



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201811760 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：106123417

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 13 日

(51)Int. Cl.：

C07D263/32 (2006.01)

C07D263/56 (2006.01)

C07D271/04 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/421 (2006.01)

A61K31/423 (2006.01)

A61K31/4245 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

(30)優先權：2016/07/14 印度

201621024153

2016/07/14 印度

201621024154

(71)申請人：印度商卡迪拉保健有限公司 (印度) CADILA HEALTHCARE LIMITED (IN)
印度(72)發明人：德賽 蘭吉特 DESAI, RANJIT (US)；庫馬爾 桑傑 KUMAR, SANJAY S. (IN)；
潘迪亞 弗拉杰舍 PANDYA, VRAJESH (IN)；德賽 杰佳 DESAI, JIGAR (IN)；
拉瓦爾 索蘭 RAVAL, SAURIN (IN)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 110 頁

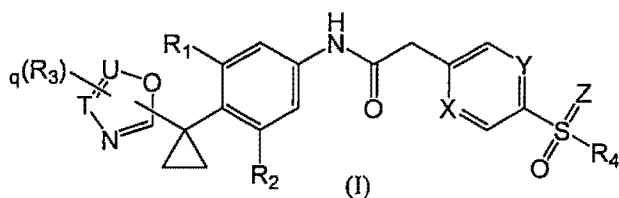
(54)名稱

新穎的環丙基衍生物

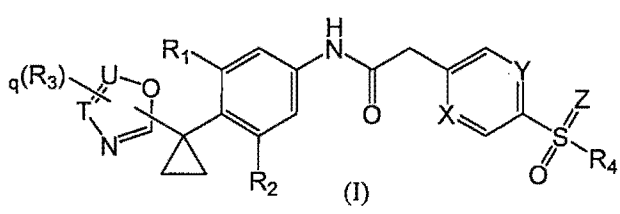
NOVEL CYCLOPROPYL DERIVATIVES

(57)摘要

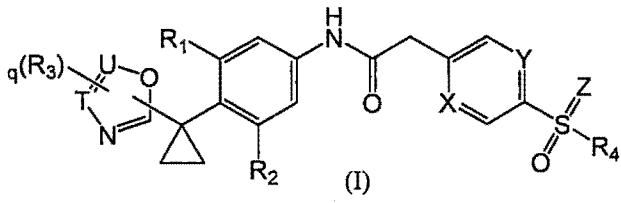
本發明係提供為 ROR γ 調節劑之化合物及其用於治療經 ROR γ 媒介的疾病或病況之用途。此外，本發明關於製備這些化合物之方法，其互變異構形式，其合成涉及的新穎中間物，其醫藥上可接受的鹽，使用這些化合物及含有其等的醫藥組成物之方法。



The present invention provides compounds which are modulators of ROR γ and their use for the treatment of diseases or conditions mediated by ROR γ . Further, the present invention relates to processes of preparing such compounds, their tautomeric forms, novel intermediates involved in their synthesis, their pharmaceutically acceptable salts, methods for using such compounds and pharmaceutical compositions containing them.



特徵化學式：



發明摘要

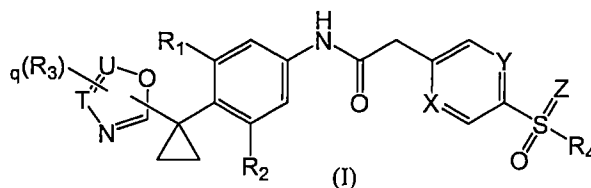
【發明名稱】(中文/英文)

新穎的環丙基衍生物

NOVEL CYCLOPROPYL DERIVATIVES

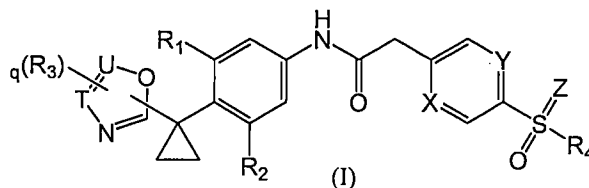
【中文】

本發明係提供為ROR γ 調節劑之化合物及其用於治療經ROR γ 媒介的疾病或病況之用途。此外，本發明關於製備這些化合物之方法，其互變異構形式，其合成涉及的新穎中間物，其醫藥上可接受的鹽，使用這些化合物及含有其等的醫藥組成物之方法。



【英文】

The present invention provides compounds which are modulators of ROR γ and their use for the treatment of diseases or conditions mediated by ROR γ . Further, the present invention relates to processes of preparing such compounds, their tautomeric forms, novel intermediates involved in their synthesis, their pharmaceutically acceptable salts, methods for using such compounds and pharmaceutical compositions containing them.

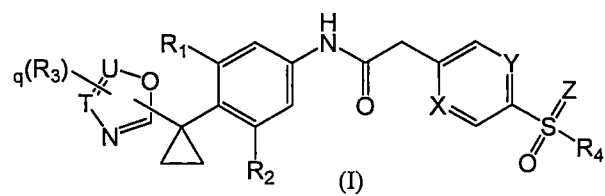


【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

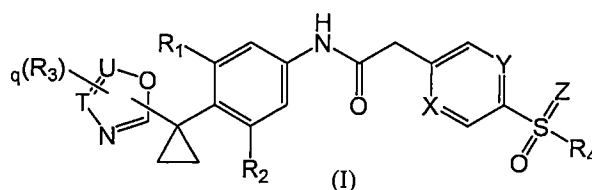
【發明名稱】(中文/英文)

新穎的環丙基衍生物

NOVEL CYCLOPROPYL DERIVATIVES

【技術領域】

本發明係提供作為 $ROR\gamma$ 調節劑之新穎通式(I)衍生物，其互變異構形式，其光學異構物，其醫藥上可接受的鹽，含有其等的醫藥組成物，其等製備方法，這些化合物用於醫療之用途及其等製備涉及的中間物。



【先前技術】

發明背景

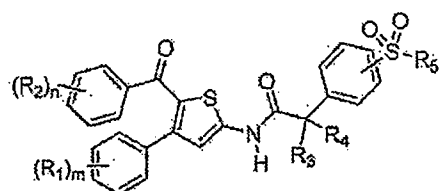
視黃酸受體-相關孤兒受體 γ (已知為 $ROR\gamma$) 係屬於核受體超家族 (Hirose, T.; Smith, R. J.; Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994, 205, 1976-1983)。ROR's 的三種同功型(isoforms)係分類為 $ROR\alpha$ 、 $ROR\beta$ 及 $ROR\gamma$ 。如大部分其他核受體中所觀察，ROR's 結構係由稱為 N-端 AB 域、DNA 結合域、鉸鏈域及配體結合域的四個不同區域所組成。兩種同功型 $ROR\gamma1$ 及 $ROR\gamma2$ (亦稱為 $ROR\gamma t$) 已被鑑定為僅在 N-端序列上有差異性(He, Y.-W.; Deftos, M. L.; Ojala, Immunity 1998, 9,797-806)。這兩種同功型之組織分佈係相當不同，雖然 $ROR\gamma1$ 表現於許多組織包括胸腺、肝臟、腎臟及肌肉中，而 $ROR\gamma t$ 則廣泛表現於免疫系統的細胞中。同功型 $ROR\gamma t$ 在

免疫系統發展及調控中經由其對於 T 輔助細胞(Th17 細胞)的調節作用而扮演重要角色(Ivanov, I. I.; McKenzie, B. S.; Zhou, L.; Cell 2006, 126, 1121-1133)。

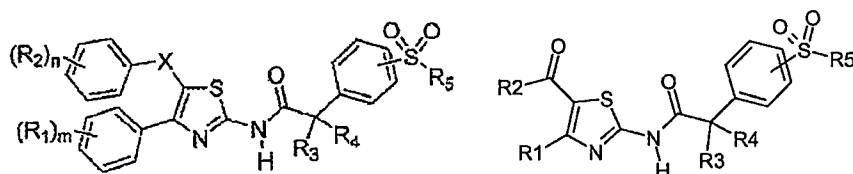
Th17 為產生 IL-17 的 CD4+ Th 亞群，且為自體免疫疾病中慢性發炎的主要驅動者，該等疾病例如多發性硬化症、類風溼性關節炎、腸躁疾病、牛皮癬、牛皮癬性關節炎(Jetten (2009) Nucl. RecepL Signal. 7: e003; Manel et al. (2008) Nat. Immunol. 9: 641-649)。小鼠自體免疫疾病模式如實驗性自體免疫腦髓炎(EAE)及膠原誘發的關節炎(CIA)已證實 Th17 在自體免疫疾病中的角色。ROR γ 為驅使 Th17 分化的中樞轉錄因子。

ROR γ 在自體免疫疾病的致病機轉中之重要角色形成可調節 ROR γ 活性之配體的發展基礎且可導致藉由 ROR γ 所媒介的疾病之特定療法。

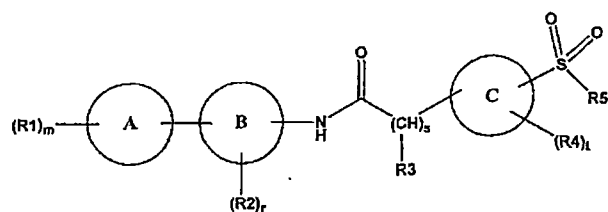
WO2012100732 係揭示作為 ROR γ 調節劑之下式所代表之噻吩衍生物。



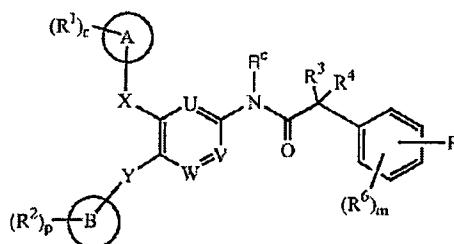
WO2012100734 及 WO201227965 係揭示作為 ROR γ 調節劑之下式化合物。



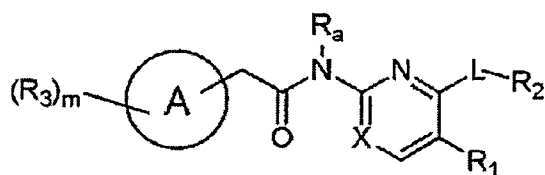
WO2013029338 係揭示具有下式之二芳基 ROR γ 調節劑及其等用於治療 ROR γ 所媒介的疾病之用途。



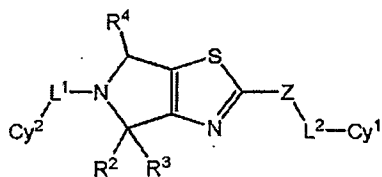
WO2013171729 係揭示具有下式之芳基或雜芳基羧醯胺及其等作為 ROR γ 調節劑之用途。



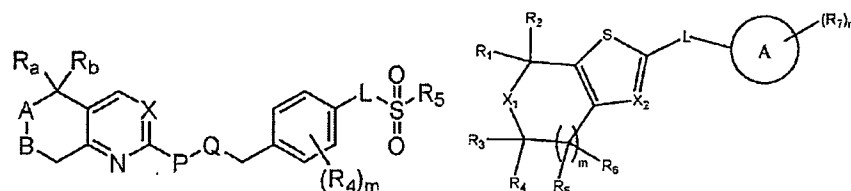
WO2014125426 係揭示作為 ROR γ 調節劑之具有下式的三取代雜環衍生物。



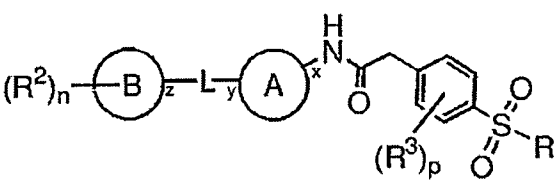
WO2014179564 係揭示用於治療 ROR γ 所媒介的疾病之具有下式之噻唑并吡咯衍生物。



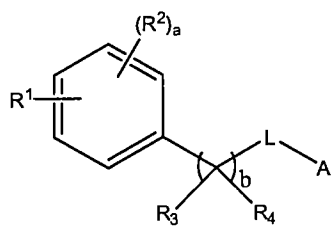
WO2015083130 及 WO2015101928 係分別揭示作為 ROR γ 調節劑之具有下式之稠合的吡啶/嘧啶衍生物及稠合的噻吩/噻唑衍生物。



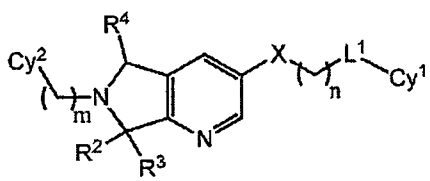
WO2015159233 係揭示作為 ROR γ 調節劑之具有下式的芳基及雜芳基醚化合物。



WO2015145371 係揭示以下類型的 ROR γ 調節劑及其用於治療 ROR γ 所媒介的疾病之用途。

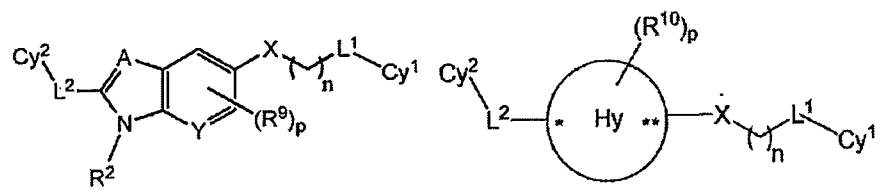


WO2015116904 係揭示具有下式的二氫吡咯并吡啶之 ROR γ 抑制劑。

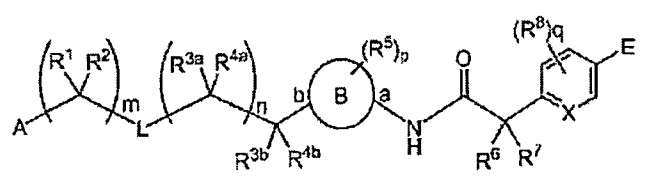


WO2016193470、WO2016193468、WO2016193461、WO2016193459 及 WO2016193452 係揭示作為 ROR γ 調節劑之經取代的乙醯胺衍生物。

WO2017024018 及 WO2017087608 係揭示具有以下通式之 ROR γ 調節劑。



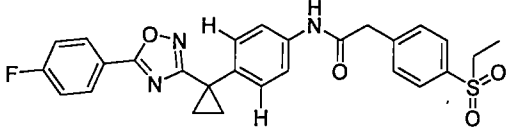
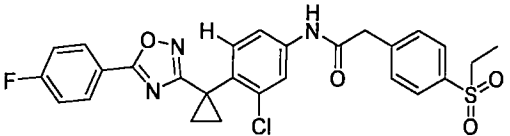
WO2017010399 係揭示具有 ROR γ t 抑制作用之具下式的化合物。



雖然一些化合物已作為 ROR γ 調節劑被報導於文獻中，但這些化合物尚未有認一個已達市場化。考慮到對於根據其等潛在有利作用如上所討論之這類化合物之顯著地未滿足的醫療需求，可作為 ROR γ 調節劑及將具有相較於較早已知的化合物一或多種優越益處之其他化合物的鑑定係有理由的。

本案發明人由表 1 所示分子 **A** 及 **B** 之合成開始而努力鑑定強力及有功效之 ROR γ 調節劑。在合成後，其等已於螢光素酶分析中評估 ROR γ t 抑制活性。此外，其等抑制 IL-17 (一種自體免疫疾病的主要罪犯)產生之能力已被研究。數據提供如下：

表 1:

結構	IC ₅₀ (螢光素酶分析)	IC ₅₀ (IL-17 分析)
 A	82.3 nM	> 5 μ M
 B	299 nM	2.1 μ M

具有於中央苯環上相對於環丙基環鄰位的氫原子之化合物 **A** 已被發現以 82.3 nM 之 IC₅₀ 抑制 ROR γ t。當吾人如 **B** 中所示以氯原子取代氫之一時，IC₅₀ 值額外降低至 299 nM。然而，該等化合物二者皆被發現在 IL-17 抑制分析上極差，如其等 IC₅₀ 值所反映(**A** 之 IC₅₀ : > 5 μ M, **B** 之 IC₅₀ : 2.1 μ M)。

令人意外地，當吾人以以例如鹵素或甲基之基團(如本發明(I)化合物

所代表)取代二者苯環的鄰位時，在生物活性中二者觀察到活性顯著之改良。這些化合物之活性數據係提供於如下表 4 中。

【發明內容】

發明摘述

本發明係揭示如通式(I)所定義的新穎化合物，其調節 ROR γ 活性且提供對於自體免疫及/或發炎疾病(例如由 ROR γ 所媒介之多發性硬化症、類風溼性關節炎、大腸激躁疾病、牛皮癬、牛皮癬性關節炎及類似者)之治療選擇。本發明之化合物可用於藉由 ROR γ 受體基因表現之調控而治療人類或動物體。本發明之化合物因此適合用於治療/減輕/調控或預防上述一些自體免疫或發炎疾病。

發明具體實例

本發明之主要目的在於提供新穎之通式(I)化合物，其等互變異構形式，涉及其等合成之新穎中間物，其等醫藥上可接受鹽類，其等醫藥上可接受的溶劑化物，及含有其等或其等混合物之醫藥組成物，適合用於治療自體免疫及/或發炎疾病例如多發性硬化症、類風溼性關節炎、大腸激躁疾病、牛皮癬、牛皮癬性關節炎及類似者。

在一具體實例中，提供一種用於製備新穎的通式(I)化合物、其等互變異構形式，涉及其等合成之新穎中間物，其等醫藥上可接受鹽類，醫藥上可接受的溶劑化物及含有其等之醫藥組成物之方法。

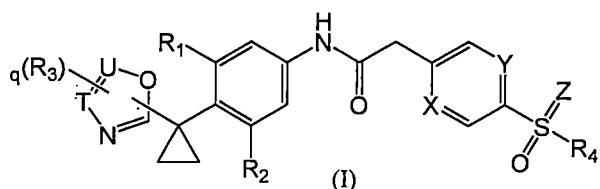
在一具體實例中提供醫藥組成物，其含有通式(I)化合物、其等互變異構物、其等醫藥上可接受的鹽類、溶劑化物及其混合物，以及合適的醫藥上可接受之載劑、溶劑、稀釋劑、賦形劑和一般使用於其等製備及調配物之其他介質。

在另一具體實例中提供本發明新穎化合物用於治療自體免疫及/或發炎疾病之用途，其藉由投予治療上有效及無毒性的量之式(I)化合物、或其等醫藥可接受的組成物至哺乳動物中。

在另一具體實例中提供一種治療疾病之方法，該疾病係藉由投予治療上有效及無毒性的量之式(I)化合物、或其等醫藥可接受的組成物至哺乳動物而可被治療或其症狀可被逆轉。

發明詳述

在第一具體實例中，本發明係關於通式(I)之化合物，



其中

R_1 及 R_2 各獨立地選自鹵素及(C₁-C₃)烷基；

R_3 在各情況下係獨立地選自氫、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₆-C₁₀)雜芳基、(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₆)雜環基；

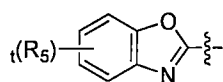
R_4 係選自(C₁-C₃)烷基、-NHR₆；

X 及 Y 各獨立地選自 CH 或 N 原子；

Z 係選自 NH 或 O 原子；

T 及 U 各獨立地選自 C 或 N 原子，其限制條件為 T 及 U 二者不可同時為 N 原子。

在另一具體實例中，當 R_3 為苯基且 T 及 U 二者代表碳，則 T 及 U 可與苯基環稠合以形成下式基團；



R_5 在各情況下係獨立地選自包含下列之群組：氫、羥基、氰基、鹵

素、鹵基(C₁-C₆)烷基、視情況經取代之(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆烷基)、(C₃-C₆)環烷基；

R₆ 為(C₃-C₆)環烷基；

在一具體實例中，當 R₃ 為經取代時，R₃ 上的取代基係選自包含下列之群組：氫、羥基、氰基、鹵素、-OCF₃、鹵基(C₁-C₆)烷基、視情況經取代之(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆烷基)、(C₃-C₆)環烷基；

在一具體實例中，如本文之前使用之(C₁-C₆)烷基鏈可進一步經氫、羥基、-COOH、氰基、鹵基、側氧基、亞胺基、鹵烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜環基、雜芳基所取代；

q 代表 1-2 之整數；

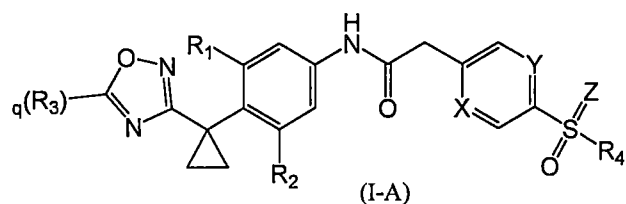
t 代表 1-4 之整數；

其他較佳具體實例係為以下揭示者。

較佳的 R₁ 及 R₂ 為 Cl 及 CH₃；

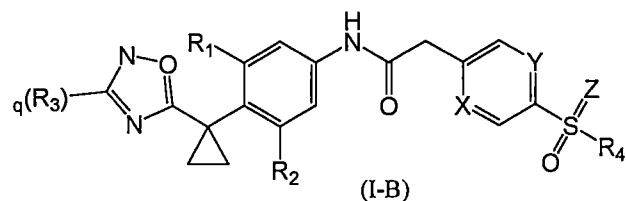
較佳的 R₃ 係選自(C₆-C₁₀)芳基、(C₃-C₆)環烷基及(C₄-C₆)雜環基；

在第二具體實例中，式(I)化合物係具有式(I-A)；



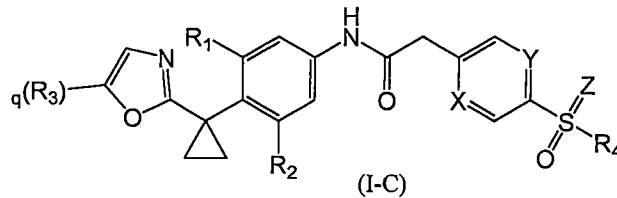
或其醫藥上可接受之鹽，其中式(I-A)中的 R₁ 至 R₄、X、Y 及 Z 係如式(I)中所述者。

在第三具體實例中，式(I)化合物係具有式(I-B)；



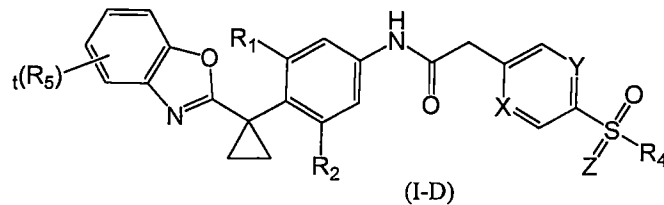
或其醫藥上可接受之鹽，其中式(I-B)中的 R_1 至 R_4 、X、Y 及 Z 係如式(I)中所述者。

在第四具體實例中，式(I)化合物係具有式(I-C)；



或其醫藥上可接受之鹽，其中式(I-C)中的 R_1 至 R_4 、X、Y 及 Z 係如式(I)中所述者。

在第五具體實例中，式(I)化合物係具有式(I-D)；



或其醫藥上可接受之鹽，其中式(I-D)中的 R_1 至 R_4 、X、Y 及 Z 係如式(I)中所述者。

在其他具體實例中，上述之基團、基可選自：

- 使用之“烷基”基團，單獨或與其他基組合，係表示含有一至八個碳之線形或分支的基，其選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、第三戊基、正戊基、正己基及類似者；
- 使用之“烯基”基團，單獨或與其他基組合，係選自含有二至八個碳之基，更佳地選自乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基及類似者；該“烯基”基團包括直鏈及支鏈之二烯及三烯；
- 使用之“炔基”基團，單獨或與其他基組合，係選自含有二至八個碳之線形或分支的基，更佳為噻吩基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、

2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基及類似者。“炔基”一詞包括二-及三-炔類；

- 使用之“環烷基”或“脂環族”基團，單獨或與其他基組合，係選自含有三至六個碳的環狀基，更為較佳係為環丙基、環丁基、環戊基、環己基及類似者；

- “鹵烷基”基團係選自適當地經一或多個鹵素取代之如上所述的烷基；例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、單或多鹵基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基基團；

- 使用之“芳基”或“芳族”基團，單獨或與其他基組合，係選自含有一、二或三個環的合適芳族系，其中該等環可以垂懸方式連接在一起或可稠合，更為較佳地，該等基團係選自苯基、萘基、四氫萘基、二氫茚、聯苯基及類似者；

- 使用之“雜環基”或“雜環的”基團，單獨或與其他基組合，係選自含有一或多個選自氮、硫及氧的雜原子之合適的飽和、部分飽和或不飽和的芳族或非芳族單、雙或三環基，其更為較佳選自氮丙啶基(aziridinyl)、吡啶基(azetidiny)l、吡咯啶基、咪唑啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡啶基、4-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基六氫吡嗪基、3-側氧基六氫吡嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、2-側氧基嗎啉基、氮呋基(azepinyl)、二氮呋基、呋呋基(oxapinyl)、噻氮呋基、呋唑啶基、噻唑啶基、二氫噻吩、二氫哌喃、二氫呋喃、二氫噻唑、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并二氫呋喃基、苯并二氫噻吩基、吡唑并嘧啶酮基、氮雜喹啉酮基(azaquinazolinoyl)、噻吩并嘧啶酮基、喹啉酮基、嘧啶酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基、苯并噻吩酮基、噻吩并六氫吡啶基、及類似者；在一具體實例中，當合適時，雜環基團可由適當數目的碳原子組成且

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(對甲苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(噻吩-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(5-氯噻吩-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(5-甲基噻吩-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-異丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二氯苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氟-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3-氯-5-氟-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3-氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-5-氟苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3-氯-5-氟-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3-氯-4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-5-氟苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-N-(4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-N-(4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氟-4-甲氧基苯基)呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(對甲苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4,5-三氟苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2-氯-4-氟苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氯苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4-二氯苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(5-氯噻吩-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-N-(4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-N-(4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺醯基(sulfonimidoyl))苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；

2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)-N-(4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)-N-(4-(1-(6-氟苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-呋二唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-呋二唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-呋二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]呋唑-2-基)環丙基) 苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5- 二 氯 -4-(1-(3-(4- 氯 苯 基)-1,2,4- 呋 二 唑 -5- 基) 環 丙 基) 苯 基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-呋二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5- 二 氯 -4-(1-(3-(4- 氟 基 苯 基)-1,2,4- 呋 二 唑 -5- 基) 環 丙 基) 苯 基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5- 二 氯 -4-(1-(3-(3,4- 二 氟 苯 基)-1,2,4- 呋 二 唑 -5- 基) 環 丙 基) 苯 基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5- 二 氯 -4-(1-(3-(3- 氯 -4- 氟 苯 基)-1,2,4- 呋 二 唑 -5- 基) 環 丙 基) 苯 基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5- 二 氯 -4-(1-(3-(2,4- 二 氟 苯 基)-1,2,4- 呋 二 唑 -5- 基) 環 丙 基) 苯 基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5- 二 氯 -4-(1-(3-(對 甲 苯 基)-1,2,4- 呋 二 唑 -5- 基) 環 丙 基) 苯 基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-苯基-1,2,4-呋二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-環丙基-1,2,4-呋二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-呋二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1,2,4-呋二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-N-(4-(1-(3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-N-(4-(1-(5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二氯苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二氯苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(4-(1-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-環丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二氟苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氟-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二氟苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

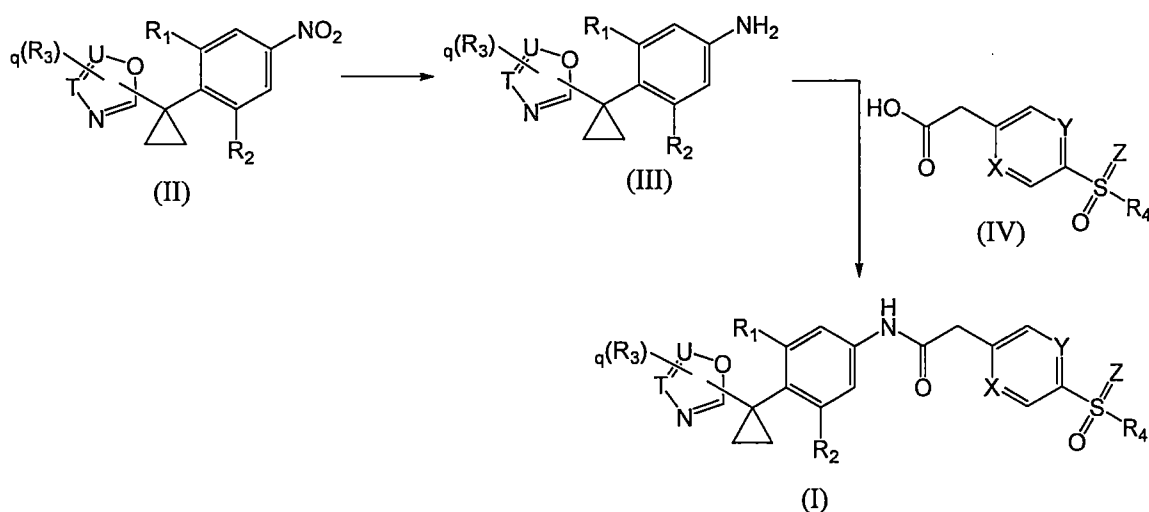
N-(4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二甲基-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺。

本發明的新穎化合物可使用以下流程及此章節所述中所示的反應及技術製備。該等反應係在適合所使用的試劑及物質且適合用於受影響的轉換作用之溶劑中進行。熟習該項技術者係瞭解所示合成步驟之性質及順序可由於使本發明化合物形成最適化之目的而變化，亦將清楚得知一或多個該等反應物可藉由熟習該項技術者已知的技術用於簡單合成而被保護或去保護。亦將得知本發明之一或多個化合物可以立體異構及/或非鏡像異構物形式存在，這類立體異構物及/或非鏡像異構物以及其等光學對映體 (optical antipodes) 係被解釋為在本發明之範疇內。亦將得知一或多種這些化合物可根據存在於化合物上的特定基團而被轉換為其等之鹽類或其他衍生物，其可為所屬技術領域中具有通常知識者所熟知的。

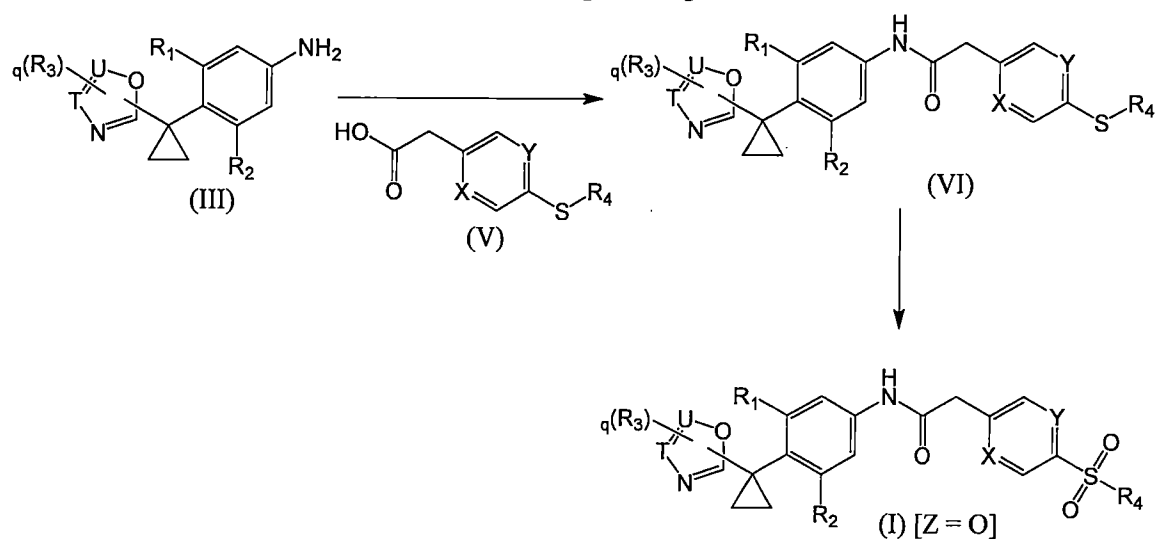
流程 1：通式(I)化合物之合成



化合物(II)可使用例如 WO2005034837、WO2015140130 對於碳環/雜環的環產生之文獻中所述一般技術而得到。化合物(III)可藉由使用該文獻中所述一般硝基還原技術而使硝基還原而得到。較佳方法涉及使用氯化亞錫之環原作用及於溶劑如甲醇、THF 等中之催化性氫化作用。

通式(IV)之化合物可藉由例如 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21 (5), 1549 及 WO2015082533 中之文獻所述的一些方法得到。通式(I)之化合物可藉由使用如 *Tetrahedron* **2005**, 61,10827 所述的多種醯胺鍵形成技術將(III)及(IV)或(IV)鈉鹽偶合而得到。

流程 2：通式(I)化合物之合成[Z = O]



或者，通式(I)之化合物亦可藉由**流程 2** 製備。化合物(VI)可藉由依照**流程 1** 的方法使(III)及(V)偶合而得到。通式(I)之化合物係接著藉由使用文獻中可得之多種硫氧化作用使(VI)氧化而得到。較佳方法涉及以於水性丙酮中過一硫酸氫鉀(oxone)之氧化作用。

本發明係藉由以下給予的實例而更詳細說明，其係僅以說明方式提供且因此應不被解釋為限制本發明之範疇。

¹H NMR譜係於Brucker Avance-400光譜儀(400 MHz)上記錄。化學位移(δ)係以相對於四甲基矽烷(TMS)於CDCl₃或DMSO-*d*₆溶液中之百萬分之一部分(ppm)描述。質譜(ESI-MS)係於Shimadzu LC-MS 2010-A光譜儀上得到。

縮寫列表

CH₃CN : 乙腈

CDCl₃ : 氘化氯仿

Cs₂CO₃ : 碳酸銫

DCE : 二氯乙烷

DIPEA : 二異丙基乙機胺

DMF : 二甲基甲醯胺

DCM : 二氯甲烷

DIBAL-H : 二異丁基氫化鋁

DMSO : 二甲基亞砜

DMSO-*d*₆ : 氘代二甲基亞砜

EDC.HCl : N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基羰化二亞胺鹽酸鹽

EtOH : 乙醇

EtOAc : 乙酸乙酯

HOBt : 1-羥基苯并三唑

HCl : 氫氯酸

K₂CO₃ : 碳酸鉀

LiOH.H₂O : 氫氧化鋰單水合物

MeOH : 甲醇

Na₂SO₄ : 硫酸鈉

NaH : 氫化鈉

NaHCO₃ : 碳酸氫鈉

NaOH : 氫氧化鈉

NH₄Cl : 氯化銨

POCl₃：氯化磷醯

SnCl₂.2H₂O：氯化亞錫二水合物

TEA：三乙胺

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

¹H NMR：質子核磁共振

h：小時

RT：室溫[25-30 °C]

min：分鐘

J：以 Hz 為單位之偶合常數

Hz：赫茲

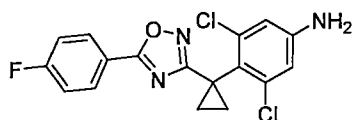
【圖式簡單說明】

無

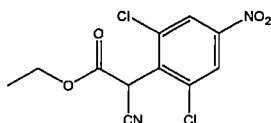
【實施方式】

式(III)中間物之製備

3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯胺(III-1)之製備

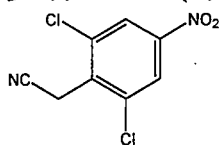


步驟 1：2-氰基-2-(2,6-二氯-4-硝基苯基)乙酸乙酯



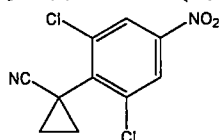
將氰基乙酸乙酯(28.3 mL, 265 mmol)在 10-20°C 加入 1,2,3-三氯-5-硝基苯(50 g, 221 mmol)及 Cs_2CO_3 (151 g, 464 mmol)於 DMF (200 mL)之攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，接著使其冷卻且倒入 200 ml 稀釋 HCl 溶液中。將所得到的固體過濾以得到呈棕色固體之標題產物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.47 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.28 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

步驟 2：2-(2,6-二氯-4-硝基苯基)乙腈



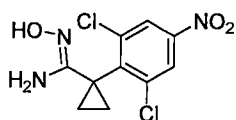
將氯化鋰(9.46 g, 223 mmol)在室溫下加入步驟 1 產物(52.0 g, 172 mmol)於 DMSO (12 ml)及水(4.5 ml)之攪拌溶液中。將反應混合物在 165°C 加熱 1 小時，接著使其冷卻並倒入冰水中。將所得到的固體過濾，並得到 25 g 標題產物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.42 (s, 2H), 4.31 (s, 2H)。

步驟 3：1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)環丙烷-1-甲腈



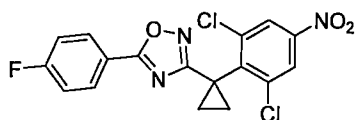
將溴化乙烯(4.48 ml, 51.9 mmol)、接著四丁基溴化銨(5.58 g, 17.31 mmol)加入步驟 2 產物(4.0 g, 17.31 mmol)於 CH_3CN (40 ml)之攪拌溶液中。將 8 ml 50% NaOH 溶液在室溫下加入於此，且將反應混合物在 70-75°C 攪拌 12 小時，接著將反應混合物倒入稀釋 HCl (100 mL)中並以 EtOAc 萃取。將有機層分離、以水洗滌、於 Na_2SO_4 上乾燥且蒸餾出，以得到粗產物，其由管柱層析(4% EtOAc 於己烷)純化以得到標題產物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.42 (s, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H)。

步驟 4: 1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)-N'-羥基環丙烷-1-甲胺脞
(carboximidamide)



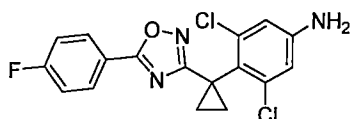
將鹽酸羥基胺(3.38 g, 48.6 mmol)及 K_2CO_3 (6.72 g, 48.6 mmol)在室溫下加入步驟 3 產物(5 g, 19.45 mmol)於精餾酒精(rectified spirit)(50 ml)之攪拌溶液中。使反應混合物回流 16 小時，以水稀釋反應混合物，且將沉澱固體濾出以得到標題產物。 1H NMR ($DMSO-d_6$): 9.26 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 2H)。

步驟 5: 3-(1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)環丙基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑



將 EDC.HCl (1.073 g, 5.60 mmol)加入 4-氟苯甲酸(0.560 g, 4 mmol)、HOBT (0.756 g, 5.60 mmol)於 DMF (30 mL)之攪拌溶液中並攪拌 15 分鐘。將步驟 4 產物(1.16 g, 4 mmol)加入於此且在 $110^\circ C$ 攪拌 16 小時。將反應混合物倒入水中且以 EtOAc 萃取。以水、接著以 $NaHCO_3$ 溶液洗滌有機層、於 Na_2SO_4 上乾燥且蒸餾出，以得到粗產物，其經由管柱純化(3% EtOAc 於己烷)以得到標題產物。 1H NMR ($DMSO-d_6$): 8.38 (s, 2H), 8.13 (dd, $J = 5.2$ & 8.8 Hz, 2H), 7.46 (t, 2H), 2.01 (bd, 2H), 1.65 (bd, 2H)。

步驟 6: 3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯胺



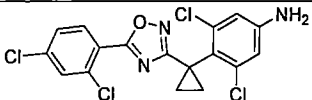
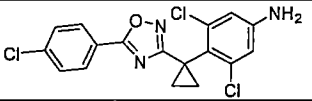
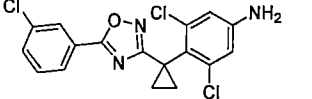
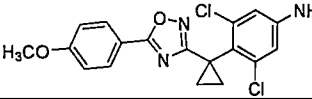
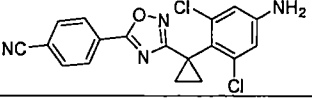
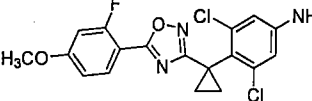
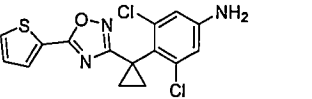
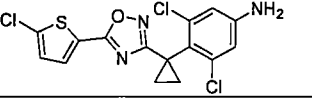
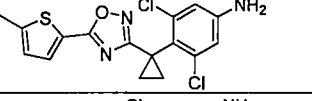
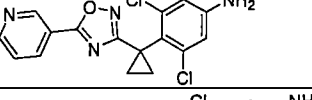
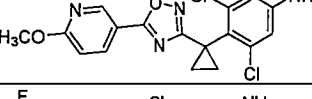
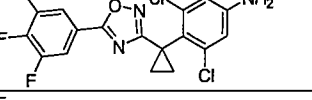
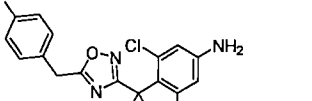
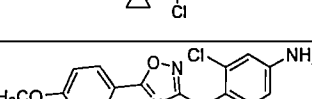
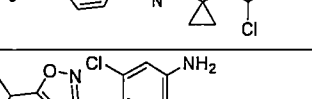
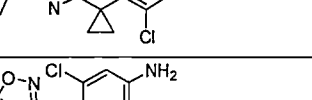
將 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (401 mg, 1.776 mmol)加入步驟 5 產物(140 mg, 0.355 mmol)於 EtOAc (5 ml)之攪拌溶液中且在室溫下攪拌 3 小時。以 EtOAc 稀

釋反應混合物、以氨水溶液鹼化且使其通過 Hyflo 床。將有機層分離、以水洗滌、於 Na₂SO₄ 上乾燥且蒸餾出，以得到標題產物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8.12-8.08 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.63 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H) 。 ESI-MS (*m/z*): 364.20 (M+H)⁺ 。

經由使用所述用於製備中間物 **III-1** 的方法之適當起始物質及合適改良，包括如可能需要時之合適添加及/或刪減步驟，其完全在於熟習該項技術者之範疇內，下列中間物(表 2)係以類似方法製備。

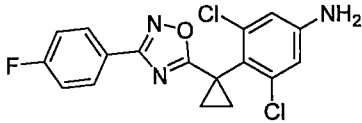
表 2:

中間物	結構	ESI-MS (<i>m/z</i>): (M+H) ⁺
III-2		345.90
III-3		413.95
III-4		360.05
III-5		382.00
III-6		364.00
III-7		381.95
III-8		400.00
III-9		397.90
III-10		398.00
III-11		415.95

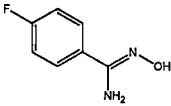
III-12		415.95
III-13		379.95
III-14		379.95
III-15		376.00
III-16		370.95
III-17		394.05
III-18		352.20
III-19		385.95
III-20		366.00
III-21		347.00
III-22		377.00
III-23		399.95
III-24		378.00
III-25		376.00
III-26		312.00
III-27		269.95

III-28		310.10
III-29		360.05
III-30		353.90
III-31		332.00
III-32		347.95
III-33		364.10
III-34		398.05
III-35		354.95
III-36		324.10
III-37		-

3,5-二氯-4-(1-(3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯胺(III-38)之
製備



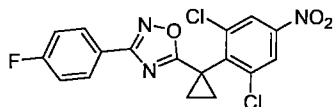
步驟 1: 4-氟-N'-羥基苯甲脒(benzimidamide)



將鹽酸羥基胺(3.01 g, 43.3 mmol)在室溫下加入 4-氟苯甲腈(2.1 g, 17.34 mmol)及 K₂CO₃ (5.99 g, 43.3 mmol)於 20 ml 精餾酒精知攪拌水溶液中。使反應混合物回流 12 小時，將反應混合物倒入水中且使所得固體過濾以得到標題產物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 9.62 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H),

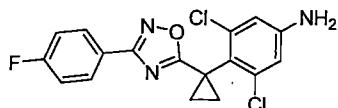
7.20 (t, 2H), 5.83 (s, 2H)。

步驟2: 5-(1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)環丙基)-3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑



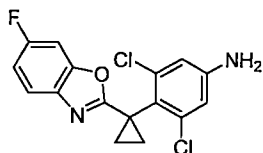
製備係使用 1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)環丙烷-1-甲酸及步驟 1 產物，藉由根據步驟 5 對於中間物 **III-1** 所述類似過程進行。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8.43 (s, 2H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.37 (t, 2H), 2.24-2.21 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H)。

步驟3: 3,5-二氯-4-(1-(3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯胺

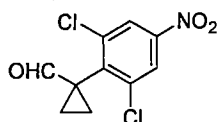


製備係使用步驟 2 產物，藉由根據步驟 6 於中間物 **III-1** 所述類似過程。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7.98-7.94 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 6.67 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H)。ESI-MS (*m/z*): 364.00 (M+H)⁺。

3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯胺(III-39)之製備



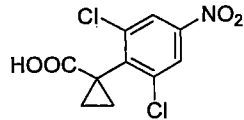
步驟1: 1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)環丙烷-1-甲醛



將DIBAL-H (16.34 ml, 24.51 mmol)加入1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)環丙烷-1-甲腈(4.5 g, 17.50 mmol，於步驟3中製備，**III-1**)於甲苯(20 ml)冷卻於-60至-70°C之攪拌溶液中，且反應混合物於-10至-20°C攪拌1小時。以稀釋HCl使反應混合物驟冷且分離甲苯層。以DCM進一步萃取反應混合物，將

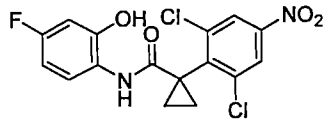
合併的有機層蒸餾出以得到粗產物，其經由管柱純化(5% EtOAc於己烷)以得到成紅色固體的標題產物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8.69 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H)。

步驟2: 1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)環丙烷-1-甲酸



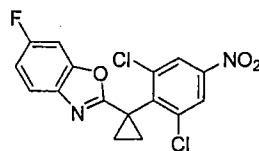
將0.5 mL Jones試劑加入步驟1產物(500 mg, 1.92 mmol)於丙酮(10 mL)冷卻於0°C之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌3小時。將反應混合物倒入水中且以EtOAc萃取。將有機層蒸餾出以得到標題產物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8.29 (s, 2H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.31-1.34 (m, 2H)。

步驟3: 1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)-N-(4-氟-2-羥基苯基)環丙烷-1-甲醯胺



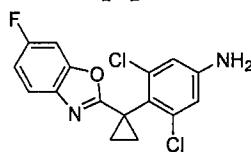
將TEA (3.3 g, 32.6 mmol)在5-10°C加入2-胺基-5-氟苯酚(1.03 g, 8.15 mmol)於THF (10 mL)之攪拌溶液中。將1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)環丙烷碳醯氯(1.5 g, 5.43 mmol，由步驟2產物及草醯氯於THF中製備)在5-10°C加入於其中，此將反應混合物在10°C攪拌1小時。在起始物質完全轉換之後，以水稀釋反應混合物，以EtOAc萃取混合物。以鹽水洗滌有機層、於Na₂SO₄上乾燥且過濾。在減壓下除去溶劑，得到呈棕色油之產物，其進一步經由管柱層析(20% EtOAc於己烷)純化，得到呈純產物的白色固體。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.18 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 6.60-6.55 (dd, *J* = 2.8 & 10 Hz, 2H), 1.87-1.85 (m, 2H), 1.31-1.29 (m, 2H)。

步驟4: 2-(1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)環丙基)-6-氟苯并[d]呔啶



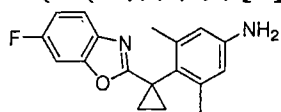
將對甲苯磺酸單水合物(1.0 g, 5.84 mmol)加入步驟 3 產物(1.5 g, 3.89 mmol)於甲苯(5 v/w)之攪拌溶液中。將混合物在回流溫度下攪拌 10 小時，同時藉由使用 Dean-Stark 裝置持續移除水。在起始物質完全轉換之後，以水稀釋反應混合物，以 EtOAc 萃取混合物。以 NaHCO_3 飽和溶液洗滌有機層、於 Na_2SO_4 上乾燥且過濾。在減壓下除去溶劑，得到呈棕色油之產物，其進一步經由管柱層析(20% EtOAc 於己烷)純化，得到呈純產物的米白色固體。 ^1H NMR (CDCl_3): 8.28 (s, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.17-7.14 (dd, $J = 2.4$ & 8 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 2.26-2.248 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H)。

步驟 5：3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯胺



將 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.62 g, 7.22 mmol)在室溫下加入步驟 4 產物(0.530 g, 1.44 mmol)於 EtOH (10 v/w)之溶液中。將反應混合物加熱至 70-75 °C 且攪拌 2 小時。在起始物質完全轉換之後，以 EtOAc 稀釋反應混合物且以氨溶液鹼化。倒掉有機層、於 Na_2SO_4 上乾燥且過濾。在減壓下除去溶劑，得到呈黃色固體之產物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 7.63-7.57(m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H) 6.66 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H)。ESI-MS (m/z): 336.85 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

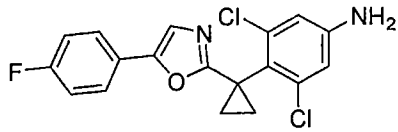
4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯胺(III-40)之製備



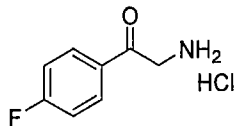
製備係使用如對於 **III-39** 所述之類似方法。ESI-MS (m/z): 297.12

(M+H)⁺。

3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)環丙基)苯胺(III-41)之製備

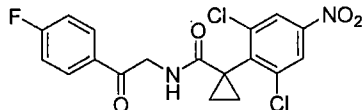


步驟 1：2-胺基-1-(4-氟苯基)乙-1-酮鹽酸鹽



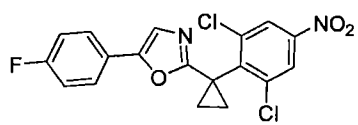
將2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(2.5 g, 11.52 mmol)加入六亞甲基四胺(1.696 g, 12.09 mmol)於氯仿(15 ml)之攪拌溶液中且在50 °C加熱3小時。將所得產物過濾且溶於25 ml MeOH中。將15 ml濃縮HCl加入於其中且攪拌16小時，將反應混合物過率且蒸餾出MeOH層，得到淡黃色固體。

步驟 2：1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)環丙烷-1-甲醯胺



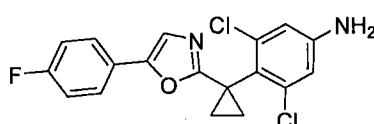
將含有 1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)環丙烷-1-甲酸(350 mg, 1.268 mmol)及亞硫醯氯(1.388 ml, 19.02 mmol)之燒瓶在 80 °C 加熱 2 小時。將過量亞硫醯氯蒸餾出以得到粗醯基氯。在另一燒瓶中，將步驟 1 產物(481 mg, 2.54 mmol)溶於 THF (5 mL)中。將 TEA (0.707 ml, 5.07 mmol)加入其中且使反應混合物冷卻於 0 °C。將溶於 DCM (5 mL)之上述製備的醯基氯加入其中且在 0-10 °C 攪拌 2 小時。以 DCM 稀釋反應混合物且以水洗滌，將有機層於 Na₂SO₄ 上乾燥且蒸餾出。將粗產物經由管柱純化(15% EtOAc 於己烷)，得到標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8.34 (s, 2H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.34 (t, 2H), 4.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.20-1.17 (m, 2H)。

步驟 3：2-(1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)環丙基)-5-(4-氟苯基)噁唑



使步驟 2 產物(330 mg, 0.803 mmol)及 POCl₃ (3 ml)之溶液回流 16 小時。將揮發性團塊由反應混合物中蒸餾出且倒入冰水中。以 EtOAc 萃取粗產物且使有機層蒸餾出以得到粗產物，其經管柱純化(7% EtOAc 於己烷)得到標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8.37 (s, 2H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (t, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H)。

步驟 4：3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)環丙基)苯胺

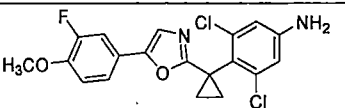


將 SnCl₂·2H₂O (631 mg, 2.80 mmol)在室溫下加入步驟 3 產物(220 mg, 0.560 mmol)於 EtOAc (10 mL)之攪拌溶液中並攪拌 12 小時。以 EtOAc 稀釋且以氨溶液鹼化，分離有機層且以水洗滌，將有機層於 Na₂SO₄ 上乾燥且蒸餾出，得到呈固體的標題產物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7.60-7.56 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (t, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.64 (s, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H)。ESI-MS (*m/z*): 363.00 (M+H)⁺。

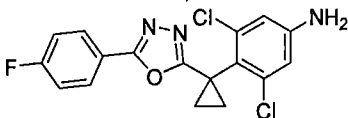
經由使用適當起始物質及所述用於製備中間物 **III-41** 的方法之合適改良，包括如可能需要時之合適添加及/或刪減步驟，其完全在於熟習該項技術者之範疇內，下列中間物(表 3)係以類似方法製備。

表 3:

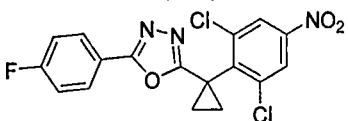
中間物	結構	ESI-MS (<i>m/z</i>): (M+H) ⁺
III-42		378.90

III-43		393.00
---------------	---	--------

3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)苯胺(III-44)之製備

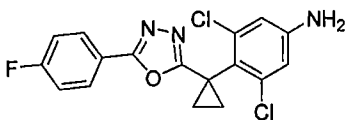


步驟 1: 2-(1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)環丙基)-5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑



將4-氟苯甲醯肼(307 mg, 1.992 mmol)在0°C加入1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)環丙烷甲酸(550 mg, 1.992 mmol)於POCl₃ (0.5 mL, 59.8 mmol)之攪拌溶液。使反應混合物回流16小時，將反應混合物倒入水中且以EtOAc萃取。將有機層蒸餾出以得到粗產物，其經管柱純化(5 % EtOAc於己烷)得到標題產物。ESI-MS (m/z): 394.00 (M+H)⁺。

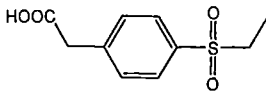
步驟 2: 3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)苯胺



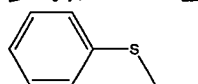
製備係使用步驟 1 產物，藉由根據步驟 6 對於中間物 **III-1** 所述類似過程。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7.96 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 6.65 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 1.95-1.94 (m, 2H), 1.52-1.51 (m, 2H)。ESI-MS (m/z): 364.00 (M+H)⁺。

式(IV)及(V)中間物之製備

2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙酸(IV-1)之製備

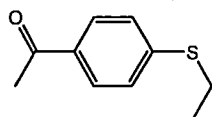


步驟 1: 乙基(苯基)硫烷(sulfane)



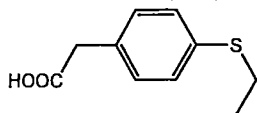
將硫酸二乙酯(13.96 ml, 107 mmol)在室溫下加入苯硫酚(10 ml, 97 mmol)及 K_2CO_3 (20.13 g, 146 mmol)於 100 ml 丙酮之攪拌溶液中，使反應混合物在室溫下攪拌 12 小時。將反應混合物倒入水中且以 EtOAc 萃取。將有機層蒸餾出以得到 10.2 g 呈液體的標題產物。 1H NMR ($CDCl_3$): 7.35-7.33 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 2.97 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步驟 2: 1-(4-(乙基硫基)苯基)乙-1-酮



將氯化鋁(57.9 g, 434 mmol)在 $0^\circ C$ 加入步驟 1 產物(50 g, 362 mmol)於 DCM (500 ml)之攪拌溶液中。將乙醯氯(30.9 ml, 434 mmol)在 $0^\circ C$ 加入於其中且攪拌 3 小時。將反應混合物緩慢倒入冰稀釋的 HCl 中且以 DCM 萃取產物。將有機層蒸餾出以得到 36.6 g 呈液體的標題產物。 1H NMR ($CDCl_3$): 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

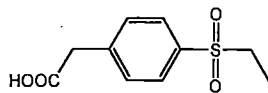
步驟 3: 2-(4-(乙基硫基)苯基)乙酸



將步驟 2 產物(36.6 g, 203 mmol)、嗎啉(19.46 ml, 223 mmol)及硫(7.16 g, 223 mmol)之混合物在 $130^\circ C$ 攪拌 7 小時。將濃縮 HCl (50 ml)加入上述反應混合物中且使其持續回流額外 16 小時。使反應混合物冷卻至 $25-30^\circ C$ ，且以 NaOH 水溶液鹼化並以 EtOAc 萃取。使用稀釋的 HCl 使水層酸化，得到固體物質，其經過濾且以水洗滌，得到 26.3 g 呈固體的標題產物。 1H

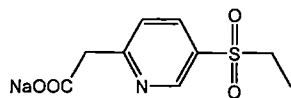
NMR (DMSO- d_6): 12.24 (bs, 1H), 7.24 (dd, $J = 2.0$ & 6.4 Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.95 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步驟 4: 2-(4-(乙基磺基)苯基)乙酸

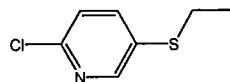


將 50%過氧化氫(15 ml)在 0°C 加入步驟 3 產物(12 g, 61.1 mmol)及五氧化二鈮(100 mg)於 CH₃CN (50 ml)之攪拌溶液中且在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物緩慢倒入冰水中且於 EtOAc 中萃取所得到的產物。將有機層蒸餾出，得到 10 g 呈固體的標題產物。¹H NMR (DMSO- d_6): 12.54 (bs, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

2-(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)乙酸鈉(IV-2)之製備

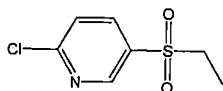


步驟 1: 2-氯-5-(乙基硫基)吡啶



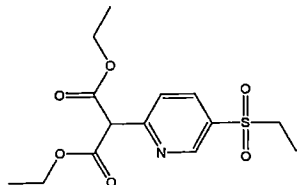
將 6-氯吡啶-3-胺(8.8 g, 68.5 mmol)於 DCE (25 ml)之溶液在 1 小時內加入二乙基二硫(16.91 ml, 137 mmol)、硝基第三丁基酯(12.21 ml, 103 mmol)於 DCE (25 ml)於 40°C 之攪拌溶液中。將反應混合物於 40°C 額外攪拌 1 小時且在室溫下攪拌 3 小時。以水稀釋反應混合物且將有機層分離，以稀釋的 HCl 且接著以水洗滌有機層。將有機層蒸餾出，得到粗產物，其經管柱純化(5% EtOAc 於己烷)得到標題產物。¹H NMR (DMSO- d_6): 8.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 2.8$ & 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步驟 2: 2-氯-5-(乙基磺基)吡啶



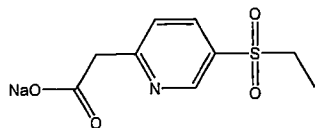
將過氧化氫(2.52 ml, 41.2 mmol)在-10°C加入步驟1產物(6.5 g, 37.4 mmol)、五氧化二鉬(100 mg)於CH₃CN (65 ml)之攪拌溶液中，將反應混合物在0°C額外攪拌30分鐘，接著以水及EtOAc稀釋之。將有機層分離且蒸餾出，得到標題產物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 2.8 & 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

步驟3: 2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)丙二酸二乙酯



將丙二酸二乙酯(5.38 ml, 35.3 mmol)在室溫下加入步驟2產物(6.6 g, 32.1 mmol)及Cs₂CO₃ (11.50 g, 35.3 mmol)於DMSO (30 ml)之攪拌溶液中，將反應混合物在90°C攪拌4小時。將混合物倒入水中且以EtOAc萃取。以水洗滌有機層且使其蒸餾出以得到粗產物，其經管柱純化(20% EtOAc於己烷)得到標題產物。¹H NMR (CDCl₃): 9.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 2.0 & 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.34-4.22 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 9H)。

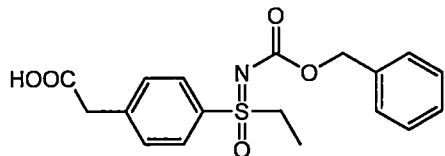
步驟 4: 2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙酸鈉



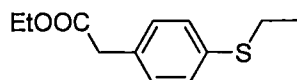
將NaOH (2.60 g, 65.1 mmol)於水(10 ml)之溶液加入步驟3產物(7.15 g, 21.71 mmol)於MeOH (30 ml)之攪拌溶液中，且在25-30°C攪拌3小時。使用冷凍乾燥器將溶劑混合物完全蒸發，得到標題化合物，其直接用於下一步驟中。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 2.4 & 8.4 Hz,

1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.51(s, 2H), 3.31 (q 2H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

2-(4-(N-((苯甲基氧基)羰基)乙基磺亞胺鹽基)苯基)乙酸(IV-3)之製備

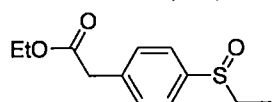


步驟 1: 2-(4-(乙基硫基)苯基)乙酸乙酯



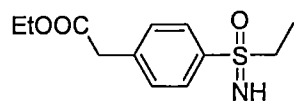
將硫酸二乙酯(3.66 ml, 28.0 mmol)在室溫下加入 2-(4-(乙基硫基)苯基)乙酸(5.0 g, 25.5 mmol)及 NaHCO_3 (3.21 g, 38.2 mmol)於 50 ml 丙酮之攪拌懸浮液中。使反應混合物回流 12 小時，將反應混合物倒入水中且以 EtOAc 萃取產物。將有機層蒸餾出以得到標題產物。 ^1H NMR (CDCl_3): 7.32-7.26 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.17 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.34-1.23 (m, 3H+3H)。

步驟 2: 2-(4-(乙基亞磺基)苯基)乙酸乙酯



將 50%過氧化氫(2.504 ml, 24.52 mmol)在 0°C 加入步驟 1 (5.0 g, 22.29 mmol)及五氧化二鈮(50 mg)於 CH_3CN (50 ml)之攪拌溶液中。將反應混合物攪拌 2 小時，接著將其倒入冰水中且以 EtOAc 萃取。將有機層蒸餾出，得到標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3): 7.59-7.57 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 1.31-1.19 (m, 3H+3H)。

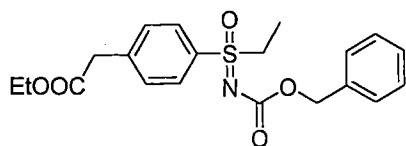
步驟 3: 2-(4-(乙基磺亞胺鹽基)苯基)乙酸乙酯



將疊氮化鈉(5.24 g, 81 mmol)在 0°C 加入步驟 2 產物(4.84 g, 20.14

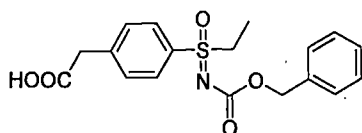
mmol)於氯仿(20 ml)之攪拌溶液中且接著緩慢加入硫酸(8.59 ml, 161 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。將氯仿由反應混合物中除去，且以 K_2CO_3 溶液將所得殘留物鹼化，接著以 DCM 萃取。使有機溶劑於 Na_2SO_4 上乾燥且蒸餾出，得到 1.2 g 標題產物。 1H NMR ($DMSO-d_6$): 7.84-7.80 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 4.2 (bs, 1H), 4.11 (q, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.08 (t, 3H)。

步驟 4: 2-(4-(N-((苯甲基氧基)羰基)乙基磺亞胺鹽基)苯基)乙酸乙酯



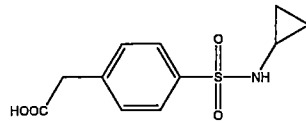
將氯甲酸苯甲基酯(1.534 ml, 5.17 mmol)在 0-10°C 加入步驟 3 產物 (1.2 g, 4.70 mmol)及吡啶(0.570 ml, 7.05 mmol)於 DCM (10 mL)之攪拌溶液中，且在此溫度攪拌 1 小時。以 DCM 稀釋反應混合物，且以稀釋的 HCl 洗滌。將粗產物經管柱純化(35% EtOAc 於己烷)，得到 700 mg 標題產物。ESI-MS (m/z): 390.35 ($M+H$)⁺。

步驟 5: 2-(4-(N-((苯甲基氧基)羰基)乙基磺亞胺鹽基)苯基)乙酸

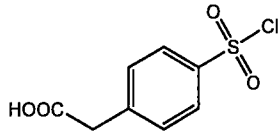


將 $LiOH \cdot H_2O$ (108 mg, 4.49 mmol)加入步驟 4 產物(700 mg, 1.797 mmol)於水(5 ml)及 THF (5 ml)之攪拌溶液中，且攪拌 5 小時。以水稀釋反應混合物、以稀釋的 HCl 酸化且以 EtOAc 萃取。以水洗滌有機層且於 Na_2SO_4 上乾燥，並蒸餾出以得到 500 mg 標題產物。 1H NMR ($DMSO-d_6$): 12.5 (bs, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 4.98 (q, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.58 (q, 2H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)乙酸(IV-4)之製備

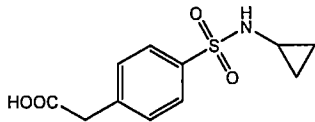


步驟 1: 2-(4-(氯磺醯基)苯基)乙酸



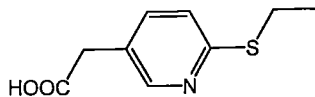
將苯基乙酸(25 g, 184 mmol)及氯磺酸(123 ml, 1836 mmol)之混合物冷卻至 0°C。將混合物在 0 °C 攪拌 1 小時且接著在室溫下攪拌 4 小時，將反應混合物倒入冰水中，使沉澱固體過濾且以水洗滌。將得到的固體乾燥且純化於氯仿中，得到標題化合物。

步驟 2: 2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)乙酸

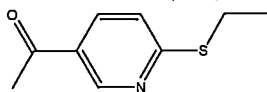


將步驟 1 產物(2.0 g, 8.52 mmol)加入環丙胺(0.973 g, 17.05 mmol)於 MeOH (10 ml)之冷卻於 0 °C 的攪拌溶液中。在減壓下使 MeOH 由反應混合物中蒸發，接著以水(10 ml)稀釋。將反應混合物冷卻且以稀釋的 HCl 酸化，得到固體產物，其於 EtOAc (20 ml)中萃取。使有機層於 Na₂SO₄ 上乾燥且蒸餾出，得到標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 12.49 (bs, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 0.61-0.59 (m, 2H), 0.47-0.44 (m, 2H)。

2-(6-(乙基硫基)吡啶-3-基)乙酸(V-1)之製備



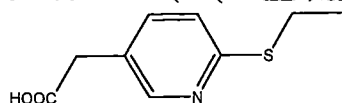
步驟 1: 1-(6-(乙基硫基)吡啶-3-基)乙-1-酮



將乙硫醇(0.214 ml, 2.89 mmol)、接著 1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮(300 mg,

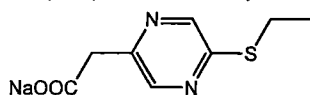
1.928 mmol)在0°C加入NaH (116 mg, 2.89 mmol)於DMF (2 ml)之攪拌懸浮液中，且在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物倒入冰水中且以 EtOAc 萃取粗產物，其進一步經管柱層析純化而得到 160 mg 標題產物。¹H NMR (CDCl₃): 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 2.4 & 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 0.8 & 8.4 Hz, 1H), 3.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 2: 2-(6-(乙基硫基)吡啶-3-基)乙酸

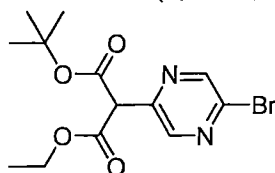


將得自步驟 1 的產物(2.5 g, 13.79 mmol)、嗎啉(1.32 ml, 15.17 mmol)及硫(0.486 g, 15.17 mmol)之混合物在 130°C 攪拌 7 小時。接著將濃縮的 HCl (30 ml)加入上述反應混合物中且使其回流 16 小時。使反應混合物於室溫冷卻，以 NaOH 水溶液鹼化且以 EtOAc 洗滌。將水層酸化且使得到的固體過濾並以水洗滌，得到呈固體之 1.5 g 標題產物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 12.5 (bs, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 2.4 & 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.27 (t, 3H)。

2-(5-(乙基硫基)吡啶-2-基)乙酸鈉(V-2)之製備



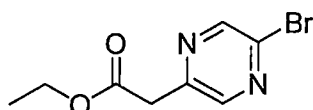
步驟 1: 2-(5-溴吡啶-2-基)丙二酸 1-(第三丁基)3-乙基酯



將 NaH (0.131 g, 5.46 mmol)在 0 °C 加入丙二酸第三丁基乙基酯 (0.879 g, 5.04 mmol)於 DMF (5 ml)之攪拌溶液中。將反應混合物在 0 °C 攪拌 30 分鐘，在 0 °C 逐部份加入 2,5-二溴吡啶(1 g, 4.20 mmol)，且將反應

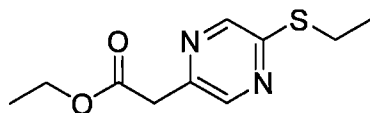
混合物在室溫下攪拌 2 小時。在起始物質完全轉換後，以 20 mL NH_4Cl 飽和水溶液稀釋反應混合物，且以 EtOAc (25 mL) 萃取產物。以鹽水洗滌有機層、於 Na_2SO_4 上乾燥且過濾。在減壓下除去溶劑得到呈棕色油的產物，其進一步經由管柱層析(20% EtOAc 於己烷)純化，得到黃色油的純產物。ESI-MS (m/z): 347. ($M+H$)⁺。

步驟 2 : 2-(5-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯



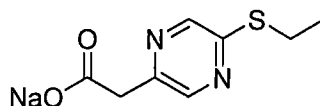
將 TFA (2.9 mL, 37.7 mmol) 在 0 °C 加入步驟 1 產物 (0.5 g, 1.448 mmol) 於 DCM (5 mL) 之攪拌溶液中且在 0-5 °C 攪拌 1 小時。在起始物質完全轉換後，以 DCM (20 mL) 稀釋反應混合物且以水洗滌。在減壓下將有機層蒸發，得到呈黃色油的粗產物，其不需進一步純化而用於下一步驟中。ESI-MS (m/z): 246.95 ($M+H$)⁺。

步驟 3 : 2-(5-(乙基硫基)吡啶-2-基)乙酸乙酯



將 NaH (0.054 g, 1.347 mmol) 在 0 °C 加入步驟 2 產物 (0.300 g, 1.224 mmol) 於 DMF (3 mL) 之攪拌溶液中，在 0 °C 添加乙硫醇 (0.11 mL, 1.469 mmol) 且將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。在起始物質完全轉換後，以 10 mL NH_4Cl 飽和溶液稀釋反應混合物，且以 EtOAc (15 mL) 萃取產物。以鹽水洗滌有機層、於 Na_2SO_4 上乾燥且過濾。在減壓下除去溶劑得到呈棕色油的產物，其進一步經由管柱層析(5% EtOAc 於己烷)純化，得到黃色油的純產物。ESI-MS (m/z): 226.65 ($M+H$)⁺。

步驟 4 : 2-(5-(乙基硫基)吡啶-2-基)乙酸钠

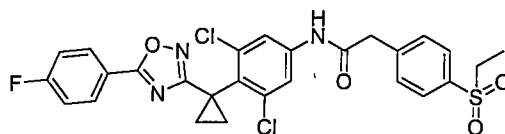


將 NaOH (0.093 g, 2.320 mmol) 在 25°C 加入步驟 3 產物 (0.210 g, 0.928 mmol) 於 THF (2 ml) 及水 (1 ml) 之攪拌溶液中。將反應混合物在 25°C 攪拌 1 小時。在起始物質完全轉換後，將 THF 自反應混合物中除去且以 2 ml 水稀釋，且將反應混合物冷凍乾燥，得到黃色固體之標題產物。¹H NMR (D₂O): 8.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.21 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 198.55 (M+H)⁺。

式(I)化合物之製備

實例 1

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



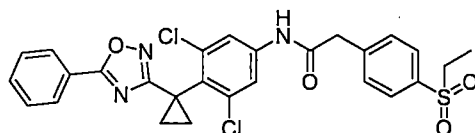
將中間物 **III-1** (150 mg, 0.412 mmol)、接著 DIPEA (0.144 ml, 0.824 mmol) 及 EDC.HCl (118 mg, 0.618 mmol) 加入中間物 **IV-1** (94 mg, 0.412 mmol) 及 HOBT (63 mg, 0.412 mmol) 於 DCM (5 ml) 之攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時，以 DCM 稀釋反應混合物，使 DCM 層分離且蒸餾出以得到粗產物，其經由製備性 HPLC 純化而得到標題產物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.61 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 574.80 (M+H)⁺。

經由使用實例 1 所述的方法中之適當起始物質及合適改良，包括如可能需要時之合適添加及/或刪減步驟，其完全在於熟習該項技術者之範

疇內，下列化合物係以類似方法製備。

實例 2

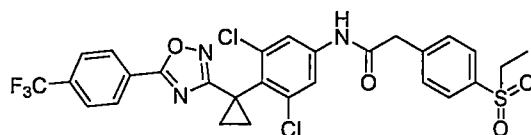
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-2**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.60 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.69-7.59 (m, 5H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.90 (bd, 2H), 1.54 (bd, 2H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 556.55 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 3

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備

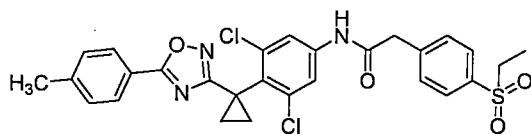


製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-3**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.63 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 624.05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 4

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(對甲苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備

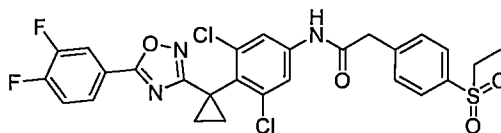
基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-4**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.62 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。
ESI-MS (m/z): 568.05 (M-H)。

實例 5

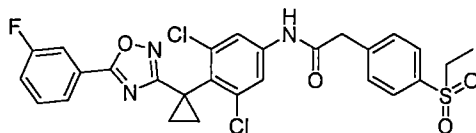
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-5**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.62 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。
ESI-MS (m/z): 592.00 (M+H) $^+$ 。

實例 6

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備

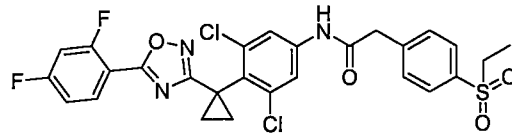


製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-6**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.63 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 4H), 7.75 (s, 2H), 7.67-7.57 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.28 (q,

$J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.90 (bd, 2H), 1.56 (bd, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H) • ESI-MS (m/z): 574.05 (M+H)⁺。

實例 7

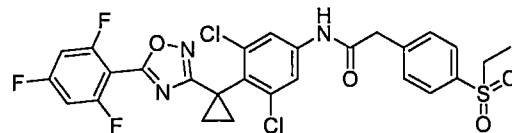
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-7**。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.63 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.61-7.59 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H) • ESI-MS (m/z): 592.00 (M+H)⁺。

實例 8

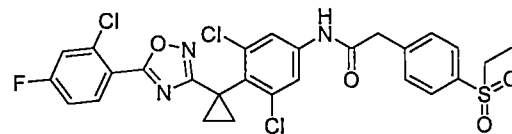
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-8**。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.62 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.61 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.54 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.87 (bd, 2H), 1.56 (bd, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H) • ESI-MS (m/z): 610.05 (M+H)⁺。

實例 9

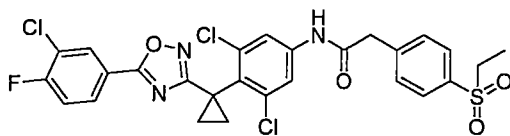
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-9**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.61 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.89 (bd, 2H), 1.55 (bd, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 608.50 (M+H)⁺。

實例 10

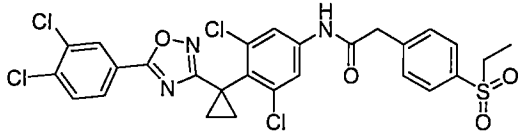
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-10**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.61 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 2.4 & 7.2 Hz, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.86 (dd, *J* = 2.0 & 6.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (bd, 2H), 1.54 (bd, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 609 (M+H)⁺。

實例 11

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備

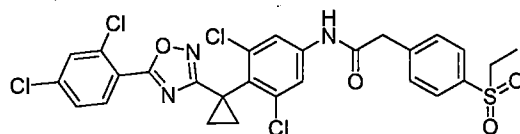


製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-11**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.61 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 2.0 & 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.28 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.09 (t, *J* =

7.2 Hz, 3H) 。 ESI-MS (m/z): 626.00 (M+H)⁺ 。

實例 12

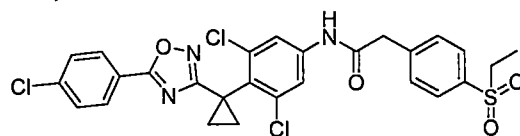
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-12** 。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.61 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.67 (dd, *J* = 2.0 & 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.90 (bd, 2H), 1.56 (bd, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) 。 ESI-MS (m/z): 626.00 (M+H)⁺ 。

實例 13

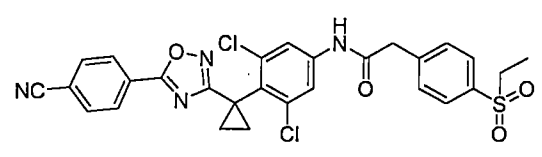
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-13** 。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.61 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.31 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.90 (bd, 2H), 1.54 (bd, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) 。 ESI-MS (m/z): 592.00 (M+H)⁺ 。

實例 14

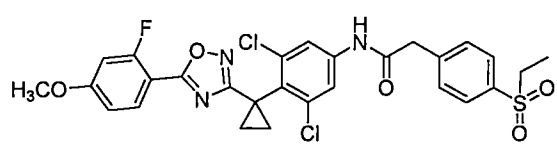
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-16**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.63 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91 (bd, 2H), 1.56 (bd, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。 ESI-MS (m/z): 581.05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 15

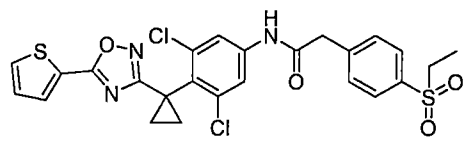
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-17**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.62 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 (dd, $J = 2.4$ & 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 2.4$ & 9.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。 ESI-MS (m/z): 604.05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 16

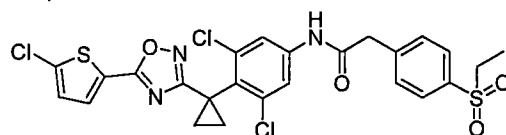
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(噻吩-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-18**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.62 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 562.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 17

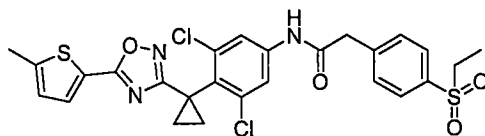
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(5-氯噻吩-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-19**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.61 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 3H), 7.74 (s, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.28 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 598.00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 18

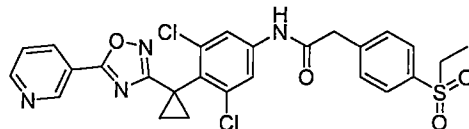
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(5-甲基噻吩-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-20**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.61 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 576.00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 19

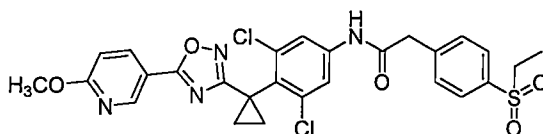
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-21**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.62 (s, 1H), 9.19-9.18 (m, 1H), 8.85-8.84 (m, 1H), 8.42-8.39 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.65-7.59 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 557.05 (M+H)⁺。

實例 20

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)乙醯胺之製備

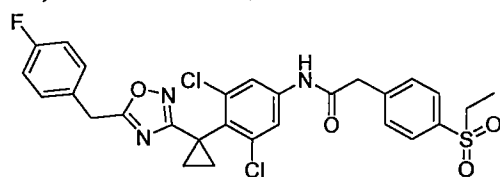


製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-22**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.62 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 2.4 & 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.31 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 587.05 (M+H)⁺。

實例 21

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)乙醯胺之製備

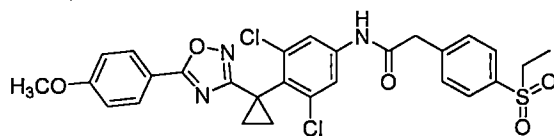
基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-24**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.59 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.3 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
ESI-MS (*m/z*): 586.05 (M-H)。

實例 22

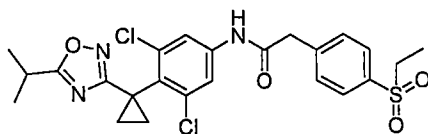
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-25**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.61 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 2.0 & 6.8 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 2.4 & 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
ESI-MS (*m/z*): 586.10 (M+H)⁺。

實例 23

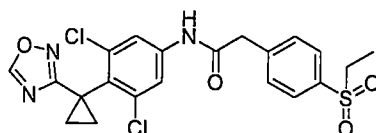
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-異丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-26**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.60 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2 & 6.8 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.27 (d, 6H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 520.90 (M-H)。

實例 24

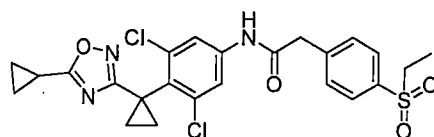
N-(4-(1-(1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二氯苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-27**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.60 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.6 & 6.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 478.0 (M-H)。

實例 25

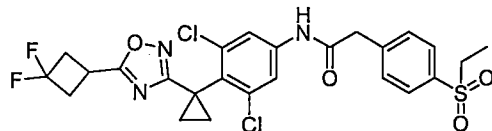
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-28**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.59 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 5H)。ESI-MS (*m/z*): 520.65 (M+H)⁺。

實例 26

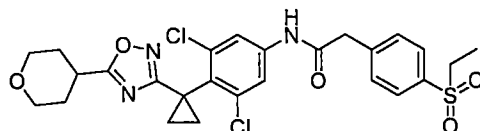
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-29**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.60 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.49-1.48 (m, 2H), 1.09 (t, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 570.05 (M+H)⁺。

實例 27

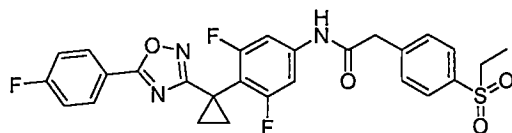
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-30**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.59 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (bd, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 3H), 1.92 (bd, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 565.05 (M+H)⁺。

實例 28

N-(3,5-二氟-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-31**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.65 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.85 (t, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 540.05 (M-H)。

實例 29

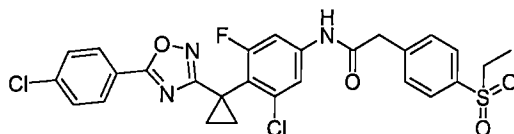
N-(3-氯-5-氟-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-32**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.65 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61-7.57 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.79 (bs, 2H), 1.48 (bs, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 558.05 (M+H)⁺。

實例 30

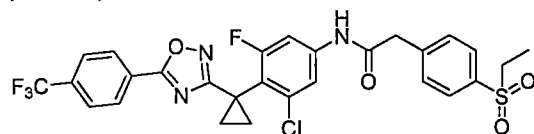
N-(3-氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-5-氟苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-33**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.65 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 2.0 & 6.8 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.80 (bs, 2H), 1.48 (bs, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 574.05 (M+H)⁺。

實例 31

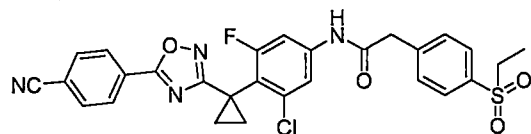
N-(3-氯-5-氟-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-34**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.65 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.86 (dd, $J = 1.6$ & 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.82 (bs, 2H), 1.51 (bs, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 608.45 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 32

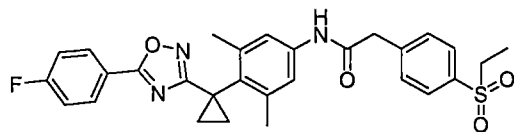
N-(3-氯-4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-5-氟苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-35**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.65 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.61-7.58 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.81 (bs, 2H), 1.50 (bs, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 565.10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 33

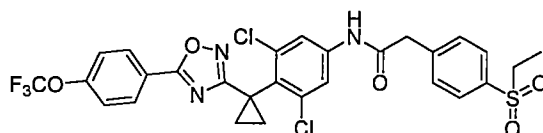
2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-N-(4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-36**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.15 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.32-1.30 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 534.15 (M+H)⁺。

實例 34

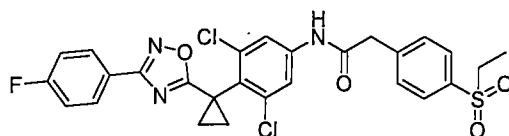
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-37**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.63 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 2.0 & 6.8 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.61-7.58 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 640.00 (M+H)⁺。

實例 35

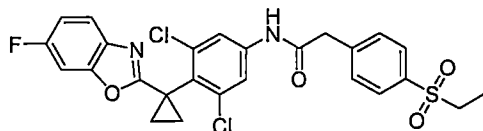
N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-38**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.64 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 574.00 (M+H)⁺。

實例 36

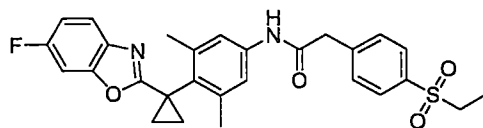
N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-39**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.64 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.63-7.59 (m, 4H), 7.2-7.1 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 547.65 (M+H)⁺。

實例 37

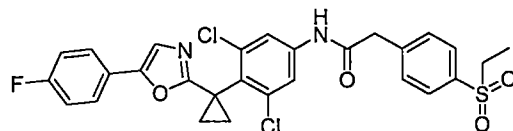
2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-N-(4-(1-(6-氟苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-40**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.17 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61-7.57 (m, 4H), 7.29 (s, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 6H), 1.91-1.89 (m, 2H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 507.15 (M+H)⁺。

實例 38

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備

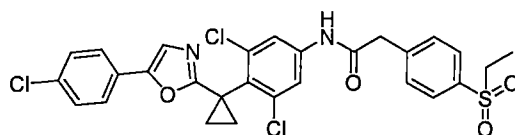


製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-41**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.62 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.61-7.57 (m, 4H), 7.44 (s, 1H),

7.27 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) 。 ESI-MS (m/z): 573.05 ($M+H$)⁺ 。

實例 39

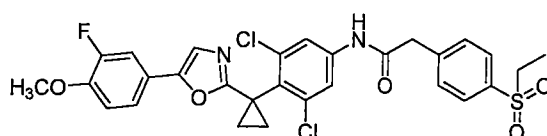
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)呔唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-42** 。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.66 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.61-7.48 (m, 4H+3H), 3.84 (s, 2H), 3.28 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.11 (t, 3H) 。 ESI-MS (m/z): 589.95 ($M+H$)⁺ 。

實例 40

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氟-4-甲氧基苯基)呔唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備

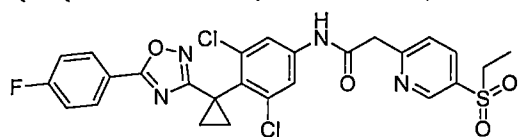


製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-43** 。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.62 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 2.0$ & 12.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 (t, 1H), 3.847 (s, 3H), 3.840 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) 。 ESI-MS (m/z): 603.60 ($M+H$)⁺ 。

實例 41

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-呔二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備

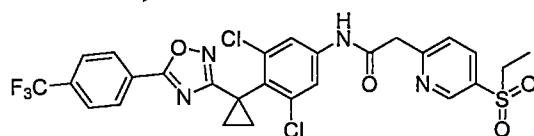
基)-2-(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)乙酰胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-1**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.69 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 2.4$ & 8.0 Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 575.05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 42

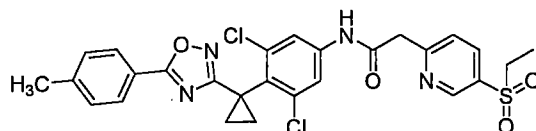
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)乙酰胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-3**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.69 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28-8.24 (m, 3H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 625.60 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 43

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(對甲苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)乙酰胺之製備

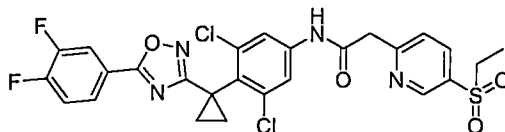


製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-4**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.69 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 2.4$ & 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$

Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.41 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.89-1.88 (m, 2H), 1.53-1.52 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ° ESI-MS (m/z): 571.05 ($M+H$)⁺ °

實例 44

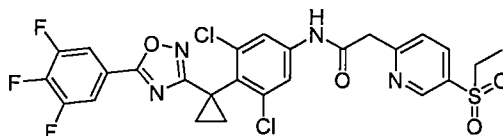
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-5** ° ¹H NMR (DMSO- d_6): 10.69 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 2.4$ & 8.0 Hz, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.72-7.68 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.43 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ° ESI-MS (m/z): 593.00 ($M+H$)⁺ °

實例 45

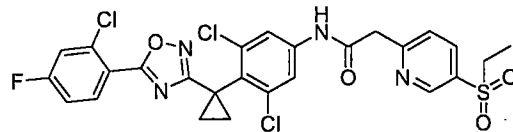
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4,5-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-23** ° ¹H NMR (DMSO- d_6): 10.69 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 2.4$ & 8.4 Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.43 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ° ESI-MS (m/z): 611.00 ($M+H$)⁺ °

實例 46

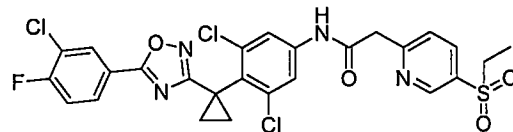
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-9**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.70 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 2.4 & 8.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 6 & 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 610.45 (M-H)。

實例 47

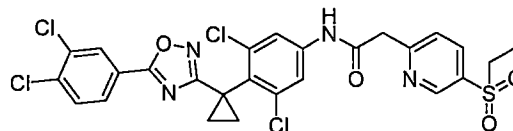
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-10**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.69 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 2.4 & 8.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 2.0 & 6.8 Hz, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.41 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.91 (bd, 2H), 1.55 (bd, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 609.00 (M+H)。

實例 48

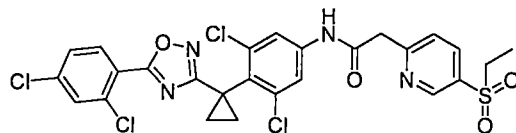
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-11**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.69 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 2.4$ & 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 2.0$ & 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.41 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.91 (bd, 2H), 1.56 (bd, 2H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 627.00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 49

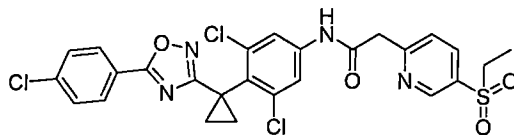
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-12**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.69 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 2.0$ & 8.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.41 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.90 (bd, 2H), 1.56 (bd, 2H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 626.95 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 50

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備

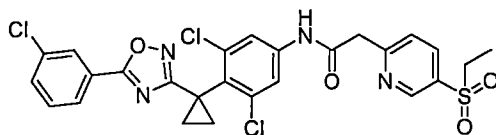


製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-13**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.68 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.3-8.2 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.72-7.67 (m, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.90 (bd,

2H), 1.55 (bd, 2H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ° ESI-MS (m/z): 592.95 (M+H)+ °

實例 51

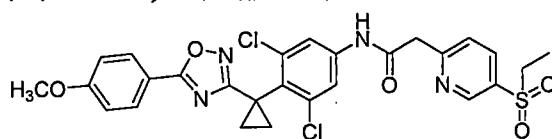
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-14** ° ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.69 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 2.4$ & 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ° ESI-MS (m/z): 593.00 (M+H)+ °

實例 52

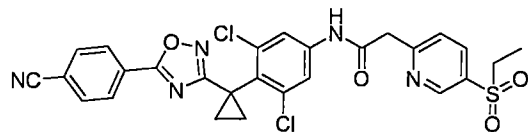
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-15** ° ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.68 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.88 (bd, 2H), 1.52 (bd, 2H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ° ESI-MS (m/z): 587.05 (M+H)+ °

實例 53

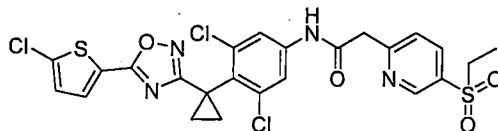
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-16**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.69 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.41 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.91 (bd, 2H), 1.57 (bd, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 582.05 (M+H)⁺。

實例 54

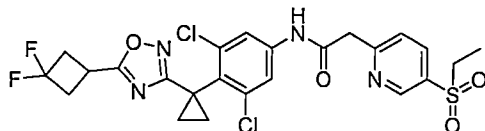
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(5-氯噻吩-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-19**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.68 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 2.4 & 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 598.95 (M+H)⁺。

實例 55

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備

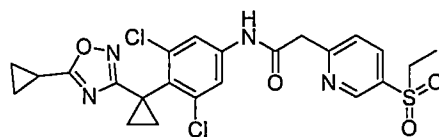


製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-29**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.67

(s, 1H), 8.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 2.4$ & 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 3.0-2.90 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.77-1.49 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) 。 ESI-MS (m/z): 571.05 ($M+H$)⁺ 。

實例 56

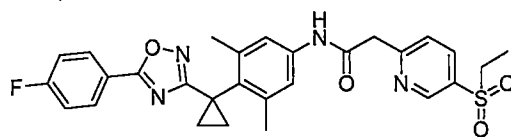
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-28** 。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.64 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 2.8$ & 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.73-1.72 (m, 2H), 1.43-1.42 (m, 2H), 1.20-1.17 (m, 2H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.05-1.04 (m, 2H) 。 ESI-MS (m/z): 520.90 ($M-H$)⁻ 。

實例 57

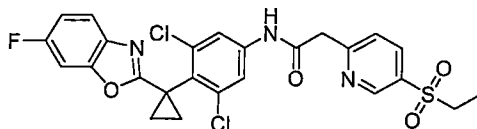
2-(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)-N-(4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-36** 。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.20 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 2.4$ & 8.4 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.28 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.33-1.32 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) 。 ESI-MS (m/z): 535.15 ($M+H$)⁺ 。

實例 58

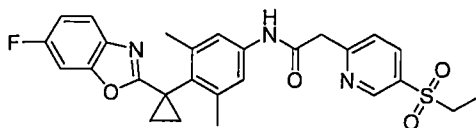
N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-39**。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.70 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.05-2.04 (bd, 2H), 1.63 (bd, 2H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。 ESI-MS (m/z): 548.00 ($M+H$) $^+$ 。

實例 59

2-(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)-N-(4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺之製備

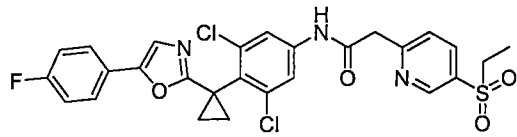


製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-40**。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.22 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 2.4$ & 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.43 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.43-1.42 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。 ESI-MS (m/z): 508.15 ($M+H$) $^+$ 。

實例 60

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備

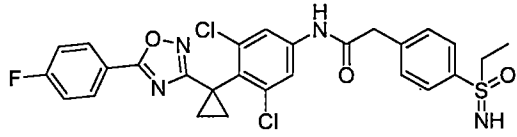
鹽基)吡啶-2-基)乙鹽胺之製備



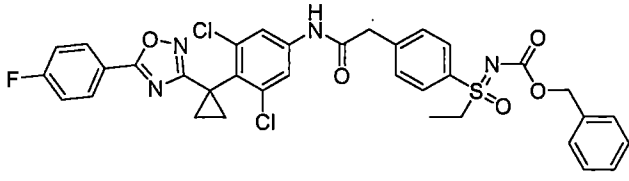
製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-41**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.69 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.43 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 574.10 (M+H)⁺。

實例 61

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺鹽基)苯基)乙鹽胺之製備

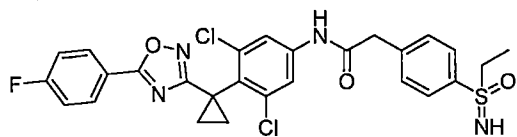


步驟 1: ((4-(2-((3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)胺基)-2-側氧基乙基)苯基)(乙基)(側氧基)-γ⁶-硫亞基(sulfanylidene))胺基甲酸苯甲基酯



製備係使用中間物 **IV-3** 及中間物 **III-1**，其使用如實例 1 所述類似的過程且直接用於下一步驟。

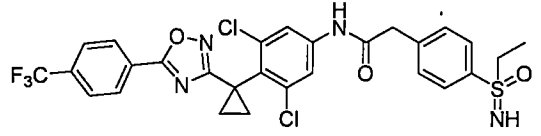
步驟 2: N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺鹽基)苯基)乙鹽胺



將步驟1產物(250 mg, 0.353 mmol)在0°C緩慢加入硫酸(1 mL)中且在室溫下攪拌1小時。以K₂CO₃溶液鹼化反應混合物且以EtOAc萃取。使有機層於Na₂SO₄上乾燥且蒸餾出以得到粗產物。將粗產物經由製備性HPLC純化，得到90 mg純產物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.61 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.21 (q, *J* = 6.8 Hz 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 573.95 (M+H)⁺。

實例 62

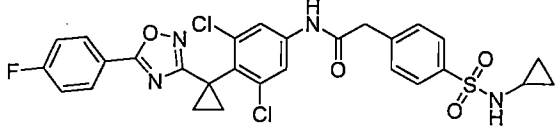
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-3** 及中間物 **III-3**，其使用如實例 61 所述類似的過程。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.62 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.21 (q, *J* = 7.2 Hz 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 623.00 (M+H)⁺。

實例 63

2-(4-(N-環丙基胺磺基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)乙醯胺之製備

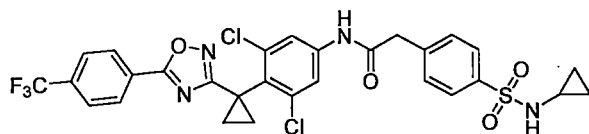


製備係使用中間物 **IV-4** 及中間物 **III-1**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.61 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.90 (bd, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H),

7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 0.49-0.39 (m, 4H) ° ESI-MS (m/z): 599.05 (M-H) °

實例 64

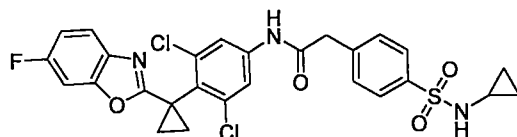
2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-4** 及中間物 **III-3** ° ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.62 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (bd, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.2-2.1 (m, 1H), 1.92 (bd, 2H), 1.56 (bd, 2H), 0.46-0.37 (m, 4H) ° ESI-MS (m/z): 649.05 (M-H) °

實例 65

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)乙醯胺之製備

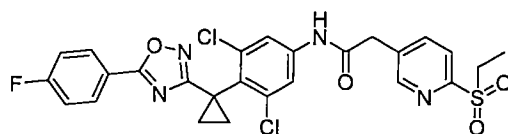


製備係使用中間物 **IV-4** 及中間物 **III-39** ° ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.62 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.2-7.1 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.06-2.04 (m, 3H), 1.63-1.62 (m, 2H), 0.48 (m, 2H), 0.38 (m, 2H) ° ESI-MS (m/z): 574.50 (M+H)+ °

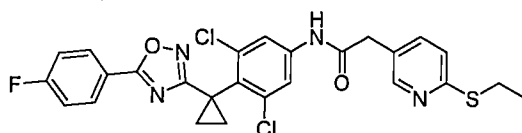
實例 66

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)乙醯胺

基)-2-(6-(乙基磺基)吡啶-3-基)乙醯胺之製備

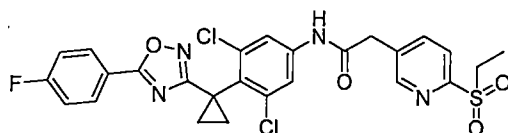


步驟 1: N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺基)吡啶-3-基)乙醯胺



製備係使用中間物 **V-1** 及中間物 **III-1**，其使用如實例 1 所述類似的過程。ESI-MS (m/z): 543.05 (M+H)⁺。

步驟 2: N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺基)吡啶-3-基)乙醯胺



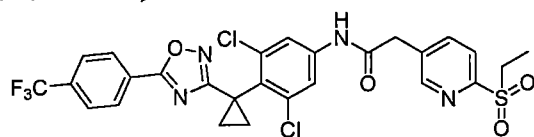
將過一硫酸氫鉀(oxone)(0.204 g, 0.331 mmol)加入步驟 1 產物(60 mg, 0.110 mmol)於丙酮(5 ml)及水(2 ml)之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌 3 小時。以 EtOAc 稀釋反應混合物、以水洗滌且在減壓下蒸發，得到呈固體之標題產物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.66 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 4H), 7.74 (s, 2H), 7.45 (t, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.89 (m, 2H), 1.54-1.53 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 575.50 (M+H)⁺。

經由使用實例 66 所述的方法中之適當起始物質及合適改良，包括如可能需要時之合適添加及/或刪減步驟，其完全在於熟習該項技術者之範疇內，下列化合物係以類似方法製備。

實例 67

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺基)吡啶-3-基)乙醯胺

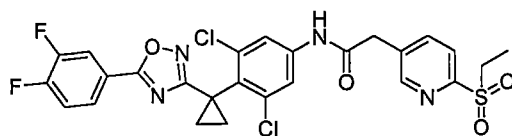
基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **V-1** 及中間物 **III-3**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.67 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。
ESI-MS (*m/z*): 625.05 (M+H)⁺。

實例 68

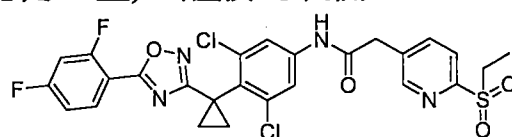
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **V-1** 及中間物 **III-5**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.66 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.72-7.65 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
ESI-MS (*m/z*): 593.65 (M+H)⁺。

實例 69

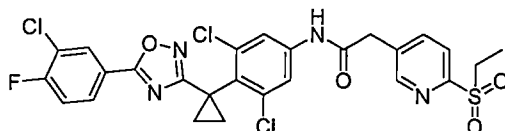
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **V-1** 及中間物 **III-7**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.65 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 593.00 (M+H)⁺。

實例 70

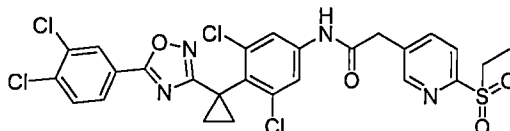
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **V-1** 及中間物 **III-10**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.67 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 2.0 & 6.8 Hz, 1H), 8.11-8.03 (m, 3H), 7.74 (s, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 609.00 (M+H)⁺。

實例 71

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺之製備

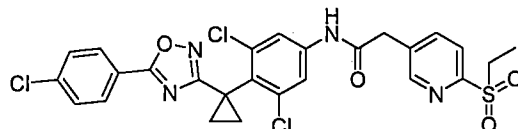


製備係使用中間物 **V-1** 及中間物 **III-11**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.67 (s, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.11-7.99 (m, 3H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 626.95

(M+H)⁺。

實例 72

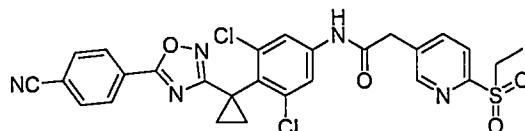
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **V-1** 及中間物 **III-13**。¹H NMR (CDCl₃): 8.74 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 3H), 7.97 (dd, *J* = 2.0 & 8 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.44 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 593.00 (M+H)⁺。

實例 73

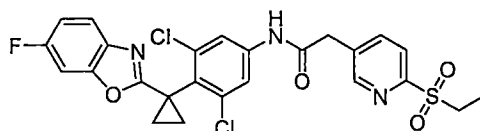
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **V-1** 及中間物 **III-16**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.67 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 2.0 & 6.8 Hz, 2H), 8.11-8.03 (m, 4H), 7.74 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS (*m/z*): 582.05 (M+H)⁺。

實例 74

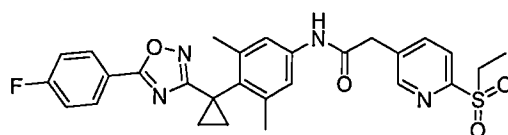
N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **V-1** 及中間物 **III-39**。 ^1H NMR (CDCl_3): 9.62 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 2.0$ & 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.48 (dd, $J = 4.8$ & 8.8 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.43 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.23-2.20 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。 ESI-MS (m/z): 548.00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 75

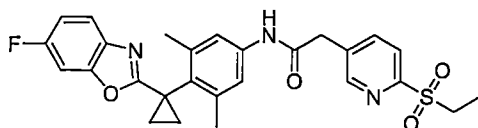
2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)-N-(4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **V-1** 及中間物 **III-36**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.19 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 3H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.33-1.30 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。 ESI-MS (m/z): 535.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 76

2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)-N-(4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺之製備

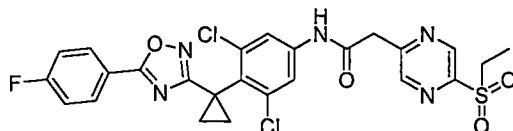


製備係使用中間物 **V-1** 及中間物 **III-40**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.22 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 3.6$ & 8.4 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.46 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。 ESI-MS (m/z):

508.15 (M+H)⁺。

實例 77

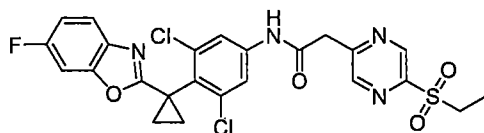
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **V-2** 及中間物 **III-1**。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.72 (s, 1H), 9.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.51 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.90 (bd, 2H), 1.54 (bd, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。⁺ESI-MS (*m/z*): 576.95 (M+H)⁺。

實例 78

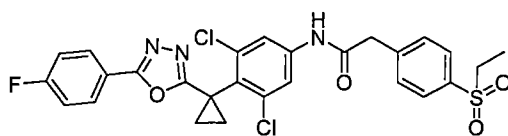
N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **V-2** 及中間物 **III-39**。¹H NMR (CDCl₃): 9.61 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 2.4 & 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。⁺ESI-MS (*m/z*): 549.55 (M+H)⁺。

實例 79

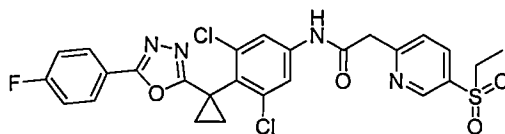
N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



製備係使用中間物 **IV-1** 及中間物 **III-44**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.65 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 574.05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 80

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備

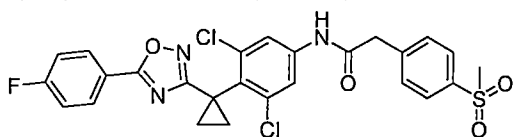


製備係使用中間物 **IV-2** 及中間物 **III-44**。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.71 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 2.0$ & 8.0 Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 575.45 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

下列化合物可經由如上所述類似之過程製備，其反應、反應條件、試劑及試劑的量之適當變化係在熟習該項技術者之範疇內。

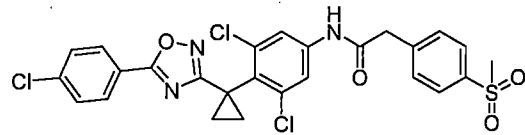
實例 81

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



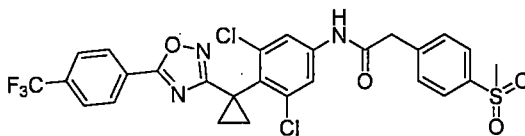
實例 82

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



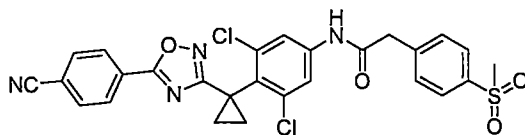
實例 83

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



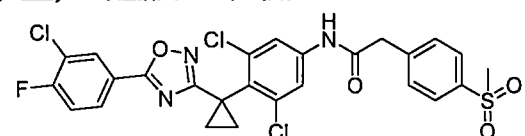
實例 84

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



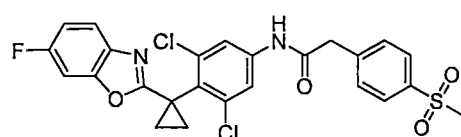
實例 85

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



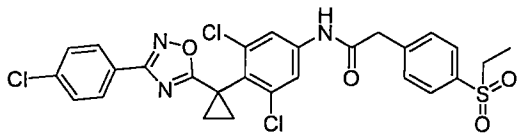
實例 86

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



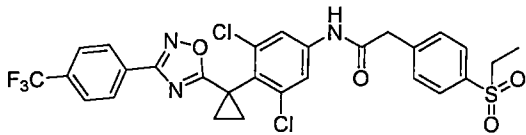
實例 87

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



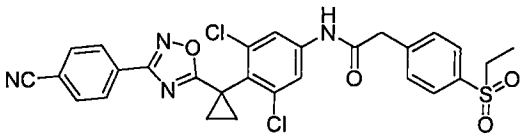
實例 88

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



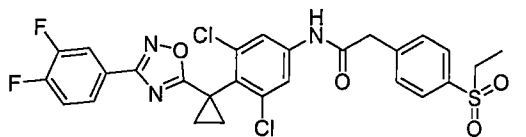
實例 89

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



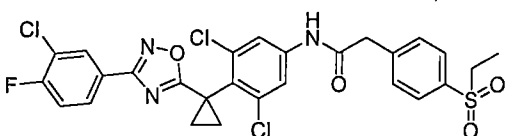
實例 90

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



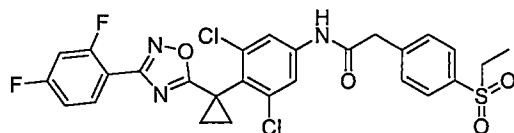
實例 91

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



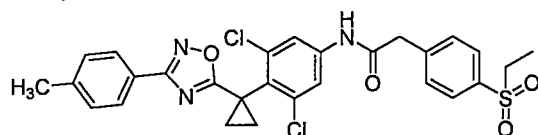
實例 92

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



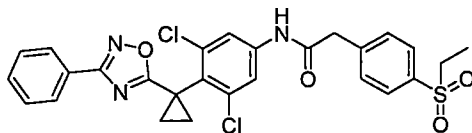
實例 93

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(對甲苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



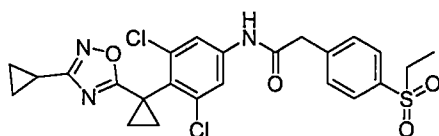
實例 94

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



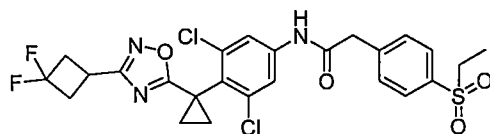
實例 95

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



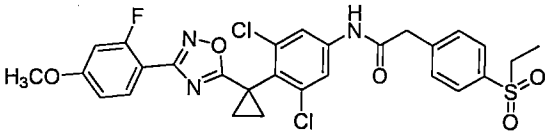
實例 96

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



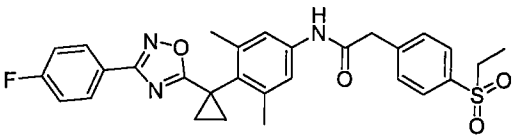
實例 97

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



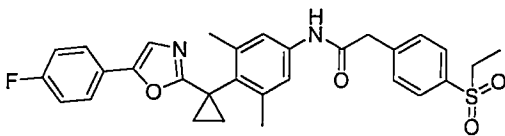
實例 98

2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-N-(4-(1-(3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺之製備



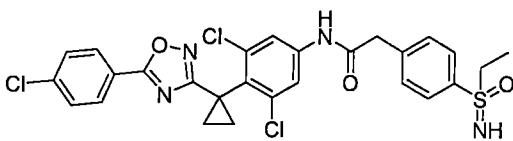
實例 99

2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-N-(4-(1-(5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺之製備



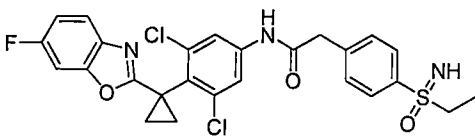
實例 100

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺基)苯基)乙醯胺之製備



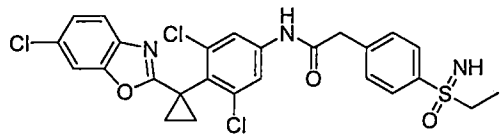
實例 101

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺基)苯基)乙醯胺之製備



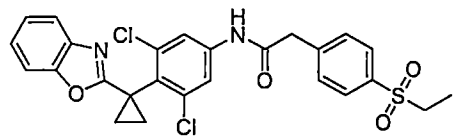
實例 102

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氯苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺
亞胺鹽基)苯基)乙醯胺之製備



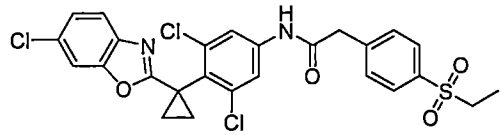
實例 103

N-(4-(1-(苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)-3,5-二氯苯基)-2-(4-(乙基磺
基)乙醯胺之製備



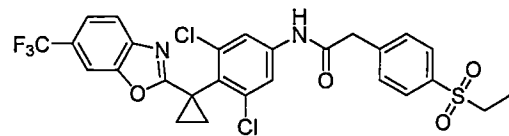
實例 104

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氯苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺
鹽基)苯基)乙醯胺之製備



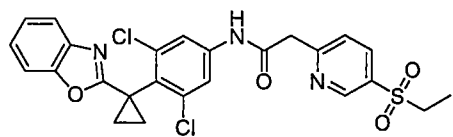
實例 105

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-(三氟甲基)苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)苯
基)-2-(4-(乙基磺鹽基)苯基)乙醯胺之製備



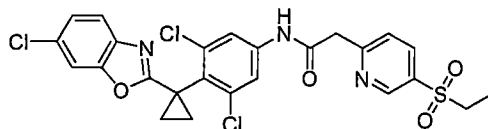
實例 106

N-(4-(1-(苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)-3,5-二氯苯基)-2-(5-(乙基磺
吡啶-2-基)乙醯胺之製備



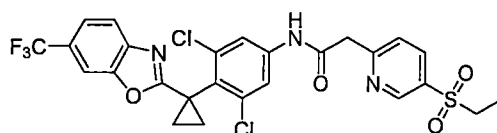
實例 107

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氯苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



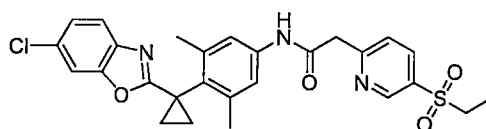
實例 108

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-(三氟甲基)苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



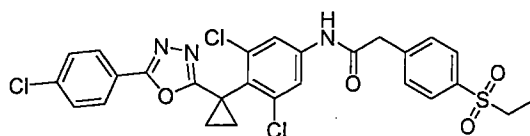
實例 109

N-(4-(1-(6-氯苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)-2-(5-(乙基磺基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備



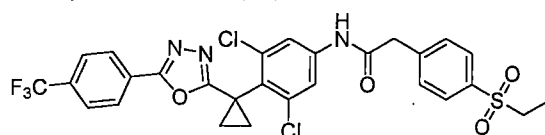
實例 110

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺基)苯基)乙醯胺之製備



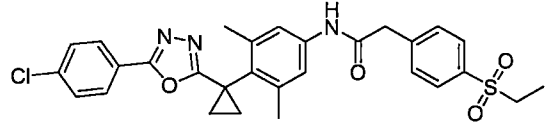
實例 111

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺基)苯基)乙醯胺之製備



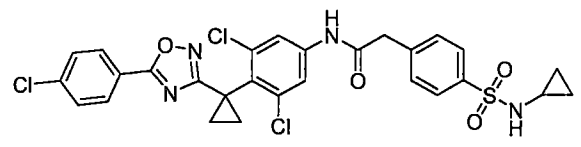
實例 112

N-(4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



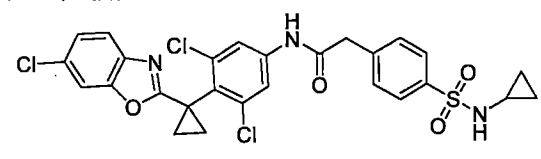
實例 113

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)乙醯胺之製備



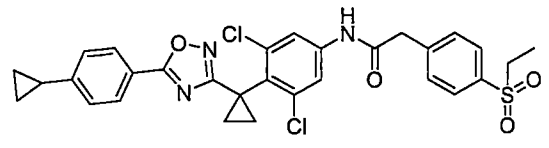
實例 114

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)乙醯胺之製備



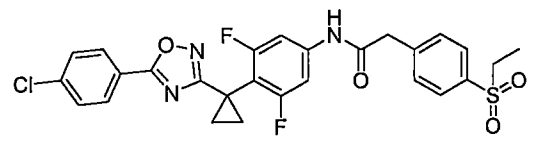
實例 115

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-環丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



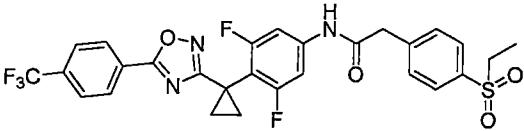
實例 116

N-(4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二氟苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



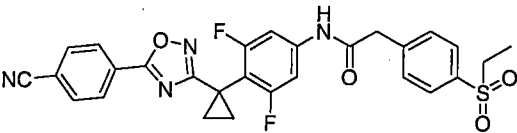
實例 117

N-(3,5-二氟-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



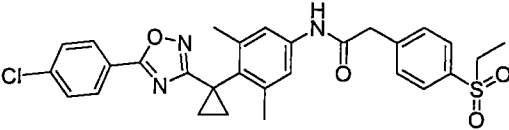
實例 118

N-(4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二氟苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



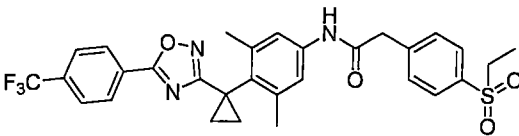
實例 119

N-(4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



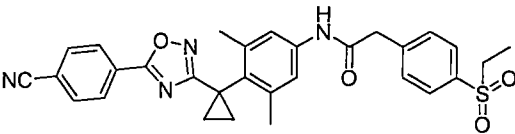
實例 120

N-(3,5-二甲基-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



實例 121

N-(4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺之製備



體外活性：

5XRORE 為主的螢光素酶分析：

人類 ROR γ t (*hROR γ t*)抑制劑係於 RORE (ROR γ t 反應元件)為主的螢光素酶分析中篩選，其藉由 5X RORE (ROR γ t 反應元件的 5 個銜接重複本 (tandem repeats)及全長人類 ROR γ t 一起於 COS-7 細胞中之瞬時轉染。COS-7 細胞係在 2mM 麩醯胺酸及 1X 丙酮酸鈉之存在下維持呈單層於完全 DMEM (高葡萄糖)培養基中。轉染之前一天，15000 個細胞係接種於 100 μ l 不含抗生素的培養基之 96 凹槽細胞培養盤中，且在 37 °C 於含 5% CO₂ 之潮濕箱 O/N 中培養。在轉染之前，以新鮮的完全生長培養基餵養細胞且使其培養直到添加轉染複合物為止。用於必要數目凹槽之轉染複合物係製備自 pGL2-啟動子-5XRORE-Luc 質體、pcDNA3.1 (+)-*hROR γ t* 表現質體、p β -GAL 質體(轉染對照組)及 Lipofectamine 3000 (Invitrogen)。將 50 μ l 轉染複合物加入 100 μ l 完全培養基於各自凹槽中、溫和混合且使平盤在 37°C 於含 5% CO₂ 之潮濕箱中培養 5-6 小時。在 5 小時轉染後，將凹槽內容物通風，且在 37°C 於含 5% CO₂ 之潮濕箱中於不含血清、具有最終 DMSO 濃度 0.2%之培養基中以增加濃度的 ROR γ t 反向激動劑處理細胞 18-20 小時。次日，將細胞溶解且分別使用 Promega's 螢光素酶分析系統及內部製得的 β -GAL 分析緩衝液分析溶解物之螢光素酶及 β -GAL 活性。以 β -GAL 使螢光素酶訊號常態化且以相關於 10 nM 對照組配體之活性測定%活性。

本發明化合物所顯現之以在 100 nM 濃度時的%抑制形式的 ROR γ t 抑制活性被發現非常良好。所選擇的化合物之 IC₅₀ 接著係藉由%活性之非線性回歸分析而測定，針對化合物濃度作圖(表 4)。

人類 IL-17 抑制分析：

將周邊血液單核細胞(PBMCs)自健康志願者中分離出來且進行 T 細胞極化分析。將兩百萬個 PBMCs 置於塗覆抗-CD3 (Biolegend, US)的 96-凹槽平盤中，且將 1µg/mL 抗-CD28 (Biolegend, US)以及 ROR γ t 抑制劑或媒劑對照組一起加入，並在 37°C 及 5% CO₂ 下培養 72 小時。在培養時間最終時，將上清液收集並使用三明治效速免疫分析法(Mabtech AB, Sweden)分析分泌的 IL-17。使用 Graphpad Prism 分析結果，且取得測試化合物之最大抑制一半的濃度(IC₅₀)(表 4)。

表 4：螢光素酶及 IL-17 分析中所選擇化合物之 IC₅₀ 值。

實例	Luc IC ₅₀ (nM)	IL17 IC ₅₀ (nM)
1	2.1	6.6
2	7	25
3	8.5	38.3
4	1.46	15
5	5.6	17
6	3.4	35
7	8.7	10.4
8	11	2.7
9	8.9	9.2
10	6.8	9.4
11	15.9	14.7
12	5.9	10.6
13	8.9	27.2

14	1.3	9.5
15	5.7	27
16	0.9	42
17	1.9	6
18	3.9	23.7
19	1.58	27
20	15.75	11.3
23	1.4	21
25	1.5	14
26	2.5	7.3
27	12.98	10.8
28	5.8	41.6
29	19.41	19
31	12.6	50
32	5.96	18
33	20.18	24
35	2.3	12
36	2.44	19
38	1.5	23
39	22.54	22
41	0.76	15.5
44	10.3	43
46	12.86	17.1
47	10.1	17.9

48	10.5	38.9
49	4.7	17
50	14.5	30
51	12.12	16
53	1.9	48
58	3.4	23.3
61	9.2	35
63	11	18
64	15.9	63
65	2.4	6
68	9.6	42.7
69	6.4	22.4
70	17	22
71	15.7	32
72	20	20.8
73	17.6	23.4
74	23.9	23.8
78	7.9	47.3
79	12.3	39

上述結果顯示當與表 1 中所示的化合物 A 及 B 比較時，本發明之化合物於螢光素酶及 IL-17 分析二者中已顯現極大增進的活性。此活性之進一步確認係藉由評估所選擇化合物於動物模式中其等體內活性而達成。

體內活性：

在EAE小鼠模型中之效果：

EAE係於C57BL/6野生型小鼠中經由在背上四個部位以200 µg/小鼠之於含補充5 mg/ml結核分枝桿菌(菌株H37Ra)的IFA乳劑之MOG胜肽皮下(s.c.)注射而誘發。溶解於PBS之百日咳毒素係以200 ng/小鼠在免疫接種(第0天)之時及48小時之後經腹膜內(i.p.)注射。以0-5等級將小鼠每日評分。0，無臨床疾病；1，跛行/鬆弛尾巴；2，中等後肢虛弱；3，後肢完全癱瘓；4，完全後肢癱瘓，帶有部份前肢癱瘓；5，死亡。當實驗進行時，所有小鼠為6-10週年齡，測試化合物或其媒劑係由第0天至第20天經口投予。

當口服給予50 mg/kg BID時，所選擇的化合物已顯示臨床分數>90%之抑制。

在膠原誘發的關節炎模型中之效果

以天然牛第II型膠原(Chondrex, Redmond, WA)與佛氏(Freund's)完全佐劑以2:1的比例混合在第0及21天時於尾巴基部皮下注射雄性DBA1j(8至12-週大)的小鼠。觀察動物臨床分數且將類似分數分派為不同群組，接著投藥給小鼠且測定臨床分數3週。關節炎程度係根據每腳掌0-4之臨床分數而測定且對所有四隻腳掌總結。

當口服給予30 mg/kg BID時，所選擇的化合物已顯示臨床分數75%之降低。

在咪喹莫特(imiquimod)誘發的牛皮癬模型之效果

以咪喹莫特(IMQ)乳霜(5%)或油(petroleum)(非發炎性惰性乳霜)處理C57BL/6j雄性小鼠(在試驗起始時8-10週大)。在施用IMQ乳霜於皮膚上之前將小鼠麻醉，測試化合物或其媒劑係在IMQ施用之前一小時經口投予。處理在第0天開始且每天兩次持續6天，針對皮膚紅斑及剝落將小鼠每日評分，在施用IMQ之前使用工程師測徑器(Incyte)每日測量耳朵厚度。

當口服給予 3 mg/kg BID 時，所選擇的化合物已顯示耳朵厚度 40% 之降低。

應用習用技術提供醫藥組成物。較佳地，組成物係呈含有有效量的活性成分(亦即根據本發明的式(I)化合物)之單位劑型。

在醫藥組成物及其單位劑型中活性成分(亦即根據本發明的式(I)化合物)之量可視特別施用方法、特別化合物之效力及所欲濃度而改變及廣泛調整。通常，活性成分之量將介於組成物重量計之0.5%至90%範圍間。

在具體實例之一中，本發明之式(I)可與一或多種合適的醫藥活性劑共同投予。在一特別具體實例中，本發明之醫藥組成物可與一或多種其他治療化合物或佐劑共同投予或可包括一或多種其他治療化合物或佐劑，例如但不限於其他(1) TNF- α 抑制劑；(2)非選擇性 COX-1/COX-2 抑制劑；(3) COX-2 抑制劑；(4)用於發炎性疾病及自體免疫疾病之其他藥劑，包括葡萄糖皮質素、胺甲喋呤、來氟米特(leflunomide)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、環孢黴素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、青黴胺(penicillamine)、布西拉明(bucillamine)、阿克他利(actarit)、咪唑立濱(mizoribine)、氯苯札利(lobenzarit)、環索奈德(ciclesonide)、羥氯喹(hydroxychloroquin)、d-青黴胺、硫代蘋果酸(aurothiomalate)、金諾芬(auranofin)或非經腸胃或經口之金、環磷醯胺、Lymphostate-B、BAFF/APRIL 抑制劑及 CTLA-4-Ig 或其模擬物，(5)白三烯生物合成抑制劑、5-脂肪加氫酶抑制劑或 5-脂肪加氫酶活化蛋白(FLAP)拮抗劑；(6) LTD4 受體拮抗劑；(7) PDE4 抑制劑；(8)抗組織胺 H1 受體拮抗劑；(9) α_1 及 α_2 -腎上腺素受體激動劑；(10)抗膽鹼劑；(11) β -腎上腺素受體激動劑；(12) 類胰島素生長因子第 I 型(IGF-I)模擬物；(13)醣皮質類固醇；(14)激酶抑制劑，例如 Janus 激酶抑制劑(JAK 1 及/或 JAK2 及/或 JAK3 及/或 TYK2)、p38

MAPK 及 IKK2；(15) B-細胞標靶生物劑，例如利妥昔單抗(rituximab)；(16) 選擇性共同刺激調節劑，例如阿巴西普(abatacept)；(17) 介白素抑制劑，例如 IL-1 抑制劑，阿那白滯素(anakinra)，IL-6 抑制劑，托珠單抗(tocilizumab)，及 IL12/IL23 抑制劑，優特克單抗(ustekinumab)。本發明之化合物也可與抗-IL17 抗體組合以得到對於治療發炎性及自體免疫疾病之加成/協乘性反應。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

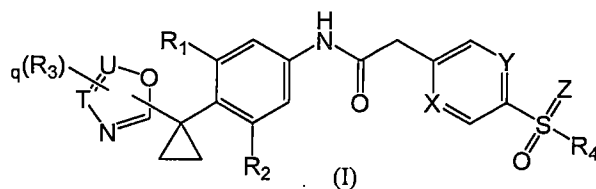
無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

1. 一種具有通式(I)結構之化合物，



其中

R_1 及 R_2 各獨立地選自鹵素及(C₁-C₃)烷基；

R_3 係選自氫、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₆-C₁₀)雜芳基、(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₆)雜環基；

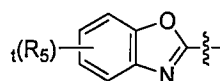
R_4 係選自(C₁-C₃)烷基、-NHR₆；

X 及 Y 各獨立地選自 CH 或 N 原子；

Z 係選自 NH 或 O 原子；

T 及 U 各獨立地選自 C 或 N 原子，其限制條件為 T 及 U 二者不可同時為 N 原子，

當 R_3 為苯基且 T 及 U 二者代表碳，則 T 及 U 可與苯基環稠合以形成下式基團；



R_5 係選自氫、羥基、氰基、鹵素、鹵基(C₁-C₆)烷基、視情況經(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆ 烷基)、(C₃-C₆)環烷基取代；

R_6 為(C₃-C₆)環烷基；

當 R_3 為經取代時， R_3 上的取代基係選自包含下列之群組：氫、羥基、氰基、鹵素、-OCF₃、鹵基(C₁-C₆)烷基、視情況經取代之(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆ 烷基)、(C₃-C₆)環烷基；

q 代表 1-2 之整數；

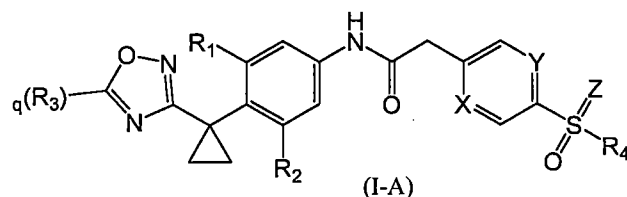
t 代表 1-4 之整數。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 N、O、T 及 U 所形成之環係選自 1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噁唑及苯甲噁唑。

3. 如請求項 1 之化合物，其中烷基上的取代基係獨立地選自羥基、-COOH、氰基、鹵烷基、芳基、雜芳基及環烷基。

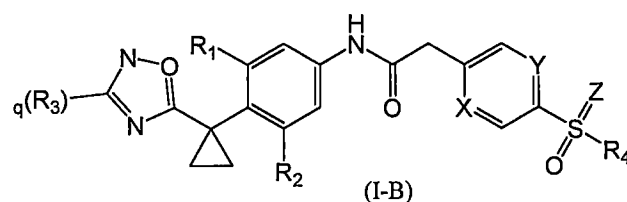
4. 如請求項 1 之化合物，其中 R_3 所使用之烷基為異丙基， R_3 所使用之芳基為苯基， R_3 所使用之雜芳基為吡啶， R_3 所使用之環烷基為環丙基， R_3 所使用之雜環基為四氫吡喃。

5. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係具有式(I-A)：



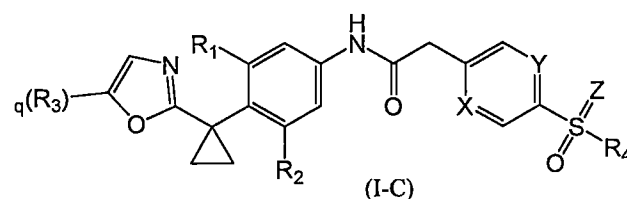
或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、X、Y 及 Z 係如請求項 1 中所請求者。

6. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係具有式(I-B)：



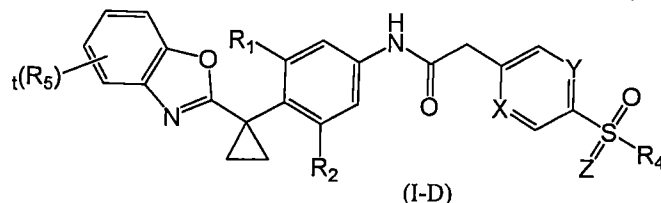
或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、X、Y 及 Z 係如請求項 1 中所請求者。

7. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係具有式(I-C)：



或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 、 Y 及 Z 係如請求項 1 中所請求者。

8. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係具有式(I-D)：



或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 、 Y 及 Z 係如請求項 1 中所請求者。

9. 如請求項 1 之化合物，其係選自下列組成之群組：

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(對甲苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(噻吩-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(5-氯噻吩-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(5-甲基噻吩-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-異丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二氯苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氟-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3-氯-5-氟-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3-氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-5-氟苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3-氯-5-氟-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3-氯-4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-5-氟苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-N-(4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-N-(4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氟-4-甲氧基苯基)噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(對甲苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)

基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4,5-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯

基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯

基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯

基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯

基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯

基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(5-氯噻吩-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺

醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-N-(4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基) 苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)-N-(4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺醯基(sulfonimidoyl))苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺醯基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯

基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；
 N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；
 N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；
 N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；
 N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；
 N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；
 N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)乙醯胺；
 2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)-N-(4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；
 2-(6-(乙基磺醯基)吡啶-3-基)-N-(4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；
 N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；
 N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；
 N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；
 N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基

磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(對甲苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(3,3-二氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-N-(4-(1-(3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

2-(4-(乙基磺醯基)苯基)-N-(4-(1-(5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺亞胺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)-3,5-二氯苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)

苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-(三氟甲基)苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)-3,5-二氯苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氯苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(6-(三氟甲基)苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(4-(1-(6-氯苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)-2-(5-(乙基磺醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)乙醯胺；

2-(4-(N-環丙基胺磺醯基)苯基)-N-(3,5-二氯-4-(1-(6-氯苯并[d]呋唑-2-基)環丙基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氯-4-(1-(5-(4-環丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二氟苯基)-2-(4-(乙基

磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氟-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二氟苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二甲基-4-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙基)-3,5-二甲基苯基)-2-(4-(乙基磺醯基)苯基)乙醯胺。

10. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如前述請求項中任一項之式(I)化合物，及選擇地一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

11. 一種如請求項 1 至 9 中任一項之式(I)化合物或如請求項 10 之醫藥組成物之用途，其係用於製造供治療 ROR γ 所媒介的疾病之藥物。

12. 一種如請求項 1 至 9 中任一項之式(I)化合物或如請求項 10 之醫藥組成物之用途，其係用於製造供治療其中 ROR γ 具有病理生理功能的疾病之藥物。

13. 如請求項 10 之醫藥組成物，其係與合適之下列組合：(1) TNF- α 抑制劑；(2)非選擇性 COX-1/COX-2 抑制劑；(3) COX-2 抑制劑；(4)用於發炎性疾病及自體免疫疾病之其他藥劑，包括葡萄糖皮質素、胺甲喋呤、來氟米特(leflunomide)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、環孢黴素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、青黴胺(penicillamine)、布西拉明(bucillamine)、阿克他利(actarit)、咪唑立濱

(mizoribine)、氯苯札利(lobenzarit)、環索奈德(ciclesonide)、羥氯喹(hydroxychloroquin)、d-青黴胺、硫代蘋果酸(aurothiomalate)、金諾芬(auranofin)或非經腸胃或經口之金、環磷醯胺、Lymphostate-B、BAFF/APRIL 抑制劑及 CTLA-4-Ig 或其模擬物，(5)白三烯生物合成抑制劑、5-脂肪加氫酶抑制劑或 5-脂肪加氫酶活化蛋白(FLAP)拮抗劑；(6) LTD4 受體拮抗劑；(7) PDE4 抑制劑；(8)抗組織胺 HI 受體拮抗劑；(9) α_1 及 α_2 -腎上腺素受體激動劑；(10)抗膽鹼劑；(11) β -腎上腺素受體激動劑；(12)類胰島素生長因子第 I 型(IGF-I)模擬物；(13)甾皮質類固醇；(14)激酶抑制劑，例如 Janus 激酶抑制劑(JAK 1 及/或 JAK2 及/或 JAK3 及/或 TYK2)、p38 MAPK 及 IKK2；(15) B-細胞標靶生物劑，例如利妥昔單抗(rituximab)；(16)選擇性共同刺激調節劑，例如阿巴西普(abatacept)；(17)介白素抑制劑，例如 IL-1 抑制劑，阿那白滯素(anakinra)，IL-6 抑制劑，托珠單抗(tocilizumab)，及 IL12/IL23 抑制劑，優特克單抗(ustekinumab)。