dd, 1H, $J$ = 6.6, 14.1 Hz), 3.83-3.77 (dd, 1H, $J$ = 5.3, 14.0 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.62-2.57 (t, 2H, $J$ = 7.7 Hz), 2.32-2.31 (d, 1H, $J$ = 3.3 Hz), 1.71-1.61 (m, 2H), 0.98-0.93 (t, 3H, $J$ = 7.4 Hz)	473.1 (M+H)
201		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(4-乙基苯基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.66-7.62 (dd, 2H, $J$ = 2.4, 9.0 Hz), 7.29-7.21 (m, 8H), 7.20-7.13 (td, 2H, $J$ = 2.7, 6.0 Hz), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 2H), 3.93-3.86 (dd, 1H, $J$ = 6.6, 14.1 Hz), 3.83-3.77 (dd, 1H, $J$ = 5.3, 14.1 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.71-2.63 (q, 2H, $J$ = 7.5 Hz), 2.32-2.31 (d, 1H, $J$ = 3.0 Hz), 1.28-1.23 (t, 3H, $J$ = 7.5 Hz)	459.1 (M+H)
202		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(4-乙氧基苯基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.66-7.62 (dd, 2H, $J$ = 2.4, 8.7 Hz), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.20-7.14 (td, 2H, $J$ = 2.4, 8.9 Hz), 6.90-6.87 (d, 2H, $J$ = 8.7 Hz), 4.45-4.39 (dd, 1H, $J$ = 3.0, 14.1 Hz), 4.32-4.30 (d, 1H, $J$ = 7.8 Hz), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.06-3.99 (q, 2H, $J$ = 7.0 Hz), 3.92-3.85 (dd, 1H, $J$ = 7.1, 14.0 Hz), 3.78-3.72 (dd, 1H, $J$ = 5.0, 14.0 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.34-2.33 (d, 1H, $J$ = 3.9 Hz), 1.45-1.41 (t, 3H, $J$ = 6.9 Hz)	475.0 (M+H)
203		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(4-丙氧基苯基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.66-7.62 (dd, 2H, $J$ = 2.4, 8.7 Hz), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.20-7.13 (td, 2H, $J$ = 2.4, 9.0 Hz), 6.90-6.87 (m, 2H), 4.43-4.25 (m, 3H), 3.93-3.89 (t, 2H, $J$ = 6.6 Hz), 3.90-3.71 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.36 (br s, 1H), 1.85-1.78	489.1 (M+H)

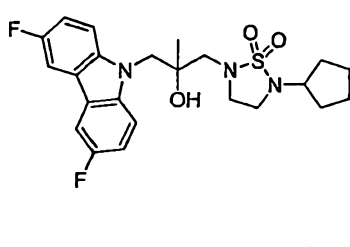
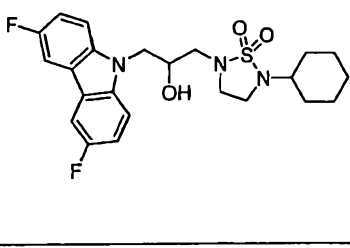
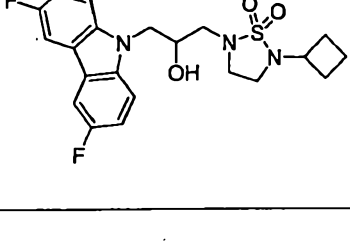
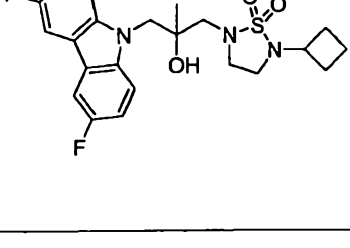
			(m, 2H), 1.07-1.02 (t, 2H, $J=7.5$ Hz)	
204		N-(4-(1H-咪唑-4-基)苯基)-N-(3-(3,6-二氟-9H-咪唑-9-基)-2-羧丙基)甲磺酰胺	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 12.20 (s, 1H), 7.97-7.94 (dd, 2H, $J=2.5, 9.0$ Hz), 7.82-7.79 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.27-7.20 (td, 2H, $J=2.7, 9.3$ Hz), 5.28-5.26 (d, 1H, $J=5.4$ Hz), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.82-3.81 (m, 2H), 3.02 (s, 3H)	497.0 (M+H)
205		N-(3-(3,6-二氟-9H-咪唑-9-基)-2-羧丙基)-N-(4-異丙基苯基)甲磺酰胺	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.66-7.62 (dd, 2H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.19-7.13 (td, 2H, $J=2.4, 9.0$ Hz), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.32-4.29 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 4.25-4.24 (m, 1H), 3.93-3.86 (dd, 1H, $J=6.6, 14.1$ Hz), 3.84-3.77 (dd, 1H, $J=5.4, 14.1$ Hz), 2.97-2.86 (sept, 1H, $J=6.9$ Hz), 2.92 (s, 3H), 2.33 (br s, 1H), 1.27-1.25 (d, 6H, $J=7.2$ Hz)	473.1 (M+H)
206		N-(3-(3,6-二氟-9H-咪唑-9-基)-2-羧丙基)-N-(4-(二氟甲氧基)苯基)甲磺酰胺	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.66-7.62 (dd, 2H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 3H), 6.76-6.28 (t, 1H, $J=72.9$ Hz), 4.42-4.26 (m, 3H), 3.93-3.86 (dd, 1H, $J=7.0, 14.3$ Hz), 3.84-3.77 (dd, 1H, $J=4.5, 14.0$ Hz), 2.92 (s, 3H), 2.33-2.32 (d, 1H, $J=3.6$ Hz)	497.1 (M+H)
207		N-(4-環丙基苯基)-N-(3-(3,6-二氟-9H-咪唑-9-基)-2-羧丙基)甲磺酰胺	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.66-7.62 (dd, 2H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.28-7.22 (m, 4H), 7.20-7.13 (td, 2H, $J=3.5, 8.9$ Hz), 7.09-7.06 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.31-4.29 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 4.24 (br m, 1H), 3.92-3.85 (dd, 1H, $J=6.8, 14.0$ Hz), 3.82-3.76 (dd, 1H, $J=4.8, 14.1$ Hz), 2.91 (s, 3H), 2.31-2.30 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H)	471.1 (M+H)
208		N-(3-(3,6-二氟-9H-咪唑-9-基)-2-羧丙基)-N-(4-(乙氧基甲基)苯基)甲磺酰胺	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.64-7.60 (dd, 2H, $J=2.7, 8.7$ Hz), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.23-7.23 (m, 2H), 7.19-7.12 (td, 2H, $J=2.7, 9.3$ Hz), 4.48 (s, 2H), 4.41-4.26 (m, 2H), 4.21 (br s, 1H), 3.93 (dd, 1H, $J=6.9, 14.1$ Hz), 3.81-3.75 (dd, 1H, $J=4.8, 14.1$ Hz), 3.60-3.53 (q, 2H, $J=6.9$ Hz), 2.90 (s, 3H), 2.44-2.43 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 1.29-1.24 (t, 3H, $J=6.7$ Hz)	489.3 (M+H)

209		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.20-7.13 (td, 2H, J=2.4, 9.0 Hz), 4.45 (s, 2H), 4.44-4.29 (m, 2H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.95-3.88 (dd, 1H, J=6.6, 14.4 Hz), 3.84-3.77 (dd, 1H, J=5.1, 14.4 Hz), 3.42 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.33-2.32 (d, 1H, J=3.9 Hz)	N/A
210		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(4-异丙氧基苯基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65-7.61 (dd, 2H, J=2.6, 8.6 Hz), 7.29-7.22 (m, 4H), 7.20-7.14 (td, 2H, J=2.5, 9.0 Hz), 6.88-6.85 (d, 2H, J=8.7 Hz), 4.59-4.47 (七重峰, 1H, J=6.0 Hz), 4.43-4.36 (dd, 1H, J=3.0, 13.8 Hz), 4.31-4.28 (d, 1H, J=8.1 Hz), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.90-3.83 (dd, 1H, J=6.6, 14.1 Hz), 3.77-3.71 (dd, 1H, J=4.8, 14.1 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.39(br s, 1H), 1.36-1.32 (d, 6H, J=6.3 Hz)	489.0 (M+H)
211		N-(4-环丁基苯基)-N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.29-7.22 (m, 6H), 7.19-7.13 (td, 2H, J=2.7, 8.7 Hz), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.24 (br s, 1H), 3.93-3.86 (dd, 1H, J=6.6, 14.1 Hz), 3.83-3.77 (dd, 1H, J=5.4, 14.1 Hz), 3.58-3.49 (q, 1H, J=8.6 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.20-1.82 (m, 4H)	485.1 (M+H)
212		N-(4-环丙氧基苯基)-N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, J=2.6, 8.6 Hz), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.20-7.14 (td, 2H, J=2.7, 8.9 Hz), 7.06-7.03 (d, 2H, J=9.0 Hz), 4.46-4.40 (dd, 1H, J=2.7, 14.1 Hz), 4.33-4.30 (d, 1H, J=7.8 Hz), 4.26-4.22 (br m, 1H), 3.92-3.85 (dd, 1H, J=6.8, 14.1 Hz), 3.79-3.70 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.33-2.32 (d, 1H, J=3.6 Hz), 0.83-0.77 (m, 4H)	487.0 (M+H)
213		N-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.91-7.90 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.74-7.71 (m, 3H), 7.66-7.62 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.46-7.43 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.31-7.27 (dd, 2H, J=4.2, 9.0 Hz), 7.21-7.14 (td, 2H, J=2.6, 9.0 Hz), 6.50-6.48 (m, 1H), 4.44-4.28 (m, 3H), 3.99-3.92 (dd, 1H, J=6.8, 14.4 Hz), 3.86-3.79 (dd, 1H, J=4.4, 14.4 Hz), 2.96 (s, 3H), 2.37-2.36 (d, 1H, J=3.6 Hz)	497.0 (M+H)

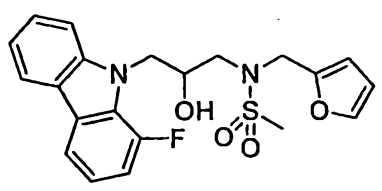
214		N-(4-(1H-吡唑-3-基)苯基)-N-(3-(3,6-二氟-9H-吡唑-9-基)-2-羟丙基)甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.78-7.75 (d, 1H, <i>J</i> =8.1 Hz), 7.63-7.59 (dd, 2H, <i>J</i> =2.4, 8.7 Hz), 7.58 (d, 1H, <i>J</i> =2.1 Hz), 7.40-7.37 (d, 2H, <i>J</i> =8.7 Hz), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.17-7.10 (td, 2H, <i>J</i> =2.4, 9.0 Hz), 6.60-6.59 (d, 1H, <i>J</i> =2.1 Hz), 4.46-4.26 (m, 3H), 3.99-3.81 (dd, 1H, <i>J</i> =6.3, 14.1 Hz), 3.88-3.81 (dd, 1H, <i>J</i> =5.1, 14.4 Hz), 2.94 (s, 3H)	N/A
215		N-(3-(3,6-二氟-9H-吡唑-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-N-苯基甲烷磺酰胺	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> =2.1, 8.7 Hz), 7.47-7.36 (m, 7H), 7.21-7.14 (td, 2H, <i>J</i> =2.4, 9.0 Hz), 4.36, 4.421 (ABq, 2H, <i>J</i> <sub>AB</sub> =15.3 Hz), 4.03, 3.96 (ABq, 2H, <i>J</i> <sub>AB</sub> =14.7 Hz), 2.90 (s, 3H), 2.34 (s, 1H), 1.22 (s, 3H)	N/A
216		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡唑-9-基)-2-羟丙基)-5-乙基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> =9.0, 2.7 Hz), 7.41-7.37 (dd, 2H, <i>J</i> =9.0, 3.9 Hz), 7.25-7.16 (td, 2H, <i>J</i> =9.0, 2.7 Hz), 4.43-4.36 (m, 3H), 3.38-3.27 (m, 4H), 3.22-3.20 (d, 2H, <i>J</i> =5.4 Hz), 3.15-3.07 (q, 2H, <i>J</i> =7.4 Hz), 2.60 (br s, 1H), 1.30-1.25 (t, 3H, <i>J</i> =7.4 Hz)	410.0 (M+H)
217		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡唑-9-基)-2-羟丙基)-6-异丙基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65-7.61 (dd, 2H, <i>J</i> =8.7, 2.7 Hz), 7.38-7.34 (dd, 2H, <i>J</i> =8.7, 4.2 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, <i>J</i> =8.7, 2.7 Hz), 4.39-4.24 (m, 3H), 4.13-4.04 (七重峰, 1H, <i>J</i> =6.9 Hz), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 4H), 2.59-2.58 (d, 1H, <i>J</i> =2.7 Hz), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.18-1.15 (dd, 6H, <i>J</i> =1.2, 6.9 Hz)	438.0 (M+H)
218		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡唑-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-6-异丙基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> =8.9, 2.8 Hz), 7.45-7.40 (dd, 2H, <i>J</i> =8.9, 4.0 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, <i>J</i> =9.0, 2.8 Hz), 4.49-4.44 & 4.26-4.21 (ABq, 2H, <i>J</i> =15.0 Hz), 4.18-4.05 (七重峰, 1H, <i>J</i> =6.8 Hz), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 4H), 2.06 (s, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.21-1.18 (dd, 6H, <i>J</i> =2.4, 6.6 Hz)	452.0 (M+H)
219		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡唑-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-5-乙基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> =2.4, 8.4 Hz), 7.44-7.39 (dd, 2H, <i>J</i> =4.2, 9.0 Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, <i>J</i> =2.7, 9.0 Hz), 4.50-4.45 & 4.27-4.22 (ABq, 2H, <i>J</i> =15.6 Hz), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 4H), 3.18-3.11 (q, 2H, <i>J</i> =7.2 Hz), 1.33-1.28 (t, 3H, <i>J</i> =7.4 Hz), 1.31 (s, 3H)	424.0 (M+H)

220		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-6-环戊基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 7.39-7.35 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 8.7 Hz), 7.25-7.16 (td, 2H, <i>J</i> = 2.7, 9.0 Hz), 4.40-4.26 (m, 3H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 4H), 2.56-2.55 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 8H)	464.0 (M+H)
221		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-6-环戊基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Hz), 7.44-7.40 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 4.49-4.44 & 4.25-4.20 (ABq, 2H, <i>J</i> = 15.3 Hz), 4.17-4.05 (五重峰, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 4H), 2.08 (s, 1H), 1.89-1.54 (m, 10H), 1.25 (s, 3H)	478.0 (M+H)
222		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-6-环己基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65-7.61 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.39-7.34 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 8.7 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 4.42-4.26 (m, 3H), 3.66-3.44 (m, 3H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.59-2.58 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 1.87-1.62 (m, 7H), 1.42-1.03 (m, 5H)	478.0 (M+H)
223		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-6-环己基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.43-7.39 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 9.0 Hz), 7.21-7.14 (td, 2H, <i>J</i> = 2.7, 9.0 Hz), 4.47-4.42 & 4.25-4.20 (ABq, 2H, <i>J</i> = 15.3 Hz), 3.76-3.61 (m, 3H), 3.32-3.61 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.84-1.67 (m, 7H), 1.45-1.03 (m, 5H), 1.24 (s, 3H)	492.0 (M+H)
224		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-5-异丙基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68-7.64 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz), 7.43-7.39 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 8.7 Hz), 7.25-7.18 (td, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 4.47-4.36 (m, 3H), 3.77-3.68 (七重峰, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 3.38-3.27 (m, 4H), 3.20-3.19 (d, 2H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 2.53-2.52 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 1.31-1.29 (dd, 6H, <i>J</i> = 0.9, 6.8 Hz)	424.1 (M+H)
225		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-5-异丙基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.4 Hz), 7.42-7.38 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 9.0 Hz), 7.21-7.14 (td, 2H, <i>J</i> = 2.7, 9.0 Hz), 4.48-4.43 & 4.25-4.20 (ABq, 2H, <i>J</i> = 15.3 Hz), 3.75-3.65 (七重峰, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 3.61-3.21 (m, 6H), 2.06 (s, 1H), 1.32-1.29 (d, 6H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 1.30 (s, 3H)	438.0 (M+H)

226		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基丙基)-6-乙基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.66-7.62 (dd, 2H, $J$ = 2.4, 9.0 Hz), 7.39-7.34 (dd, 2H, $J$ = 4.2, 8.7 Hz), 7.25-7.16 (td, 2H, $J$ = 2.4, 9.0 Hz), 4.39-4.24 (m, 3H), 3.48-3.44 (t, 2H, $J$ = 5.7 Hz), 3.38-3.34 (t, 2H, $J$ = 6.2 Hz), 3.24-3.14 (m, 4H), 2.55 (s, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, 3H, $J$ = 7.2 Hz)	424.0 (M+H)
227		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-6-乙基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.66-7.62 (dd, 2H, $J$ = 2.7, 9.0 Hz), 7.43-7.39 (dd, 2H, $J$ = 4.2, 8.7 Hz), 7.25-7.15 (td, 2H, $J$ = 2.7, 9.0 Hz), 4.49-4.44 & 4.24-4.19 (ABq, 2H, $J$ = 15.3 Hz), 3.72-3.68 (t, 2H, $J$ = 5.7 Hz), 3.41-3.15 (m, 6H), 2.06 (s, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.23-1.18 (t, 3H, $J$ = 7.2 Hz)	437.9 (M+H)
228		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基丙基)-6-环丁基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.67-7.63 (dd, 2H, $J$ = 2.3, 8.7 Hz), 7.40-7.36 (dd, 2H, $J$ = 4.2, 9.3 Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, $J$ = 2.4, 9.0 Hz), 4.41-4.31 (m, 3H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 4H), 2.53-2.52 (d, 1H, $J$ = 3.3 Hz), 2.20-2.08 (m, 4H), 1.78-1.60 (m, 4H)	450.1 (M+H)
229		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-6-环丁基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.65-7.62 (dd, 2H, $J$ = 2.4, 8.6 Hz), 7.43-7.39 (dd, 2H, $J$ = 4.2, 9.0 Hz), 7.21-7.15 (td, 2H, $J$ = 2.7, 9.0 Hz), 4.48-4.42 & 4.23-4.18 (ABq, 2H, $J$ = 15.3 Hz), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.70-3.67 (t, 2H, $J$ = 5.7 Hz), 3.36-3.24 (m, 4H), 2.10 (s, 1H), 2.21-2.05 (m, 4H), 1.80-1.61 (m, 4H), 1.26 (s, 3H)	464.0 (M+H)
230		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基丙基)-5-环丙基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.67-7.63 (dd, 2H, $J$ = 2.4, 9.0 Hz), 7.42-7.38 (dd, 2H, $J$ = 4.0, 9.0 Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, $J$ = 2.4, 9.0 Hz), 4.45-4.35 (m, 3H), 3.41-3.19 (m, 6H), 2.54-2.53 (d, 1H, $J$ = 3.3 Hz), 2.37-2.30 (m, 1H), 0.86-0.72 (m, 4H)	N/A
231		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基丙基)-5-环戊基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.67-7.63 (dd, 2H, $J$ = 2.4, 8.7 Hz), 7.43-7.39 (dd, 2H, $J$ = 4.1, 8.9 Hz), 7.23-7.17 (td, 2H, $J$ = 2.5, 9.0 Hz), 4.44-4.34 (m, 3H), 3.52-3.20 (m, 7H), 2.63-2.62 (m, 1H, $J$ = 3.0 Hz), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 6H)	450.1 (M+H)

232		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-5-環戊基-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68-7.64 (dd, 2H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.45-7.40 (dd, 2H, J = 4.1, 9.0 Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, J = 2.5, 9.0 Hz), 4.51-4.46 & 4.28-4.23 (ABq, 2H, J=15.0 Hz), 3.63-3.31 (m, 7H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.80-1.62 (m, 6H), 1.32 (s, 3H)	464.0 (M+H)
233		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-5-環己基-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68-7.64 (dd, 2H, J = 2.6, 8.7 Hz), 7.43-7.39 (dd, 2H, J = 4.2, 8.7 Hz), 7.24-7.18 (td, 2H, J = 2.5, 9.0 Hz), 4.46-4.37 (m, 3H), 3.37-3.36 (m, 5H), 3.20-3.19 (d, 2H, J=5.4 Hz), 2.55-2.53 (br m, 1H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.62-1.13 (m, 6H)	464.0 (M+H)
234		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-5-環丁基-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.42-7.37 (dd, 2H, J = 4.1, 9.0 Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, J = 2.5, 9.0 Hz), 4.43-4.34 (m, 3H), 3.83-3.72 (五重峰, 1H, J=7.8 Hz), 3.40-3.18 (m, 6H), 2.64(br s, 1H), 2.26-2.17 (m, 4H), 1.88-1.79 (m, 2H)	436.1 (M+H)
235		2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-5-環丁基-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.45-7.40 (dd, 2H, J = 4.4, 8.7 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, J = 2.6, 9.0 Hz), 4.49-4.44 & 4.26-4.21 (ABq, 2H, J=15.3 Hz), 3.86-3.74 (五重峰, 1H, J=7.8 Hz), 3.63-3.46 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 4H), 2.29-2.21 (m, 4H), 1.95 (s, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)	450.0 (M+H)

化合物 236 : N-(3-(1-氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺醯胺



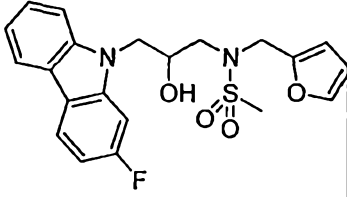
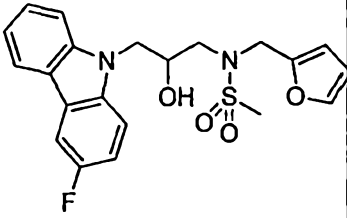
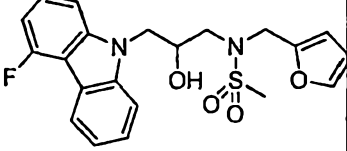
將無水 N,N-二甲基甲醯胺(1 毫升)中的 1-氟-9H-吡啶 (0.099 公克 , 0.54 毫莫耳)、N-(呋喃-2-基甲基)-N-(環氧乙烷-2-基甲基)甲烷磺醯胺(0.142 公克 , 0.62 毫莫耳)及碳酸

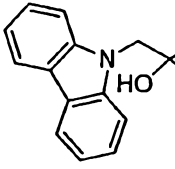
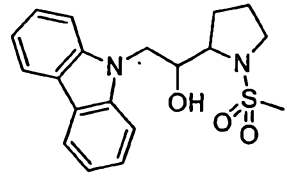
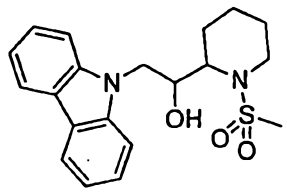
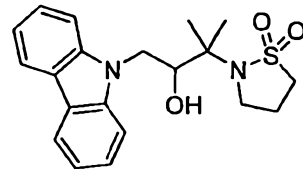
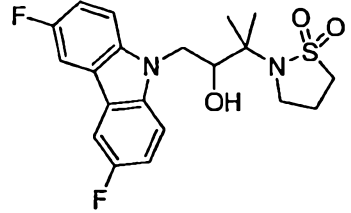
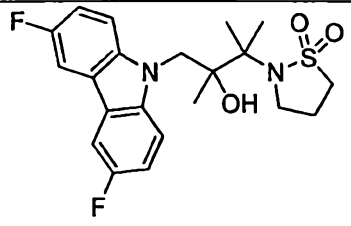


銻(0.174 公克, 0.54 毫莫耳)之懸浮液在微波反應器中以 110°C 加熱 30 分鐘。將反應混合物冷卻且倒入水及乙酸乙酯中。將有機層分離, 以水及飽和水性氯化鈉清洗, 乾燥(無水硫酸鈉), 過濾且在真空中濃縮。將粗製殘餘物以矽膠管柱層析術純化(在己烷中的 10-80% 之乙酸乙酯), 得到白色固體(0.103 公克, 46%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.08-8.06 (dt, 1H, J=0.9 Hz, 7.5 Hz), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.29-7.27 (m 1H), 2.24-2.12 (m, 3H), 6.16-6.14 (dd, 1H, J=2.1, 3.3 Hz), 5.97-5.96 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.54-4.31 (m, 5H), 3.51-3.43 (dd, 1H, J=8.3, 14.8 Hz), 3.27-3.22 (dd, 1H, J=3.0, 15 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.65-2.64 (d, 1H, J=3.3 Hz)。ESI (m/z): 417.1 (M+H), 349.3 (M-呋喃)。HPLC 分析: (C18, 在水+0.1% 之三氟乙酸中的 10-90% 之乙腈經 10 分鐘滯留時間, 在 254 奈米之面積%): 9.73 分鐘, 100%。

#### 化合物 237 至 245

化合物 237 至 245 係以那些類似於化合物 236 所使用之程序製備。

化合物 #	結構	名稱	<sup>1</sup> H NMR	ESI (m/z)
237		N-(3-(2-氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.04-7.97 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 7.11-7.07 (dd, 1H, J=2.1, 9.9 Hz), 7.01-6.95 (td, 1H, J=2.4, 9 Hz), 6.19-6.17 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 5.98-5.97 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.51-4.24 (m, 5H), 3.46-3.39 (dd, 1H, J=7.1, 14.9 Hz), 3.27-3.21 (dd, 1H, J=2.9, 14.9 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.67-2.66 (d, 1H, J=3 Hz)	416.8 (M+H), 349.1 (M-呋喃)
238		N-(3-(3-氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.05-8.02 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.76-7.72 (dd, 1H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41-7.38 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.36-7.32 (dd, 1H, J=4.0, 9.0 Hz), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.18-6.17 (dd, 1H, J=1.7, 3.3 Hz), 5.95-5.94 (m, 1H), 4.51-4.26 (m, 5H), 3.45-3.38 (dd, 1H, J=7.8, 15 Hz), 3.26-3.20 (dd, 1H, J=2.7, 15 Hz), 2.84 (s, 3H), 2.65-2.64 (d, 1H, J=2.7 Hz)	416.8 (M+H), 349.1 (M-呋喃)
239		N-(3-(4-氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺醯胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.23-8.21 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.42-7.26 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.95-6.89 (dd, 1H, J=8.0, 10.2 Hz), 6.17-6.16 (dd, 1H, J=1.7, 3 Hz), 5.94-5.93 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.50-4.29 (m, 5H), 3.45-3.81 (dd, 1H, J=7.8, 14.7 Hz), 3.24-3.18 (dd, 1H, J=3.0, 14.7 Hz),	417.1 (M+H), 349.2 (M-呋喃)

			2.83 (s, 3H), 2.68-2.67 (d, 1H, J=3.0 Hz)	
240		N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-N-(呋喃-2-基甲基)甲烷磺酰胺	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.08 (m, 2H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.36-6.33 (m, 2H), 4.86-4.74 (dd, 2H, J=16.4, 22 Hz), 4.59-4.54 (d, 1H, J=15.3 Hz), 4.33-4.28 (d, 1H, J=14.7 Hz), 3.47 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 1.33 (s, 3H)	413.0 (M+H)
241		2-(9H-吡啶-9-基)-1-(1-(甲基磺酰基)吡咯啉-2-基)乙醇	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (非鏡像異構物混合物) δ 8.09-8.07 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.52-7.43 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.51-4.33 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 0.5 H), 3.84-3.79 (m, 0.5 H), 3.49-3.45 (t, 1H, J=6.6 Hz), 3.44-3.39 (t, 1H, J=6.6 Hz), 2.86 (s, 1.5 H), 2.81 (s, 1.5H), 2.22-1.85 (m, 4H)	359.1 (M+H)
242		2-(9H-吡啶-9-基)-1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-2-基)乙醇	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (非鏡像異構物混合物) δ 8.11-8.09 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 2H), 4.51-4.35 (m, 3H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.12-3.04 (td, 1H, J=11.1, 3.0 Hz), 2.95 (s, 3H), 2.09-2.08 (d, 1H, J=3.9 Hz), 1.95-1.58 (m, 6H)	373.1 (M+H)
243		2-(4-(9H-吡啶-9-基)-3-羥基-2-甲基丁-2-基)-異噁唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.60-4.28 (m, 3H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.26 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 2.34 (五重峰, 2H, J = 7.2 Hz)	372.9 (M+H)
244		2-(4-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-3-羥基-2-甲基丁-2-基)-異噁唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) δ 7.99 (dd, 2H, J = 9.6, 2.7 Hz), 7.58 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.31 (td, 2H, J = 9.3, 2.7 Hz), 5.24 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 4.54 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 4.29 (dd, 1H, J = 15.0, 9.9 Hz), 4.00 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 4H), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)	409.1 (M+H)
245		2-(4-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-3-羥基-2,3-二甲基丁-2-基)-異噁唑啉-1,1-二氧化物	(300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) δ 7.99 (dd, 2H, J = 9.6, 2.7 Hz), 7.61 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.30 (td, 2H, J = 9.3, 2.7 Hz), 4.91 (s, 1H), 4.48 & 4.42 (AB, 2H, J = 15.3 Hz), 3.92 (dt, 1H, J = 9.9, 6.3 Hz), 3.54 (dt, 1H, J = 9.9, 6.6 Hz), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.35-2.10 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)	422.7 (M+H)

用於評估式 I 化合物之特定的檢定法包括評估試驗化合物之效力的 Per2 檢定法及評估試驗化合物之標靶的 Cry1 檢定法，如上文所述。

### 實例 3：評估試驗化合物之效力的 Per2 檢定法

化合物係使用高通量晝夜檢定系統篩選，如在 Zhang, E. E.等人之 Cell, 2009, 139, 199-210 中所述。簡言之，潛伏(harboring) Per2-dLuc 之穩定的 U2OS 報導子細胞係以 8,000 個細胞/槽孔之密度接種在 Corning 96-槽孔中，其為白色實體及底部平坦的經 TC-處理之微量盤(Corning®)，且在 37°C 及 5% CO<sub>2</sub> 的存在下培育 24 小時。接著將細胞以介質交換進行血清衝擊之同步化至最小培植體介質(10 mM HEPES (pH 7.0)、2% 之 B27、1xPSG (Invitrogen®)和 1.0 mM 甲蟲螢光素(Promega®))，接著添加溶解在二甲亞砷中的式 I 化合物(0.5% 之最終二甲亞砷濃度)。基因表現係藉由在 35°C 下測量 4-5 天的發光性(Tecan® M200)來監控。相關之晝夜節律的週期、幅度和相位係使用 Multicycle™軟體(Actimetrics, Inc)來測定。式 I 化合物之 EC<sub>50</sub> 值係使用 Graphpad™ (Prism®)來計算。

下表提供特定實例之 Per2 EC<sub>50</sub> 數據。EC<sub>50</sub> 係以微莫耳濃度記錄。

Per2檢定數據之表

實例	Per2 EC <sub>50</sub> (μM)	實例	Per2 EC <sub>50</sub> (μM)
1	0.340	126	0.425
2	0.742	127	4.006
3	0.650	128	0.372
4	2.498	129	0.386
5	8.185	130	0.636
6	0.964	131	0.079
7	2.105	132	0.348
8	6.956	133	1.527
9	2.861	134	1.078
10	1.133	135	0.609
11	1.791	136	0.113
12	1.013	137	0.076
13	0.454	138	0.041

14	0.652	139	0.263
15	0.592	140A	0.503
16	1.669	140B	0.823
17	2.486	141	0.846
18	3.765	142	0.813
19	2.098	143	0.028
20	0.029	144	2.155
21	0.440	145	1.347
22	0.510	146	1.161
23	0.09	147	0.980
24	0.210	148	0.489
25	0.170	149	7.619
26	1.300	150	5.047
27	0.250	151	2.258
28	2.090	152	1.912
29	0.710	153	0.396
30	0.390	154	0.680
31	1.400	155	0.324
32	0.100	156	0.471
33	0.035	157	0.895
34	0.031	158	0.811
35	1.500	159	0.505
36	0.539	160	0.605
37	0.034	161	1.136
38	0.011	162	1.992
39	0.021	163	0.206
40	0.179	164	0.200
41	0.343	165	0.095
42	N/A	166	0.147
43	2.999	167	0.267
44	8.273	168	0.391
45	0.398	169	0.504
46	0.100	170	1.256
47	3.355	171	0.025
48	1.500	172	0.375
49	0.100	173	0.086
50	0.148	174	0.080
51	0.371	175	0.035
52	0.306	176	0.125
53	0.578	177	0.202
54	0.824	178	0.073
55	2.308	179	1.199
56	0.128	180	1.651
57	0.035	181	0.174
58	0.150	182	0.241

59	9.582	183	0.053
60	1.222	184	0.155
61	4.474	185	0.045
62	1.329	186	0.083
63	0.199	187	2.750
64	1.003	188	0.147
65	9.500	189	1.293
66	9.900	190	0.211
67	3.143	191	1.189
68	1.986	192	0.686
69	0.759	193A	0.427
70	8.966	193B	0.654
71	3.300	193C	4.469
72	2.580	194	0.078
73	2.986	195	0.254
74	7.623	196	0.149
75	0.842	197	0.873
76	2.178	198	1.227
77	0.750	199	0.544
78	6.348	200	1.889
79	2.799	201	1.574
80	4.225	202	2.100
81	0.964	203	1.767
82	0.158	204	2.553
83	0.413	205	1.210
84	0.892	206	2.847
85	0.510	207	2.949
86	0.046	208	4.714
87	0.020	209	4.808
88	0.940	210	7.212
89	0.360	211	9.239
90	0.406	212	1.796
91	0.150	213	2.954
92	0.040	214	6.560
93	2.886	215	7.876
94	3.448	216	0.150
95	2.743	217	1.667
96	0.456	218	9.778
97	0.319	219	1.575
98	8.104	220	1.663
99	3.554	221	5.516
100	0.032	222	7.115
101	0.050	223	6.786
102	3.247	224	0.059
103	2.213	225	3.092

104	3.499	226	0.314
105	5.198	227	5.286
106	8.600	228	3.425
107	0.240	229	4.985
108	0.388	230	0.643
109	7.421	231	1.498
110	3.634	232	2.582
111	0.084	233	0.418
112	0.044	234	0.289
113	0.123	235	6.457
114	0.521	236	0.620
115	0.232	237	0.594
116	0.540	238	0.535
117	0.127	239	1.577
118	0.081	240	1.060
119	0.037	241	0.488
120	0.023	242	0.494
121	0.051	243	0.042
122	0.329	244	0.057
123	0.033	245	1.154
124	0.154		
125	2.612		

一般熟諳本技藝者可輕易地使此檢定法最優化，以測定本文所述之化合物中任一者之 Per2 EC<sub>50</sub> 數據。

#### 實例 4：評估試驗化合物之標靶的 Cry1 檢定法

將 HEK293 細胞 ( $2.5 \times 10^6$  個細胞) 以 Lipofectamine 2000 逆轉染在具有 2 微克表現載體之 6-槽孔盤上。在 28 小時之後，將細胞收集在冰冷的 PBS 中且再懸浮在 100 微升培育緩衝液中 (50 mM Tris、50 mM NaCl、2 mM EDTA、10% 之甘油、1mM DTT、完全蛋白酶抑制劑雞尾酒、磷酸酶抑制劑雞尾酒 1 和 3；pH 8.0)。以 NP-40(最終 1%) 補充混合物且在冰上培育 15 分鐘，接著在 4°C 下離心 ( $16,000 \times g$ ) 10 分鐘。將上層清液用於檢定。用於 C-端



型 3XFlag-標記之 mCRY1 的表現載體系以 p3XFLAG-CMV-14 (Sigma)為基底。

將 Cry1::Luc 或 Luc 報導子 HEK293 細胞( $1.0\times10^4$  個細胞)以每一槽孔 50 微升接種在白色實體底部的 384-槽孔盤上。在 24 小時之後，將 500 毫微升化合物(最終 1% 之二甲亞砷)施予介質。在 24 小時之後，以螢光素(最終 1 mM)及 HEPES-NaOH(pH7.2；最終 10 mM)補充介質，且以微量盤讀取機每 7.5 分鐘記錄發光為期 1 小時。發光強度參數係藉由將實驗期間的強度平均來計算。排除分析的第一個數據點，因為瞬時的發光變化。將 Cry::Luc 強度標準化成 Luc 強度，以提供最終 EC<sub>50</sub> 值。式 I 化合物之 EC<sub>50</sub> 值係使用 Graphpad™(Prism®)來計算。

下表提供特定實例之 Cry1 EC<sub>50</sub> 數據。EC<sub>50</sub> 係以微莫耳濃度記錄。

Cry1檢定數據之表

實例	Cry1 EC <sub>50</sub> (μM)	實例	Cry1 EC <sub>50</sub> (μM)
1	9.41	33	4.46
20	50.86	237	12.00
23	23.84	238	7.35
28	7.06	239	8.53
32	43.47		

實例 5：用於穩態 CRY1 蛋白質穩定化之瞬時檢定法

將 HEK293 細胞在具有含 C-端型編碼之 MycDDK 標記 (Origene)或 FLAG-標記 (Sigma)的 cDNA 編碼全長度 CRY1 之哺乳類表現載體(0.5 微克/槽孔)的 24 槽孔盤中使

用 Lipofectamine 2000 或同等試劑轉染。在 24 小時之後，將細胞以具有最終濃度至多 1% 之 DMSO 的試驗化合物處理。在再 24 小時之後，將細胞溶解在含有蛋白酶抑制劑雞尾酒之 RIPA 緩衝液中 (150 mM NaCl、1.0% 之 IGEPAL® CA-630(或 NP-40)、0.5% 之去氧膽酸鈉、0.1% 之 SDS 和 50 mM Tris, pH 8.0)。將蛋白質凝膠樣品緩衝液添加至等量的各樣品中，且將該等在 SDS-聚丙烯醯胺凝膠上分離及經電泳轉移至 PVDF 薄膜。將經標記之蛋白質以標記引導之初級抗體及與 HRP 共軛之二級抗體偵測。標記之 CRY1 蛋白質係以 ECL+或其他類似試劑的化學發光來顯露且以數位相機記錄為 RAW 檔案。使用 Photoshop 和 ImageJ 軟體定量個別譜帶。可將經標記之 CRY1 蛋白質的量與載入之樣品中的總蛋白質比較或與後續偵測之內對照用蛋白質(諸如 GAPDH)比較。經標記之 CRY1 蛋白質的相對量可藉由比較經化合物處理之細胞樣品與經 DMSO 處理之細胞樣品來測定。與對照樣品比較而增加的經標記之 CRY1 蛋白質表明化合物增加 CRY1 穩定性。與對照樣品比較而降低的經標記之 CRY1 蛋白質表明化合物降低 CRY1 穩定性。前述之檢定法可由那些熟諳本技藝者輕易地修改且最優化，以測量或測定涉及晝夜節律及/或 CRY-調控之路徑的蛋白質中任一者(例如，Cry2、Per1、Per2、CLOCK、BMAL1、TIM 蛋白質或 VEGF)之內源性蛋白質值。

## 實例 6：用於穩態 CRY1 蛋白質穩定化之穩定的細胞系檢定法

將表現經標記之 CRY1 蛋白質之穩定的細胞系在至多 1% 之 DMSO 中以試驗化合物處理 24 小時。在再 24 小時之後，將細胞溶解在含有蛋白酶抑制劑雞尾酒之 RIPA 緩衝液中(150 mM NaCl、1.0% 之 IGEPAL® CA-630(或 NP-40)、0.5% 之去氧膽酸鈉、0.1% 之 SDS 和 50 mM Tris, pH 8.0)。將含有 SDS 之蛋白質凝膠樣品緩衝液添加至等量的各樣品中，且將該等在 SDS-聚丙烯醯胺凝膠上分離及經電泳轉移至 PVDF 薄膜。將經標記之蛋白質以標記引導之初級抗體及與 HRP 共軛之二級抗體偵測。經標記之 CRY1 蛋白質係以 ECL+或其他類似試劑的化學發光來偵測且以數位相機記錄為 RAW 檔案。使用 Photoshop 和 ImageJ 軟體定量個別譜帶。可將經標記之 CRY1 蛋白質的量與載入之樣品中的總蛋白質比較或與後續偵測之內對照用蛋白質(諸如 GAPDH)比較。經標記之 CRY1 蛋白質的相對量可藉由比較經化合物處理之細胞樣品與對照組或經 DMSO 處理之細胞樣品來測定。與對照樣品比較而增加的經標記之 CRY1 蛋白質表明化合物增加 CRY1 穩定性。與對照樣品比較而降低的經標記之 CRY1 蛋白質表明化合物降低 CRY1 穩定性。前述之檢定法可由那些熟諳本技藝者輕易地修改且最優化，以測量或測定涉及晝夜節律及/或 CRY-調控之路徑的蛋白質中任一者(例如，Cry2、Per1、Per2、CLOCK、BMAL1、TIM 蛋白質或 VEGF)之內源性

蛋白質值。

#### 實例 7：經 CRY1-標記之蛋白質的半生期之測定

將表現經標記之 CRY1 蛋白質的瞬時轉染之 HEK293 細胞或穩定的細胞系暴露於試驗化合物 24 小時及接著暴露於環己醯亞胺(cycloheximide)(1 微克/毫升)。在培育從 15 分鐘至 6 小時之後，將細胞溶解在 RIPA 緩衝液中。將含有 SDS 之蛋白質凝膠樣品緩衝液添加至等量的各樣品中，且將該等在 SDS-聚丙烯醯胺凝膠上分離及經電泳轉移至 PVDF 薄膜。將經標記之蛋白質以標記引導之初級抗體及與 HRP 共軛之二級抗體偵測。經標記之 CRY1 蛋白質係以 ECL+或其他類似試劑的化學發光來偵測且以數位相機記錄為 RAW 檔案。使用 Photoshop 和 ImageJ 軟體定量個別譜帶。可將經標記之 CRY1 蛋白質的量與載入之樣品中的總蛋白質比較或與後續偵測之內對照用蛋白質(諸如 GAPDH)比較。經標記之 CRY1 蛋白質豐度的衰退率可在經試驗化合物處理之樣品與對照組或經 DMSO 處理之樣品之間進行比較。與對照樣品比較而在經化合物處理之樣品中的經標記之 CRY1 蛋白質更快的衰退率表明化合物降低 CRY1 穩定性。與對照樣品比較而在經化合物處理之樣品中的經標記之 CRY1 蛋白質更慢的衰退率表明化合物增加 CRY1 穩定性。前述之檢定法可由那些熟諳本技藝者輕易地修改且最優化，以測量或測定涉及晝夜節律及/或 CRY-調控之路徑的蛋白質中任一者(例如，Cry2、Per1、

Per2、CLOCK、BMAL1、TIM 蛋白質或 VEGF)之半生期。

#### 實例 8：內源性 CRY 蛋白質檢定法

在收穫及在含有蛋白酶抑制劑雞尾酒之 RIPA 緩衝液中均質化之前，將細胞或組織暴露於試驗化合物或媒劑 2 小時至 4 天。將含有 SDS 之蛋白質凝膠樣品緩衝液添加至等量的各樣品中，且將該等在 SDS-聚丙烯醯胺凝膠上分離及經電泳轉移至 PVDF 薄膜。內源性蛋白質的量係以引導至 CRY 蛋白質之特異性抗體及與 HRP 共軛之二級抗體偵測。CRY 蛋白質係以 ECL+或其他類似試劑的化學發光來顯露且以數位相機記錄為 RAW 檔案。使用 Photoshop 和 ImageJ 軟體定量個別譜帶。可將經標記之 CRY1 蛋白質的量與載入之樣品中的總蛋白質比較或與後續偵測之內對照用蛋白質(諸如 GAPDH)比較。CRY 蛋白質的相對量可藉由比較經化合物處理之細胞或組織樣品與對照組或經 DMSO 處理之細胞或組織樣品來測定。與對照樣品比較而增加的 CRY 蛋白質表明化合物增加 CRY 穩定性。與對照樣品比較而降低的 CRY 蛋白質表明化合物降低 CRY 穩定性。前述之檢定法可由那些熟諳本技藝者輕易地修改且最優化，以測量或測定涉及晝夜節律及/或 CRY-調控之路徑的蛋白質中任一者(例如，Cry2、Per1、Per2、CLOCK、BMAL1、TIM 蛋白質或 VEGF)之內源性蛋白質值。

將本申請案中所引述之所有文件(包括科學發表案、

專利和專利申請案)特此併入其全文以供參考。

I643845

## 發明摘要

※申請案號：106124610（由102116699分割）

※申請日：102 年 05 月 10 日

※IPC 分類：

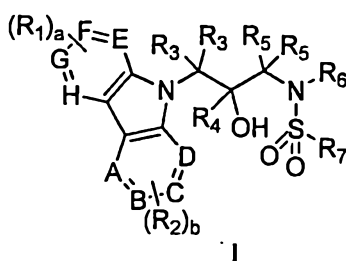
【發明名稱】（中文/英文）

隱花色素調節劑之含咔唑磺醯胺類

Carbazole-containing sulfonamides as cryptochrome modulators

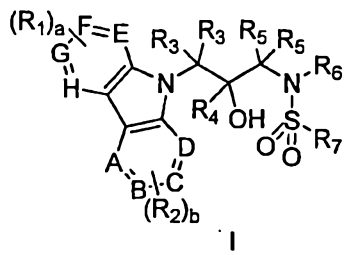
【中文】

本文之主題係指向結構式 I 之含咔唑磺醯胺衍生物及其醫藥上可接受之鹽或水合物，其中據此說明變數  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、A、B、C、D、E、F、G、H、a 和 b。亦提供包含式 I 化合物之醫藥組成物用以治療 Cry-介導之疾病或病症，諸如糖尿病、肥胖症、代謝症候群、庫欣氏(Cushing's)症候群和青光眼。



【 英文 】

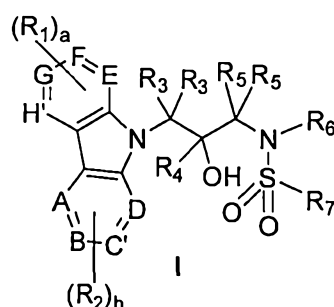
The subject matter herein is directed to carbazole-containing sulfonamide derivatives and pharmaceutically acceptable salts or hydrates thereof of structural formula I wherein the variable  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ , A, B, C, D, E, F, G, H, a, and b are accordingly described. Also provided are pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula I to treat a Cry-mediated disease or disorder, such as diabetes, obesity, metabolic syndrome, Cushing's syndrome, and glaucoma.





# 申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，



或其醫藥上可接受之鹽，其中

A、B、C'、D、E、F、G 和 H' 之各者係獨立為碳；

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 之各者係獨立選自氫或鹵基；

R<sub>3</sub> 和 R<sub>5</sub> 之各者係獨立選自氫或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

其中 R<sub>3</sub> 基團之各者未連結或互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環；

其中 R<sub>5</sub> 基團之各者未連結或互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環；

R<sub>4</sub> 為氫或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

R<sub>6</sub> 與 R<sub>7</sub> 可互相連結成 4-12 員單-或雙環狀環，其中該環未經取代或經 1 或多個鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、或(3-10)-員環烷基取代；

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> 和 R<sub>10</sub> 之各者係獨立選自氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>e</sub>(3-10)-員環烷基、-(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>g</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基和包含各者選自 O、S、及 N 之 1 至 4 個雜原子的 -(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>g</sub>(4-10)-員雜環基；

前述  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{15}$  和  $R_{16}$  之  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(3-10)$ -員環烷基、 $(C_6-C_{10})$  芳基及  $(4-10)$ -員雜環基的任何碳原子係獨立未經取代或經 1 至 3 個  $R_{14}$  取代基取代，該取代基各自獨立選自鹵基、氰基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、三氟甲氧基、羥基、 $-O-R_{15}$ 、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $-(CR_8R_9)_e(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C=O)-R_{11}$ 、 $-(C=O)-R_{15}$ 、 $-(C=O)-O-R_{11}$ 、 $-(C=O)-O-R_{15}$ 、 $-O-(C=O)-R_{11}$ 、 $-O-(C=O)-R_{15}$ 、 $-NR_{11}(C=O)-R_{13}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C=O)-NR_{11}R_{15}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}R_{15}$ 、 $-NR_{11}OR_{12}$ 、 $-NR_{11}OR_{15}$ 、 $-S(O)_eNR_{11}R_{12}$ 、 $-S(O)_eNR_{11}R_{15}$ 、 $-S(O)_d(C_1-C_6)$  烷基、 $-S(O)_dR_{15}$ 、 $-O-SO_2-R_{11}$ 、 $-O-SO_2-R_{15}$ 、 $-NR_{11}-S(O)_e$ 、 $-NR_{15}-S(O)_e$ 、 $-(CR_{11}R_{12})_e(3-10)$ -員環烷基、 $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$  芳基、包含各者選自 O、S、及 N 之 1 至 4 個雜原子的  $-(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$  芳基、 $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -員雜環基、 $-(CR_{11}R_{12})_eO(CR_{11}R_{12})_f(C_6-C_{10})$  芳基、 $-(CR_{11}R_{12})_eO(CR_{11}R_{12})_f(4-10)$ -員雜環基、 $-(CR_{11}R_{12})_fS(O)_d(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$  芳基和包含各者選自 O、S、及 N 之 1 至 4 個雜原子的  $-(CR_{11}R_{12})_fS(O)_d(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -員雜環基；

前述  $R_{14}$  之  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(3-10)$ -員環烷基、 $(C_6-C_{10})$

芳基及(4-10)-員雜環基的任何碳原子係獨立未經取代或經 1 至 3 個  $R_{16}$  取代基取代，該取代基各自獨立選自鹵基、  
 氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、三氟甲氧基、 $(\text{CH}_2)_e\text{OH}$ 、  
 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$  烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$  炔  
 基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{-R}_{11}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{-R}_{15}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-R}_{11}$ 、  
 $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-R}_{15}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{-R}_{11}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{-R}_{15}$ 、  
 $-\text{NR}_{11}(\text{C}=\text{O})\text{-R}_{13}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$   
 和  $-\text{NR}_{11}\text{R}_{15}$ ；

前述  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、  
 $R_{14}$  和  $R_{15}$  之(4-10)-員雜環基的任何氮原子係獨立未經取  
 代或經 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、  
 $-(\text{C}=\text{O})\text{-R}_{11}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-R}_{11}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、  
 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(3\text{-}10)\text{-員環烷基}$ 、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基、  
 包含各者選自 O、S、及 N 之 1 至 4 個雜原子的  
 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4\text{-}10)\text{-員雜環基}$ 、  
 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基或  
 包含各者選自 O、S、及 N 之 1 至 4 個雜原子的  
 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4\text{-}10)\text{-員雜環基}$ 取代；

$R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、及  $R_{13}$  各自獨立為氫或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；

$R_{15}$  為 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(3\text{-}10)\text{-員環烷基}$ 、 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基、或包  
 含各者選自 O、S、及 N 之 1 至 4 個雜原子的  
 $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4\text{-}10)\text{-員雜環基}$ ；

a 和 b 各自獨立為 1、2、3 或 4；

c 為 1 或 2；

d 爲 0、1 或 2；及

e、f 和 g 各自獨立爲 0、1、2、3、4 或 5。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R_3$  和  $R_5$  各者爲氫。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物爲在 C-3 上帶有(S)組態之單一鏡像異構物，且  $R_3$  和  $R_5$  之各者爲氫。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物選自由下列者所組成之群組，

N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-1,2-噻吡啶(thiazinane) 1,1-二氧化物(33)；

N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-3,4-二氫-1H-苯並[d][1,2]噻吡啶 2,2-二氧化物(35)；

N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-1,3-二氫苯並[c]異噻啉 2,2-二氧化物(36)；

N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-3,4-二氫-1H-苯並[c][1,2]噻吡啶 2,2-二氧化物(37)；

(R)-N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)異四氫噻啉 1,1-二氧化物(40)；

(R)-N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-1,2-噻吡啶 1,1-二氧化物(41)；

N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-6-氯-3,4-二氫-2H-苯並[e][1,2]噻吡啶 1,1-二氧化物(42)；

N-(3-(9H-呋啉-9-基)-2-羥丙基)-3,4-二氫-2H-苯並

[e][1,2]噻吡 1,1-二氧化物(43)；

N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-1,2-噻吡  
1,1-二氧化物(86)；

N-(3-(2,7-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-1,2-噻吡  
1,1-二氧化物(91)；

N-(3-(2,7-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-異四氫噻  
啉-1,1-二氧化物(92)；

N-(3-(2,5-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-1,2-噻吡  
1,1-二氧化物(96)；

N-(3-(2,5-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-異四氫噻  
啉-1,1-二氧化物(97)；

N-(3-(2,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-異四氫噻  
啉-1,1-二氧化物(101)；

N-(3-(4,5-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-1,2-噻吡  
1,1-二氧化物(105)；

N-(3-(4,5-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-異四氫噻  
啉-1,1-二氧化物(106)；

N-(3-(3,5-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-1,2-噻吡  
1,1-二氧化物(107)；

N-(3-(3,5-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-異四氫噻  
啉-1,1-二氧化物(108)；

N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-6-甲基-1,2-噻吡  
1,1-二氧化物(111)；

N-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-4-甲氧基-1,2-噻吡

1,1-二氧化物(112)；

2-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥基-3-甲基丁基)-異四氫噻  
啉-1,1-二氧化物(114)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-異  
四氫噻啉-1,1-二氧化物(115)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-  
1,2-噻吡啶 1,1-二氧化物(116)；

2-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-6-氟-1,2-噻吡啶-1,1-  
二氧化物(121)；

2-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-6,6-二氟-1,2-噻吡啶-  
1,1-二氧化物(122)；

2-(3-(9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-6-甲基-1,2,6-噻二  
吡啶-1,1-二氧化物(124)；

N-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-4-甲氧基-  
1,2-噻吡啶-1,1-二氧化物(155)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-6-甲基-  
1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物(169)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-6-  
甲基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物(170)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-  
1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物(172)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-5-甲基-  
1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(173)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-5-

甲基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(174)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(175)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(176)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-5-甲基異四氫噻啶-1,1-二氧化物(177)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-5,5-二甲基異四氫噻啶-1,1-二氧化物(178)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-5-甲基異四氫噻啶-1,1-二氧化物(179)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-5,5-二甲基異四氫噻啶-1,1-二氧化物(180)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-4-甲氧基異四氫噻啶-1,1-二氧化物(181)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲氧基異四氫噻啶-1,1-二氧化物(182)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-5-氟異四氫噻啶-1,1-二氧化物(183)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟基-2-甲基丙基)-5-氟異四氫噻啶-1,1-二氧化物(184)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-5,5-二氟異四氫噻啶-1,1-二氧化物(185)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-4-甲基異四

氫噻唑-1,1-二氧化物(194)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-4-  
甲基異四氫噻唑-1,1-二氧化物(195)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-5-乙基-  
1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(216)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-6-異丙基-  
1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物(217)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-6-  
異丙基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物(218)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-5-  
乙基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(219)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-6-環戊基-  
1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物(220)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-6-  
環戊基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物(221)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-6-環己基-  
1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物(222)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-6-  
環己基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物(223)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-5-異丙基-  
1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(224)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-5-  
異丙基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(225)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-6-乙基-



1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物(226)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-6-乙基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物(227)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-6-環丁基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物(228)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-6-環丁基-1,2,6-噻二吡啶-1,1-二氧化物(229)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-5-環丙基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(230)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-5-環戊基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(231)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-5-環戊基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(232)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-5-環己基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(233)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥丙基)-5-環丁基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(234)；

2-(3-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-2-羥基-2-甲基丙基)-5-環丁基-1,2,5-噻二吡啶-1,1-二氧化物(235)；

2-(4-(9H-吡啶-9-基)-3-羥基-2-甲基丁烷-2-基)-異四氫噻啶-1,1-二氧化物(243)；

2-(4-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-3-羥基-2-甲基丁烷-2-基)-異四氫噻啶-1,1-二氧化物(244)；

2-(4-(3,6-二氟-9H-吡啶-9-基)-3-羥基-2,3-二甲基丁

烷-2-基)異四氫噻唑-1,1-二氧化物(245)；

及其醫藥上可接受之鹽。

5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中該化合物調節隱花色素 1(Cry1)或隱花色素 2(Cry2)。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中該調節包含下列中之任一者：

(i) 與隱花色素 1(Cry1)或隱花色素 2(Cry2)結合；

(ii) 抑制隱花色素 1(Cry1)或隱花色素 2(Cry2)之修飾；

(iii) 改變隱花色素 1(Cry1)或隱花色素 2(Cry2)定位；

(iv) 增加或降低隱花色素 1(Cry1)或隱花色素 2(Cry2)穩定性；

(v) 增加或降低隱花色素 1(Cry1)或隱花色素 2(Cry2)與標靶之間的結合；

(vi) 增加或降低隱花色素 1(Cry1)或隱花色素 2(Cry2)活性；及

(vii) 增加或降低隱花色素 1(Cry1)或隱花色素 2(Cry2)標靶之活性。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中該標靶為週期 1(Per1)、週期 2(Per2)、糖皮質素受體(GR)、晝夜節律運動輸出周期崩壞(CLOCK)、腦和肌肉 ARNT 樣蛋白 1(BMAL1，[ARNT：芳烴受體核轉位子])或晝夜節律運動

輸出周期崩壞(CLOCK)-腦和肌肉 ARNT 樣蛋白 1(BMAL1) 啟動子序列。

8. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其進一步包含一或多種額外的治療劑。

10. 根據申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其係用於治療在受驗者中的 Cry-介導之疾病或病症。

11. 根據申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其係用於減輕在受驗者中的 Cry-介導之疾病或病症的徵候。

12. 根據申請專利範圍第 10 或 11 項之醫藥組成物，其中該 Cry-介導之疾病或病症為糖尿病、肥胖症、代謝症候群、胰島素抗性症候群、庫欣氏(Cushing's)症候群和青光眼、精神病性抑鬱症、阿茲海默爾氏症、神經性疼痛、藥物濫用、骨質疏鬆症、癌症、黃斑變性和肌病變。

13. 根據申請專利範圍第 10 或 11 項之醫藥組成物，其進一步包含投予一或多種額外的治療劑。

14. 根據申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其係用於監控在受驗者中的 Cry-介導之疾病或病症的進展或預後，其包含：

測量在第一時期在來自該受驗者的第一樣品中的一或多種隱花色素之有效量；

測量在第二時期在來自該受驗者的第二樣品中的一或

多種隱花色素之有效量；及

比較在該第一樣品中所偵測之一或多種隱花色素的量與在該第二樣品中所偵測之一或多種隱花色素的量或參考值。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中該監控包含評估在該受驗者中發展 Cry-介導之疾病或病症的風險變化。

16. 根據申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中該受驗者包含先前對該 Cry-介導之疾病或病症進行治療者、先前對該 Cry-介導之疾病或病症未進行治療者或先前未診斷出患有 Cry-介導之疾病或病症者。

17. 根據申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中該樣品為全血、血清、血漿、血細胞、內皮細胞、組織生檢、淋巴液、腹水液、間隙液、骨髓、腦脊髓液(CSF)、精液、唾液、黏液、痰、汗或尿。

18. 根據申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中該第一樣品係取自對該 Cry-介導之疾病或病症進行治療前之該受驗者。

19. 根據申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中該第二樣品係取自對該 Cry-介導之疾病或病症進行治療後之該受驗者。

20. 根據申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中該監控進一步包含選擇用於該受驗者的治療及/或監控對該 Cry-介導之疾病或病症治療的有效性。

21. 根據申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中對該 Cry-介導之疾病或病症的治療包含手術介入、投予一或多種額外的治療劑、在投予一或多種額外的治療劑之後或之前的手術介入、或不採取進一步的行動。

22. 根據申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中該參考值包含指數值、從一或多種 Cry-介導之疾病或病症風險預測演算法所導出之值、從未患有 Cry-介導之疾病或病症的受驗者所導出之值、或從診斷出患有 Cry-介導之疾病或病症的受驗者所導出之值。

23. 根據申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中該測量包含偵測一或多種隱花色素的存在或不存在、定量一或多種隱花色素的量、定性一或多種隱花色素的類型及評定一或多種隱花色素與標靶結合的能力。

24. 根據申請專利範圍第 23 項之醫藥組成物，其中該標靶為 Per1、Per2、糖皮質素受體 (GR) 或 CLOCK-BMAL1 啟動子序列。

25. 根據申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中該 Cry-介導之疾病或病症係選自由下列者所組成之群組：糖尿病、肥胖症、代謝症候群、胰島素抗性症候群、庫欣氏症候群和青光眼、精神病性抑鬱症、阿茲海默爾氏症、神經性疼痛、藥物濫用、骨質疏鬆症、癌症、黃斑變性和肌病變。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 I

